



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Romina
Abelleira París

Tesis doctoral

El impacto de la combinación
de la apnea obstructiva del
sueño y la diabetes mellitus.
Factores predictores y efectos
terapéuticos

Santiago de Compostela, 2024

Programa de doctorado en Investigación Clínica en Medicina



ESCOLA DE DOUTORAMENTO
INTERNACIONAL DA USC

TESIS DOCTORAL

EL IMPACTO DE LA COMBINACIÓN DE LA APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y LA DIABETES MELLITUS. FACTORES PREDICTORES Y EFECTOS TERAPÉUTICOS

Autor

Romina Abelleira París

Directores: Luis Valdés Cuadrado, Carlos Zamarrón Sanz

Tutor: Luis Valdés Cuadrado

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA



SANTIAGO DE COMPOSTELA
2024



CONFLICTO DE INTERÉS

Yo, Romina Abelleira París, con DNI 44840576Y

Declaro no tener ningún tipo de conflicto de interés, ni ninguna relación económica, personal, política, interés financiero ni académico que pueda influir en este trabajo.

Así mismo, y con la presente, declaro la completa autoría de las figuras y tablas no declaradas en copyright.

En Santiago de Compostela, 26 de febrero de 2024.

**A mis padres,
a mi marido y a mi hija
por ser luz en mi camino**

"El éxito es la suma de pequeños
esfuerzos repetidos día tras día"

Robert Collier

Agradecimientos

Quiero manifestar mi gratitud a todas las personas que me han impulsado, apoyado y ayudado en la elaboración de este proyecto:

A mi jefe y director de tesis, Prof. Dr. Luis Valdés Cuadrado, por animarme a hacerla, por su disponibilidad, por su paciencia, por ser un ejemplo de disciplina y esfuerzo y por enseñarme desde la residencia a luchar hasta el final haciendo de lo que parece imposible, posible. Sin su perseverancia, no me habría embarcado en este trabajo.

Al Dr. Carlos Zamarrón Sanz, codirector, compañero y amigo, por protegerme y confiar en mí desde el principio, por sus conocimientos, por apoyarme y hacer realidad este trabajo. Sin su ayuda esta tesis no habría sido posible.

En general a todos mis compañeros del Servicio de Neumología por su apoyo, por su interés y por contribuir en mi formación. En especial, a Ana Casal, compañera y amiga, por su apoyo incondicional, por sus consejos y por su ayuda, especialmente en los momentos más duros.

A mis padres, por quererme de manera incondicional, por ser mi ejemplo en la vida y por enseñarme que con esfuerzo y sacrificio se consiguen los objetivos.

A mi marido, por ser mi luz y mi paz, por estar a mi lado y apoyarme en todas las decisiones, pero, sobre todo, por quererme y levantarme en mis caídas.

A mi hija, por ser mi motor de vida. Sin duda, el mejor sueño hecho realidad.

A mis amigas de toda la vida, en especial a Laura, por creer en mí, por ser una incondicional y saber respetar mis ausencias físicas para intentar cumplir mis sueños.

A toda la gente que de una manera u otra confió y sumó en mi vida.

A los pacientes, sin ellos, este trabajo no podría realizarse.

ÍNDICE

Presentación	12
Resumen	15
Resumo	18
Summary	21
Abreviaturas.....	24
CAPÍTULO 1 Apnea obstructiva del sueño (AOS) Introducción.....	28
1.1 DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SOCIAL DE LA AOS.....	28
1.1.1 Definición.....	28
1.1.2 Epidemiología e impacto social	29
1.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR EN LA AOS. VARIABLES ANATÓMICAS Y FUNCIONALES DE RIESGO Y SUS CONSECUENCIAS.....	30
1.2.1 Edad. Envejecimiento.....	31
1.2.2 Sexo. Embarazo. Menopausia	31
1.2.3 Obesidad.....	32
1.2.4 Alteraciones craneofaciales y vía aérea superior	32
1.2.5 Tabaco	32
1.2.6 Historia familiar de ronquido o AOS	32
1.2.7 Otras	33
1.3 APROXIMACIÓN CLÍNICA A LA AOS. EXPLORACIÓN FÍSICA. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	33
1.3.1 Aproximación clínica a la AOS.....	33
1.3.2 Exploración física.....	34
1.3.2.1 Índice de masa corporal (IMC).....	34
1.3.2.2 Cuello y cadera	34
1.3.2.3 Anomalías craneofaciales. Exploración básica	35
1.3.2.4 Anomalías craneofaciales. Exploración avanzada	37
1.3.2.4.1 Cefalometría.....	37
1.3.2.4.2 Tomografía Computarizada	37
1.3.2.4.3 Resonancia Magnética	37
1.3.2.4.4 Videosomnoscopia	37

1.3.3 Cuestionarios:.....	38
1.3.3.1 Escala somnolencia Epworth.....	38
1.3.3.2 Berlin Questionnaire (BQ)	38
1.3.3.3 STOP-BANG.....	39
1.3.4 Diagnóstico diferencial	39
1.4 AOS Y COMORBILIDADES. NIVELES DE GRAVEDAD EN LA AOS.....	40
1.4.1 HTA y riesgo cardiovascular	40
1.4.2 Alteraciones sistema endocrino: diabetes mellitus y otras.....	41
1.4.3 AOS y cáncer	42
1.4.4 Síndrome Overlap con hipoventilación.....	43
1.4.5 AOS y otras comorbilidades	43
1.4.6 Niveles de gravedad en la AOS.....	45
1.5 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LA AOS.....	46
1.5.1 Polisomnografía (PSG)	47
1.5.2 Poligrafía respiratoria (PR)	47
1.5.3 Otros métodos diagnósticos	48
1.6 TRATAMIENTO EN LA AOS	48
1.6.1 Medidas generales	49
1.6.2 CPAP. Titulación. AutoCPAP. Efectos secundarios.....	50
1.6.3 Presión positiva binivel en la vía aérea (BIPAP) y servoventilación adaptativa (SVA)	53
1.6.4 Dispositivos de avance mandibular. Otros dispositivos intraorales	54
1.6.5 Cirugía bariátrica.....	54
1.6.6 Cirugía otorrinolaringóloga y maxilofacial.....	54
1.6.6.1 Cirugía nasal y de la faringe:.....	54
1.6.6.2 Cirugía de la base de la lengua	55
1.6.6.3 Cirugía laríngea (epiglotis).....	55
1.6.6.4 Cirugía maxilomandibular.....	55
1.6.6.5 Traqueotomía.....	55
1.6.7 Electroestimulación nervio hipogloso y musculatura orofaríngea. Terapia miofuncional.....	55
1.6.8 Tratamiento farmacológico	56
1.7 SEGUIMIENTO EN LOS PACIENTES CON AOS.....	57
1.7.1 Organización asistencial.....	57
1.7.2 Control de la CPAP	57

CAPÍTULO 2 Justificación, hipótesis y objetivos	62
2.1 JUSTIFICACIÓN.....	62
2.2 HIPÓTESIS.....	62
2.3 OBJETIVOS.....	63
CAPÍTULO 3 Material y métodos	65
3.1 RECOGIDA DE INFORMACIÓN	65
3.2 ARTÍCULO 1. IMPACTO DEL SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO EN LA NEUROPATÍA DIABÉTICA. REVISIÓN SISTEMÁTICA.	65
3.2.1 Tipo de estudio	65
3.2.2 Criterios análisis.....	66
3.2.3 Criterios de selección	66
3.2.4 Extracción de datos y evaluación de calidad.....	66
3.2.5 Síntesis de información	67
3.3 ARTÍCULO 2. DIABETES Y APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO. UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.	67
3.3.1 Tipo de estudio	67
3.3.2 Selección inicial de variables demográficas y analíticas	68
3.3.3 Criterios diagnósticos poligrafía respiratoria	68
3.3.4 Criterios diagnósticos de DM y de preDM	69
3.3.5 Análisis estadístico.....	69
3.4 ARTÍCULO 3. RELACIÓN ENTRE LA APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.	69
3.4.1 Tipo de estudio	69
3.4.2 Selección inicial de variables demográficas y analíticas	69
3.4.3 Criterios diagnósticos poligrafía respiratoria	70
3.4.4 Criterios diagnósticos de DM y de preDM	70
3.4.5 Terapia con CPAP.....	71
3.4.6 Análisis estadístico.....	71
3.5 ASPECTOS ÉTICOS	71
CAPÍTULO 4 Resultados	75
4.1 IMPACTO DEL SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO EN LA NEUROPATÍA DIABÉTICA. REVISIÓN SISTEMÁTICA	75
4.2 DIABETES Y APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO. UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.....	87

4.3 RELACIÓN ENTRE LA APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	100
CAPÍTULO 5 Discusión.....	112
5.1 DISCUSIÓN DE LA HIPÓTESIS	112
5.2 DISCUSIÓN DEL MÉTODO.....	113
5.3 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	116
5.4 FORTALEZAS	123
CAPÍTULO 6 Conclusiones.....	127
CAPÍTULO 7 Bibliografía.....	129
CAPÍTULO 8 Anexos.....	153
8.1 ANEXO 1. ÍNDICE DE LAS PUBLICACIONES INCLUIDAS EN ESTA TESIS.....	154
8.2 ANEXO 2. APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO.....	182
8.3 ANEXO 3. PERMISOS DE LAS TABLAS Y FIGURAS INCLUIDAS EN LA TESIS.	184
8.3.1 Anexo 3.1. Permiso para el uso de tabla 1 y 2, y figuras 6,7, 8 y 9 incluidas en la tesis.....	184
8.3.2 Anexo 3.2. Permiso para el uso de la figura 3.....	184
8.3.3 Anexo 3.3. Permiso para el uso de las figuras 4 y 5	185
8.4 ANEXO 4. PERMISO DE LA REVISTA PARA LA PUBLICACIÓN DE LOS ARTÍCULOS EN LA TESIS. <i>COPYRIGHT. MEDICINA CLÍNICA.</i>	186
8.5 ANEXO 5. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	188
8.5.1 Tablas.....	188
8.5.2 Figuras.....	189

Presentación

Presentación

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un motivo de consulta frecuente en Neumología, tanto por su prevalencia clínica como por el impacto que tiene en la vida diaria de los pacientes, no sólo por los síntomas, sino por la importante carga de comorbilidad que engloba de forma directa o indirecta. Todo ello, repercute en una peor calidad de vida y tiene repercusión en el gasto sanitario. Tradicionalmente se ha visto que uno de los principales factores de riesgo asociados a la AOS son la edad, la obesidad y el género masculino, no obstante, en la literatura existen muchas circunstancias que podrían repercutir en su incidencia y aumento de la prevalencia. Entre ellas, destaca la diabetes mellitus (DM). El punto de unión de la AOS con la DM podría ser bidireccional. Por un lado, un mal control metabólico de la DM favorecería el desarrollo de una neuropatía diabética favoreciendo el colapso de la vía aérea superior (VAS) por daño a nivel de la musculatura dilatadora. Por otro lado, tener una AOS, sería un factor de riesgo, sobre todo si no se trata, de presentar una DM a través de mecanismos intermedios desencadenados por la hipoxemia y los cambios de la presión intratorácica como son el estrés oxidativo, el estado proinflamatorio y la activación del sistema nervioso simpático. No podemos obviar, que los factores de riesgo tradicionales de AOS señalados con anterioridad, son variables que también se asocian a la DM, por lo que sería de interés estudiar la reciprocidad AOS-DM en ausencia de estos factores confusores.

Para esta tesis se ha realizado una revisión sistemática y un muestreo de nuestra propia cohorte de pacientes que se dividió en un grupo de casos y en un grupo de controles en función de si tenían o no AOS, tras ajustar por factores confusores (edad, género e índice de masa corporal). Los trabajos se diseñaron con los siguientes propósitos:

- Realizar una revisión sistemática para valorar si entre los pacientes con AOS y DM aumenta el riesgo de neuropatía diabética, periférica y autonómica.
- Analizar la asociación de AOS con DM y preDM, controlar posibles factores de confusión e identificar marcadores específicos de DM y preDM en pacientes con AOS.
- Averiguar la relación entre AOS y DM en un grupo clínico de pacientes y evaluar el efecto del tratamiento con CPAP a largo plazo.

Este trabajo ha sido estructurado en 9 capítulos. En la introducción se hace una revisión de la AOS en cuanto a definición, epidemiología, fisiopatología, factores de riesgo, exploración física, diagnóstico diferencial, métodos diagnósticos, tipos de tratamiento y seguimiento. El segundo capítulo presenta los objetivos principales de esta tesis doctoral. En el tercer capítulo se incluyen las características de los sujetos incluidos en el estudio, así como la metodología empleada para el desarrollo de este trabajo. El cuarto capítulo corresponde a los resultados de la presente tesis doctoral, presentada en formato de compendio de publicaciones, e incluye tres artículos ya publicados. El quinto capítulo hace referencia a la discusión de los resultados obtenidos y el sexto resume las conclusiones de este trabajo. El capítulo 7 refleja la ausencia de conflictos de interés en todos los artículos que forman parte de esta tesis doctoral. Esto es extensible tanto a la candidata doctoral como al resto de coautores mencionados en las publicaciones. El capítulo 8 incluye las referencias utilizadas y el noveno recoge la información comprendida en los anexos.

Nota: esta es una tesis doctoral en la modalidad de compendio por artículos, los cuales han sido recientemente publicados en revistas internacionales como se presenta a continuación. El primer artículo es una revisión sistemática publicada en Medicina Clínica, revista con un factor de impacto de 3,2 en el año 2021. El segundo artículo es un estudio de casos y controles, publicado también en Medicina Clínica con un factor de impacto de 3,9 en el año 2023. El tercer artículo es un estudio de seguimiento que analiza si los pacientes con AOS desarrollan más DM, que también se publica en Medicina Clínica con el mismo factor de impacto que el segundo.

Respecto a la contribución de la doctoranda en el desarrollo de los artículos publicados incluidos en esta tesis, en el caso del estudio **“Impacto del síndrome de apnea-hipopnea del sueño en la neuropatía diabética. Revisión sistemática”**, fue la encargada del diseño del estudio, realizó y participó en el estudio, preparó el manuscrito y lo envió para su publicación. En el artículo **“Diabetes y apnea obstructiva del sueño. Un estudio de casos y controles”**, la doctoranda participó en la concepción y diseño del estudio, fue la responsable de recopilar los datos y participó en el análisis e interpretación de los resultados. Elaboró el borrador del artículo, realizando una revisión crítica de su contenido, siendo también responsable de su envío para publicación. En el estudio **“Relación entre la apnea obstructiva del sueño y la diabetes mellitus tipo 2”**, la doctoranda diseñó el estudio, fue responsable de la recopilación de datos, participó en los análisis estadísticos y preparó, editó y envió el manuscrito.

Resumen

Resumen

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una patología común en la población y es una de las principales causas de morbilidad, mortalidad, consulta y uso de recursos sociosanitarios.

Los pacientes con AOS suelen tener otras comorbilidades, como diabetes mellitus (DM). Esta relación parece ser recíproca, es decir, los pacientes con AOS tienen mayor riesgo de DM y los enfermos con DM tienen mayor riesgo de AOS. El mal control glucémico podría tener repercusiones a nivel de la microvasculatura y favorecer el desarrollo de una neuropatía diabética, lo que perpetuaría el círculo AOS-DM. Además, tanto la AOS como la DM influyen en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares de manera individual y es de esperar que, en combinación se potencien. Por este motivo, es importante confirmar si la presentación simultánea de ambas patologías aumenta el riesgo de secuelas cardiovasculares y si esta situación requiere de una mayor atención por parte de las autoridades sanitarias. No es infrecuente que ambas patologías se asocien a otros factores comórbidos que podrían interactuar como factores confusores como la edad, el género o el índice de masa corporal (IMC). En una sanidad cada vez más globalizada, con unos recursos finitos, surge la necesidad de verificar e identificar dicha asociación y averiguar sus factores predictores para prevenir, diagnosticar y tratar de manera eficiente a este grupo de población.

Por todo lo anterior, se han desarrollado tres estudios, publicados en revistas de alto factor de impacto y que responden a los principales objetivos de esta tesis. El primero de ellos es una revisión sistemática que trata de identificar si existe mayor riesgo de neuropatía diabética, periférica y autonómica entre los pacientes con AOS y DM. Los otros dos se basan en una investigación realizada en nuestra propia cohorte de enfermos. El segundo, valora la asociación de la AOS con la DM y la preDM vigilando los factores de confusión e identifica marcadores específicos para DM y preDM en pacientes con AOS. El tercero, estudia la relación entre AOS y DM y analiza los efectos del tratamiento con CPAP a largo plazo. Las conclusiones más relevantes de esta investigación son:

- Los resultados observados sugieren una relación entre DM y AOS en la aparición de neuropatía diabética.

- La AOS, tras ajuste de diferentes variables de confusión, se vincula con la DM y con la preDM. Además, en los pacientes con AOS existen factores específicos tanto de DM como de preDM. Para la misma edad, sexo e IMC, si tiene AOS, tiene más probabilidades de tener DM o preDM que alguien sin AOS. El tratamiento temprano de estas afecciones puede ayudar a reducir el riesgo de patologías cardiovasculares.

- La existencia de AOS es un factor de riesgo en la incidencia de DM, la cual aumenta en los AOS graves y disminuye en los casos moderados y graves tras el tratamiento con CPAP.

Resumo

Resumo

A apnea obstrutiva do sono (AOS) é unha patoloxía común na poboación e é una das principais causas de morbilidade, mortalidad, consulta e uso de recursos sociosanitarios.

Os doentes con AOS soen ter outras comorbilidades, como diabetes mellitus (DM). Esta relación parecer ser recíproca, é dicir, en pacientes con AOS teñen maior risco de DM e os enfermos con DM teñen maior risco de AOS. O mal control glicémico podería ter repercusións a nivel da microvasculatura e favorecer o desenvolvemento dunha neuropatía diabética, o que perpetúa o círculo AOS-DM. Ademais, tanto a AOS como a DM inflúen no desenrolo de complicacións cardiovasculares de maneira individual e é de esperar que, en combinación se potencien. Por este motivo, é importante confirmar se a presentación simultánea de ambas patoloxías aumenta o risco de secuelas cardiovasculares e se esta situación require dunha maior atención por parte das autoridades sanitarias. Non é infrecuente que ambas patoloxías se asocien a outros factores comórbidos que poden interactuar como factores confusores como a idade, o xénero e o índice de masa corporal (IMC). Nunca sanidade cada vez máis globalizada, cuns recursos finitos, xurde a necesidade de verificar e identificar dita asociación e averiguar os seus factores predictores para previr, diagnosticar e tratar de maneira eficiente a este grupo de poboación.

Por todo o anterior, desenvolveronse tres estudos, publicados en revistas de alto factor de impacto e que responden aos principais obxectivos desta tese. O primeiro deles é una revisión sistemática que trata de identificar se existe maior risco de neuropatía diabética, periférica e autonómica entre os doentes con AOS e DM. Os outros dous baséanse nunha investigación realizada na nosa propia cohorte de enfermos. O segundo, valora a asociación da AOS coa DM e coa preDM vixilando os factores de confusión e identifica marcadores específicos para DM e preDM en doentes con AOS. O terceiro, estuda a relación entre AOS e DM e analiza os efectos do tratamento con CPAP a longo prazo. As conclusións máis relevantes desta investigación son:

- Os resultados observados suxieren unha relación entre DM e AOS na aparición de neuropatía diabética.

- A AOS, tras axuste de diferentes variables de confusión, vicúlase coa DM e coa preDM. Ademais, nos doentes con AOS existen factores específicos tanto de DM como de preDM. Para a mesma idade, sexo e IMC, se teñen AOS, teñen máis probabilidades de ter DM ou preDM que alguén sen AOS. O tratamento prematuro destas afeccións pode axudar a reducir o risco de patoloxías cardiovasculares

- A existencia de AOS é un factor de risco na incidencia de DM, a cal aumenta nos AOS graves e diminúe nos casos moderados e graves tralo tratamento con CPAP.

Summary

Summary

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common pathology in the population and is one of the main causes of morbidity, mortality, consultation and use of social and health care resources.

Patients with OSA often have other comorbidities, such as diabetes mellitus (DM). This relationship appears to be reciprocal, i.e., in patients with OSA have a higher risk of DM and patients with DM have a higher risk of OSA. Poor glycemic control could have repercussions at the microvasculature level and favor the development of diabetic neuropathy, which would perpetuate the OSA-DM cycle. Furthermore, both OSA and DM influence the development of cardiovascular complications individually and it is to be expected that, in combination, they are potentiated. For this reason, it is important to confirm whether the simultaneous presentation of both pathologies increases the risk of cardiovascular sequelae and whether this situation requires greater attention from the health authorities. It is not uncommon for both pathologies to be associated with other comorbid factors that could interact as confounding factors such as age, gender or body mass index (BMI). In an increasingly globalized healthcare system, with finite resources, there is a need to verify and identify this association and find out its predictors in order to prevent, diagnose and treat this population group efficiently.

For all these reasons, three studies have been developed, published in high impact factor journals, which respond to the main objectives of this thesis. The first one is a systematic review that tries to identify whether there is a higher risk of diabetic, peripheral and autonomic neuropathy among patients with OSA and DM. The other two are based on an investigation carried out in our own cohort of patients. The second assesses the association of OSA with DM and preDM by monitoring confounding factors and identifies specific markers for DM and preDM in patients with OSA. The third studies the relationship between OSA and DM and analyzes the effects of long-term CPAP treatment. The most relevant conclusions of this investigation are:

- The observed results suggest a relationship between DM and OSA in the development of diabetic neuropathy.

- OSA, after adjustment for different confounding variables, is associated with DM and pre-MD. Moreover, in patients with OSA there are specific factors for both DM and preDM. For the same age, sex and BMI, if you have OSA, you are more likely to have DM or preDM than someone without OSA. Early treatment of these conditions can help reduce the risk of cardiovascular pathologies.

- The existence of OSA is a risk factor in the incidence of DM, which increases in severe OSA and decreases in moderate and severe cases after treatment with CPAP.

Abreviaturas

Abreviaturas

AASM:	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
AO:	Apnea obstructiva
AOS:	Apnea obstructiva del sueño
BIPAP:	Presión positiva binivel en la vía aérea/vías respiratorias.
BQ:	<i>Berlin Questionnaire</i>
CI:	Cardiopatía isquémica
CPAP:	Presión continua en la vía aérea/ vías respiratorias
CT90:	Tiempo acumulado con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90%
CT80:	Tiempo acumulado con saturación de oxihemoglobina por debajo del 80%
CV:	Enfermedad cardiovascular o cerebrovascular
DAM:	Dispositivo de avance mandibular
DC:	Deterioro cognitivo
DLP:	Dislipidemia
DM2:	Diabetes mellitus tipo 2
EA:	Enfermedad de Alzheimer
ECV:	Enfermedad cardiovascular
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EMG:	Electromiografía
EPAP:	Presión positiva aérea espiratoria

EPWORTH: Escala de somnolencia de Epworth

ERAM: Esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares

ESD: Excesiva somnolencia diurna

ESE: Escala de somnolencia de Epworth

EVC: Enfermedad vascular cerebral

FA: Fibrilación auricular

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

Hb: Hemoglobina

HbA1c%: Hemoglobina glicosilada

HDL: *High-density lipoprotein*

HI: Hipoxemia intermitente

HIF-1: Factor inducido por la hipoxia

HTA: Hipertensión arterial

HTP: Hipertensión pulmonar

IAH: Índice de apnea-hipopnea

IAM: Infarto agudo de miocardio

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva

IMC: Índice de masa corporal

IDO: Índice desaturación oxígeno/h

LDL: *Low-density lipoprotein*

MNSI: *Michigan neuropathy screening instrument*

MVAP: *Multivariable apnea prediction*

ND: Neuropatía diabética

NPD: Neuropatía diabética

NHP: *Nottingham health profile*

PAT:	<i>Peripheral arterial tone</i>
pCO₂:	Presión parcial de dióxido de carbono
PAD:	Presión arterial diastólica
PAS:	Presión arterial sistólica
PR:	Poligrafía respiratoria
preDM:	Prediabetes mellitus
PSG:	Polisomnografía
QSQ:	<i>Quebec sleep questionnaire</i>
SAHS:	Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño
SAOS:	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
SaO₂:	Saturación de oxígeno
SAQLI:	<i>Sleep apnoea quality of life index</i>
SF-12:	<i>Medical Outcome Short form 12</i>
SF-36:	<i>Medical Outcome Short form 36</i>
SVA:	Servoventilación adaptativa
SHO:	Síndrome hipoventilación obesidad
SM:	Síndrome metabólico
TEP:	Tromboembolismo pulmonar
TORS:	<i>Transoral robotic surgery</i>
TSH:	<i>Thyroid-stimulating hormone</i>
VAS:	Vía aérea superior

CAPÍTULO 1

Apnea obstructiva del sueño (AOS)

Introducción

CAPÍTULO 1

Apnea obstructiva del sueño (AOS)

Introducción

1.1 DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SOCIAL DE LA AOS

1.1.1 Definición

La AOS, caracterizada por una obstrucción completa (apnea) y parcial (hipopnea) de la vía aérea superior, es un importante problema de salud pública en nuestra sociedad¹. La AOS se define según las siguientes premisas²:

1. Si índice de apnea-hipopnea (IAH) $\geq 15/h$, mayoritariamente obstructivas.
2. Si presenta un IAH $\geq 5/h$ asociado con una o más de las siguientes condiciones: somnolencia diurna excesiva, sueño no reparador, fatiga excesiva y/o deterioro de la calidad de vida relacionada con el sueño, que no se justifican por otras causas.
 - i. Apnea obstructiva (AO): Ausencia o disminución $>90\%$ de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de >10 segundos de duración acompañado de esfuerzo respiratorio registrado por las bandas toracoabdominales³.
 - ii. Apnea central: Ausencia o disminución $> 90\%$ de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de >10 segundos de duración sin estar acompañado de esfuerzo respiratorio registrado por las bandas toracoabdominales³.
 - iii. Apnea mixta: Evento respiratorio que, normalmente, se inicia con un componente central y termina en un componente obstructivo³.
 - iv. Hipopnea: Una reducción $>30\%$ a $< 90\%$ en la intensidad de la señal reflejada que dura >10 segundos o una reducción significativa del sumatorio toracoabdominal que se acompaña de una desaturación ($\geq 3\%$) y/o un microdespertar en el electroencefalograma³.
 - v. Esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (ERAM): Episodio >10 segundos de aumento progresivo del esfuerzo respiratorio que termina con un

microdespertar (sin evidente disminución de la amplitud del flujo). Además, puede identificarse por periodos breves de limitación del flujo –aplanamiento de la señal de la sonda nasal o disminución del sumatorio toracoabdominal acompañados de un microdespertar)³.

1.1.2 Epidemiología e impacto social

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la AOS es una enfermedad muy prevalente asociada a comorbilidades como la hipertensión arterial (HTA), enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Así mismo, se ha asociado a accidentabilidad, disminución del rendimiento laboral por falta de concentración y de atención y a una mayor mortalidad, así como deterioro de la calidad de vida^{4,5}. El uso de recursos sociosanitarios se duplica en relación con los diagnosticados y tratados de manera adecuada³. Por todo ello, la AOS se considera un problema de salud pública de primera dimensión. En la población española, la AOS sintomática está presente entre el 3 y 6% de la población y entre el 24 y 26% tiene un AOS grave/muy grave³. Esta amplia variación en la prevalencia de la AOS en los diferentes estudios depende de los criterios utilizados para el diagnóstico de la AOS^{2,6} (Tabla 1).

La calidad de vida relacionada con la salud se refiere al impacto de la enfermedad y su tratamiento en las percepciones de los pacientes sobre su estado de salud. Existen muchas herramientas para el análisis de calidad de vida de enfermedades crónicas. El más utilizado es el *Medical Outcome Short Form 36* (SF-36), que también tiene una versión reducida, el SF-12. Los pacientes con AOS tienen una reducción de los valores de cada ítem evaluado⁷. El *Sleep Heart Health Study* demostró una relación directa entre la gravedad del AOS y la alteración de la calidad de vida medidas con el SF-36⁸.

Tabla 1. Investigaciones que analizan la prevalencia de la apnea obstructiva del sueño por país². "Reproducido con el permiso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) 2023". "(Anexo 3.1)"

País	Autor	Rango de edad	Hombres (%)	Criterios de análisis	IAH > 5 Hombre; mujer	IAH > 15 Hombre; mujer
Australia	Marshall NS, 2008	40-65	73	AASM 2012	25,5%; 23,5%	4,7%; 4,9%
Brasil	Tufik S, 2010	20-80	45	AASM 2007	46,5%; 30,6%	24,8%; 9,6%
Alemania	Fietze I, 2018	20-81	54	AASM 2007	59,4%; 33,2%	29,7%; 13,2%
Hong Kong	Ip MS, 2001	30-60	100	AASM 2007	8,8%	5,3%
Hong Kong	Ip MS, 2004	30-60	0	AASM 2007	3,7%	1,9%
Islandia	Arnardottir ES, 2016	40-65	-	AASM 2007	13,3% 10,8%	10,6% 4,8%
Japón	Nakayama-Ashida Y, 2008	23-59	-	AASM 2012	59,7%	22,3%
Nueva Zelanda	Mihaere KM, 2009	30-59	-	AASM 2007	12,5%; 3,4%	3,9%; 0,2%
Noruega	Hrubos-Strom H, 2011	30-65	55	AASM 2007	21%; 13%	11,0%; 6,0%
Polonia	Plywaczewski R, 2008	41-72	54	AASM 2007	36,2%; 18,4%	15,8%; 7,6%
Corea del Sur	Kim J, 2004	40-69	69	AASM 2007	27,1%; 16,8%	10,1%; 4,7%
Singapur	Tan A, 2016	21-79	50	AASM 2007	62,3%; 62,3%	26,1%; 26,1%
Singapur	Tan A, 2016	21-79	50	AASM 2012	70,8%; 70,8%	30,5%; 30,5%
Suiza	Heinzer R, 2015	40-85	48	AASM 2012	83,8%; 60,8%	49,7%; 23,4%
EE. UU.	Peppard PE, 2013	30-70	55	AASM 2007	33,9%; 17,4%	13,0%; 6,0%
España	Duran J, 2001	30-70	49	AASM 2007	26,2%; 28,0%	14,2% 7,0%

AASM: Academia Americana de Medicina del Sueño; IAH: índice de apnea-hipopnea.

1.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR EN LA AOS. VARIABLES ANATÓMICAS Y FUNCIONALES DE RIESGO Y SUS CONSECUENCIAS

La AOS se caracteriza por el colapso total o parcial de la vía aérea superior (VAS) de manera repetitiva, que dan lugar a cambios en la presión intratorácica, períodos de hipoxemia/hipercapnia e incremento de la actividad del sistema vegetativo, con los consiguientes efectos a nivel sistémico. Estos episodios repetitivos de hipoxemia e hipercapnia estimulan los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo activando la respuesta ventilatoria y suprimiendo la obstrucción. Los músculos geniogloso y tensor palatino mantienen el control de la VAS durante la inhalación, y las áreas retropalatina y retrolingual son los principales puntos de obstrucción. El cierre del VAS durante el sueño se debe a un desequilibrio entre las fuerzas que favorecen la apertura y las fuerzas que favorecen su cierre^{9,10}. **Figuras 1 y 2.**

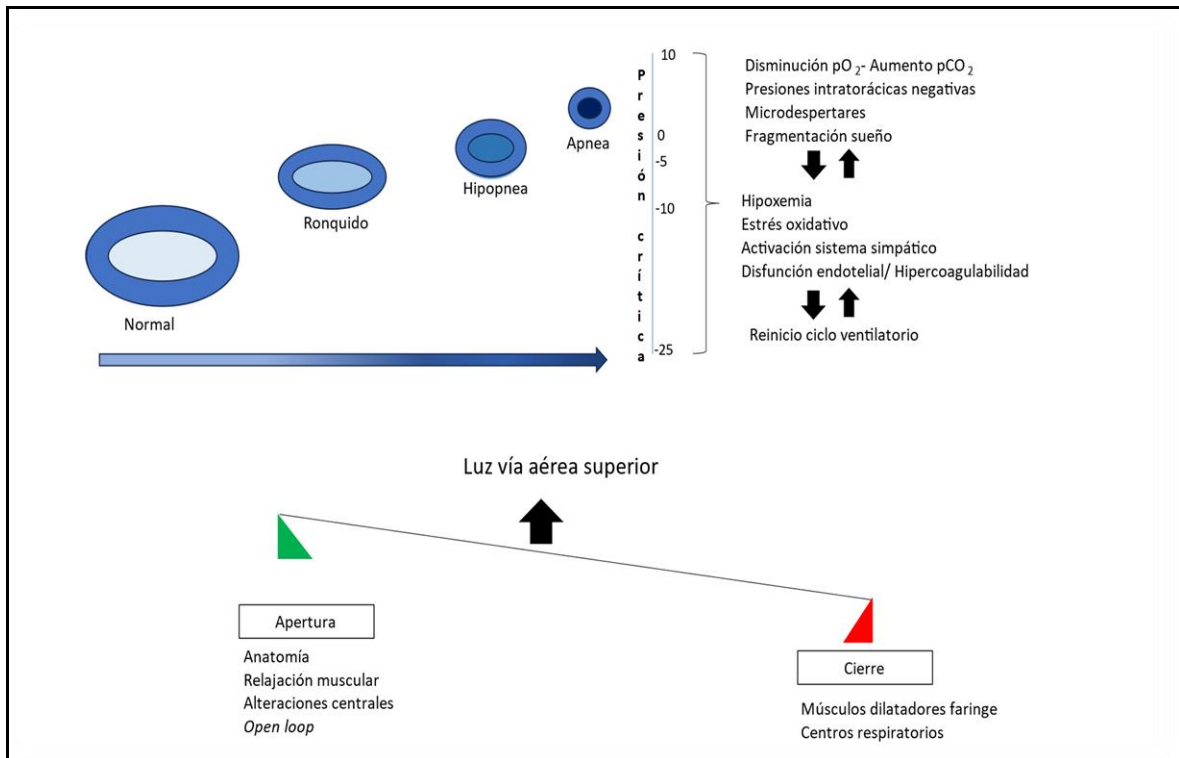


Figura 1. Fisiopatología de la AOS. Presión crítica. Factores que influyen en el calibre vía área superior.

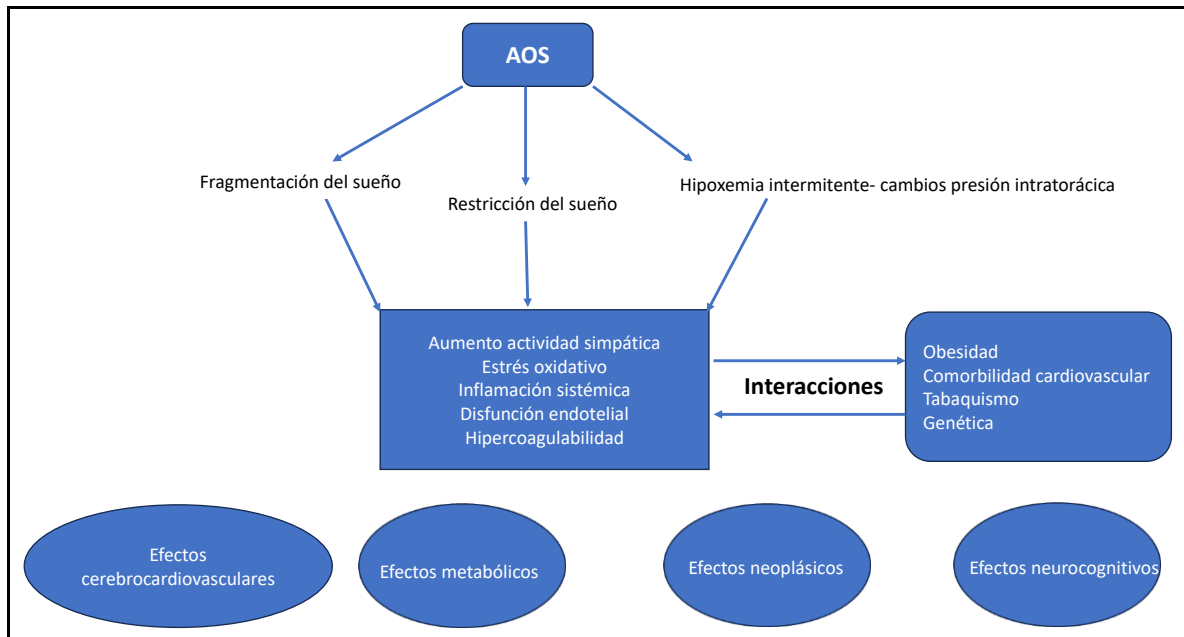


Figura 2. AOS: Cambios fisiológicos y biológicos

1.2.1 Edad. Envejecimiento

La AOS aumenta su prevalencia desde la juventud y puede llegar a triplicarse entre la sexta y séptima década de la vida, a partir de las cuales se suele estabilizar. En el envejecimiento existe una pérdida de la elasticidad tisular a nivel de la VAS y un alargamiento del paladar blando que, junto a la posibilidad de acumulación de tejido adiposo en el cuello, favorecen el colapso de la vía aérea superior^{11,12}.

1.2.2 Sexo. Embarazo. Menopausia

La AOS es dos o tres veces más frecuente en varones que en mujeres¹³. Las mujeres están protegidas de la AOS antes de la menopausia por los niveles elevados de progesterona y estrógeno, y los niveles bajos de testosterona. En la menopausia, el riesgo de AOS puede triplicarse y cuatriplicarse con respecto a la premenopausia hasta igualarse a los hombres del mismo rango de edad. El aumento del tono de la musculatura dilatadora faríngea y el aumento de la estabilidad del centro respiratorio pueden estar favorecidos por acción de la progesterona. El estado hormonal también influye en la distribución del tejido adiposo, más central en la menopausia. Existen también diferencias anatómicas en la VAS, más larga y flácida en los hombres y más corta y ancha en las mujeres. El control ventilatorio podría ser diferente entre ambos sexos, con mayor respuesta hipóxica e hipercápnica en los hombres en relación a algunos factores químicos. Los cambios fisiopatológicos que se producen en el embarazo podrían proteger u ocasionar AOS. Protegerían, el aumento de ventilación minuto,

la preferencia por el decúbito lateral, la disminución del sueño REM y el aumento estímulo ventilatorio y de la actividad de los músculos dilatadores de la faringe por efecto de progesterona. Los factores que podrían desencadenarlo serían el edema de la VAS, la disminución del calibre de la VAS, la disminución de la capacidad residual funcional y el aumento de peso durante el embarazo¹⁴.

1.2.3 Obesidad

En diferentes estudios, el riesgo de AOS se ha correlacionado positivamente con el índice de masa corporal (IMC) y con la ganancia porcentual de peso corporal. Esto se debe a la distribución del tejido adiposo, tanto a nivel corporal como en el cuello, y a los desequilibrios hormonales como, por ejemplo, a nivel de la leptina, con mayor resistencia a su efecto y perpetuación del círculo vicioso apnea-obesidad y sus efectos negativos en el control de la estabilidad del centro respiratorio y de la capacidad respiratoria. La mayor parte los pacientes con un síndrome de hipoventilación obesidad (SHO) son AOS (90%)^{13,15}.

1.2.4 Alteraciones craneofaciales y vía aérea superior

Las alteraciones craneofaciales y de la VAS aumentan la probabilidad de tener AOS. Estos factores son más reconocidos en la población asiática, donde tradicionalmente la obesidad no es tan prevalente como en la población occidental. Anormalidades a nivel maxilar, como micrognatia, retrognatia, o hipertrofia amigdalal o adenoidea, son algunos ejemplos. Las últimas son más frecuentes en población infantil¹³.

En algunas enfermedades, como el síndrome de Kleine-Levin o el síndrome de Down, pueden darse una combinación de estas alteraciones y favorecer la aparición de una AOS.

1.2.5 Tabaco

El tabaco puede aumentar el riesgo o aumentar el grado de AOS. Esto podría explicarse por el edema que produce el tabaco a nivel de la VAS. Los fumadores activos tienen tres veces más probabilidad de tener AOS que aquellos nunca fumadores o exfumadores¹⁶.

1.2.6 Historia familiar de ronquido o AOS

El ronquido y AOS presentan una historia familiar en que sugiere una base genética. La morfología del macizo craneofacial o los factores que favorecen la obesidad también pueden influir. Hasta un 40% de las variaciones en el IAH podrían deberse a una base genética^{17,18}.

1.2.7 Otras

Las alteraciones a nivel nasal (hipertrofia cornetes, rinitis, desvío nasal...), exposición a niveles altos de contaminación ambiental (dióxido de nitrógeno...), así como determinadas medicaciones/sustancias sedantes o depresoras como el alcohol, benzodiacepinas, o incluso condiciones médicas como la diabetes mellitus, acromegalia, hipotiroidismo, etc., podrían contribuir a la AOS o empeorar su gravedad^{19,20}. Por otro lado, la posición en la que se duerme puede influir en la AOS; así, la posición supina puede aumentar la resistencia de la VAS al disminuir su tamaño y la AOS puede agravarse, o sólo estar presente en esta posición. Existen diferentes definiciones de AOS posicional, pero la más aceptada es cuando se duplica el IAH en supino con respecto al IAH no supino⁴

1.3 APROXIMACIÓN CLÍNICA A LA AOS. EXPLORACIÓN FÍSICA. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

1.3.1 Aproximación clínica a la AOS

La *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD) contiene más de 80 entidades patológicas, por lo que es importante realizar una historia clínica detallada y un enfoque multidisciplinar adecuado que permitan un diagnóstico y un tratamiento correctos de las diferentes identidades.

El interrogatorio sobre los trastornos respiratorios durante el sueño incluye entre otros: ronquido y apneas observadas, asfixias nocturnas, nicturia, cansancio y/o excesiva somnolencia, número de horas de sueño percibidas, cefalea matutina y dificultad de concentración⁹. La sospecha clínica de AOS incluye pacientes con obesidad, ICC, FA, HTA refractaria, DM 2, arritmias nocturnas, accidentes cerebrovasculares, hipertensión pulmonar, individuos con accidentabilidad y enfermedades respiratorias con sospecha de mayor deterioro gasométrico del esperado³.

El ronquido es muy frecuente y 40% de los varones y 20% de las mujeres de la población general lo presentan de forma ocasional. Es un síntoma con alta sensibilidad (80-90%) aunque poca especificidad para el diagnóstico de AOS (50%)²¹. La mayoría de roncadores no tienen AOS y su presencia en solitario no es suficiente para la realización de un estudio de sueño en búsqueda de un diagnóstico de AOS³. Las apneas presenciadas es el síntoma más específico y aumenta la probabilidad si se observan de forma repetida durante la misma noche y si son de larga duración. La somnolencia es poco específica y sensible, pero es muy importante, porque marca la repercusión clínica de la AOS. Otras causas importantes de hipersomnia³ se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial hipersomnia³. "Reproducido con el permiso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) 2023". "(Anexo 3.1)"

Trastornos de la conducta	Mala higiene del sueño, sdr de sueño insuficiente, horario de sueño interpuesto, otros
Enfermedades psiquiátricas	Trastornos del estado de ánimo, psicosis, otros
Factores ambientales	Trastorno del sueño ambiental, toxinas, otros.
Drogodependencias	Alcoholismo, hipnóticos, estimulantes, otros
Alteraciones respiratorias del sueño	SAHS, sdr de apnea central, sdr de hipoventilación alveolar central, taquipnea neurogénica del sueño, otros
Movimientos anormales	Sdr de movimientos periódicos de las piernas, otros
Alteraciones vigilia-sueño	Grandes dormilones, jet lag, trabajo a turnos, sdr de retraso de fase, sdr de avance de fase, horarios no circadianos, patrón vigilia-sueño irregular, otros
Otras alteraciones del SNC	Narcolepsia, hipersomnia idiopática, hipersomniarecurrente, sdr de subvigilia, mioclonus fragmentario, parkinsonismos, demencia, enfermedad del sueño, otros.
Otras causas	Menstruación, embarazo, otros.

1.3.2 Exploración física

Las alteraciones físicas más frecuentes son las siguientes:

1.3.2.1 Índice de masa corporal (IMC)

La obesidad es un síntoma clínico muy frecuente en individuos con AOS (IMC $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$), aunque en algunos individuos tienen peso normal o sobrepeso (**Tabla 3**).

Tabla 3. Clasificación de la obesidad según el IMC.

Categoría	IMC
Bajo peso	<18,5
Peso normal	18,5-24,9
Sobrepeso	25,0-29,9
Obesidad grado I	30,0-34,9
Obesidad grado II	35,00-39,9
Obesidad grado III- Mórbida	>40

1.3.2.2 Cuello y cadera

La circunferencia del cuello, sobre todo en hombres con cuello >43 cm y en el caso de las mujeres >41 cm²², y la relación cintura-cadera que favorezca la existencia de una obesidad tipo central (definido por un índice cintura-cadera >1 en hombres y >0,85 en

mujeres) son factores anatómicos que se correlacionan mayor probabilidad de AOS^{9,10}. Es frecuente la superposición de cuello ancho y corto en muchos pacientes.

1.3.2.3 Anomalías craneofaciales. Exploración básica

El estrechamiento de la VAS puede estar favorecido por diferentes alteraciones que afectan a las partes ósea o blanda del macizo craneofacial y que en mayor o menor medida van a contribuir al desarrollo de la AOS. Estas alteraciones pueden ser: la retrognatia, la micrognatia, la macroglosia, la hipertrofia amigdalар y la adenoidea, las alteraciones en úvula, el paladar ojival, la hipertrofia cornetes, el desvío septal, la poliposis, etc. Edward Angle, en 1900, relacionó los perfiles faciales con las maloclusiones dentales, y describió tres clases anatómicas funcionales. Clase I: ortognata. Clase II: retrognata. Clase III: prognata²³ (**Figura 3**). El prognatismo se produce cuando existe una mandíbula prominente y adelantada con respecto al maxilar superior, mientras que el retrognatismo es un perfil contrario. La ortognata se produce cuando la mandíbula y el maxilar superior están bien proporcionados.

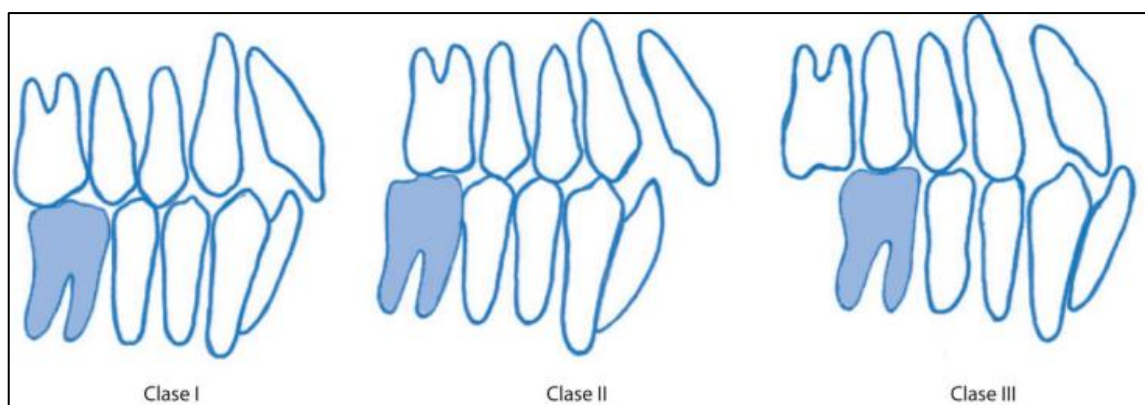


Figura 3. Clasificación de la oclusión dental de Angle. Clase I: ortognata. Clase II: retrognata. Clase III: prognata²³. "Reproducido con el permiso de Editorial Panamericana 2023". "(Anexo 3.2)"

Para explorar la cavidad oral, se tiene en cuenta la relación entre los paladares blando y duro y las amígdalas. Se utilizan dos escalas. La de Mallampati²⁴ y la de Friedman²⁵. La primera valora la dificultad de intubación orotraqueal estando el paciente en reposo, con la boca abierta y lengua fuera. Múltiples estudios han demostrado que por cada aumento de un punto en la puntuación de Mallampati, la odds ratio aumenta 2,5²⁶ para tener AOS. La segunda se realiza con el paciente en reposo, con la boca abierta y la lengua dentro de la cavidad oral. La clasificación de Friedman, aunque hoy en día se utiliza para valorar las partes blandas en el proceso diagnóstico, tradicionalmente se utiliza, junto con el IMC, para valorar las posibilidades de éxito quirúrgico de una uvulopalatofaringoplastia⁹ (**Figura 4 y 5**).

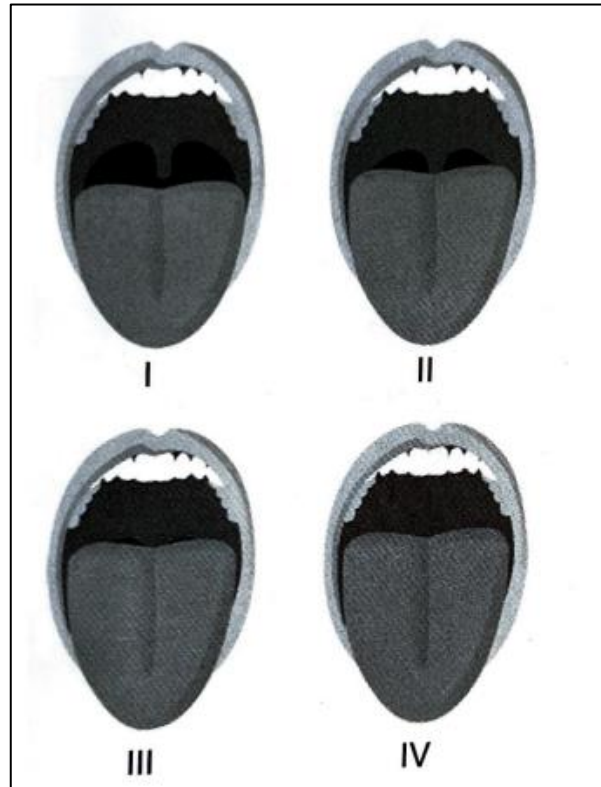


Figura 4. Clase I: paladar blando, fauces, úvula, pilares. Clase II: paladar blando, fauces, úvula. Clase III: paladar blando y base de úvula. Clase IV: sólo paladar duro. Clasificación Mallampati^{9,24}. "Reproducido con el permiso de Elsevier 2023". "(Anexo 3.3)"

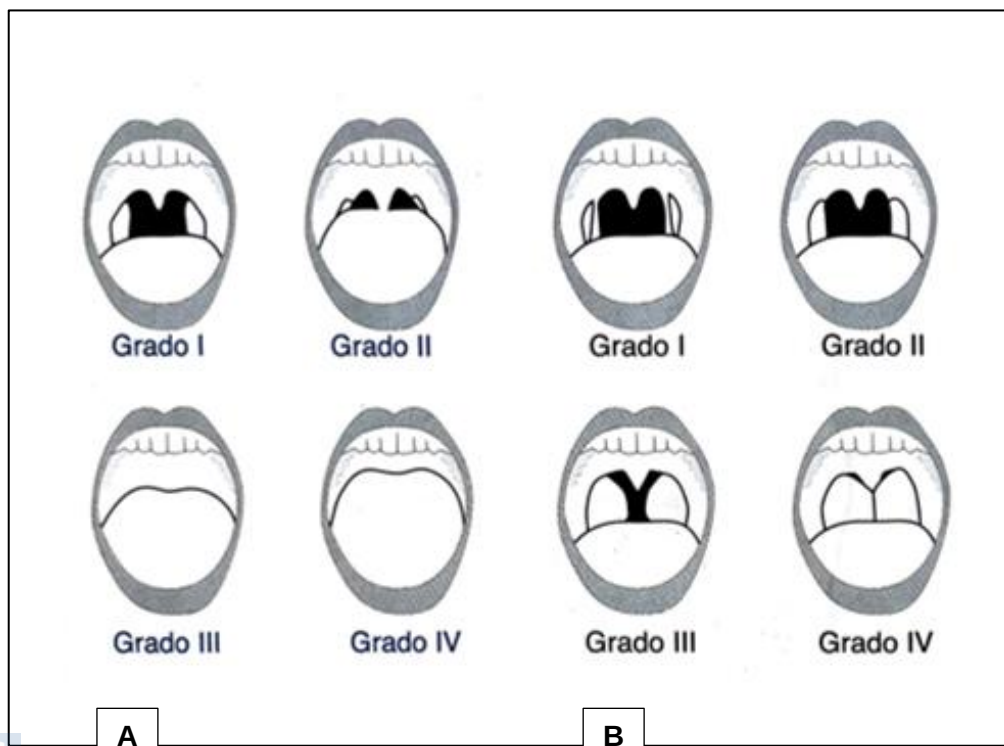


Figura 5. Clasificación de Friedman. Evaluación de la posición del paladar respecto a la lengua (A) y del tamaño amigdalario (B)^{9,25}. "Reproducido con el permiso de Elsevier 2023". "(Anexo 3.3)"

1.3.2.4 Anomalías craneofaciales. Exploración avanzada²⁷⁻³⁰

1.3.2.4.1 Cefalometría

Es la técnica radiológica más simple para valorar la estructura esquelética. Consiste en realizar una radiografía lateral de cráneo sobre la que se señalan unos determinados puntos, que permiten evaluar algunas alteraciones anatómicas que se correlacionan con la AOS. Los principales puntos son la longitud del paladar blando, la valoración indirecta de la hipotonía y la colapsabilidad lingual, el espacio aéreo posterior y la distancia entre maxilar superior o mandíbula²⁷⁻²⁹.

1.3.2.4.2 Tomografía Computarizada

Permite una mejor visualización del contraste de tejidos blandos con visión coronal y axial, así como la realización de reconstrucciones. También permite evaluar áreas de sección transversal durante el ciclo respiratorio, tanto en vigila como en el sueño²⁸.

1.3.2.4.3 Resonancia Magnética

Esta técnica permite realizar valoraciones estáticas y dinámicas para visualizar los diferentes mecanismos y niveles de obstrucción de la VAS. En comparación con las técnicas anteriores, ofrece mejor contraste de tejidos blandos y se pueden realizar incluso reconstrucciones 3D. Todo ello permite planificar un tratamiento adaptado y predecir el éxito, por ejemplo, de los dispositivos de avance mandibular (DAM)²⁸.

1.3.2.4.4 Videosomnoscopia

Supone la grabación de la exploración fibroendoscópica de la VAS durante el sueño, si bien lo ideal sería realizarla en situación de sueño fisiológico, por razones técnicas y de tiempo, normalmente se realiza bajo sedación (midazolam, dexmedetomidina, propofol). Los hallazgos se describen según el sistema de clasificación VOTE (V: Velo paladar, O: Paredes faríngeas, T: base lengua, E: Epiglotis) con graduación, 0: no colapso; 1: colapso parcial o vibración; 2: colapso completo; X: no visualizado; patrón de obstrucción: anteroposterior, lateral o concéntrico^{28,30}.

Las obstrucciones son multinivel hasta en un 85% de los casos, así mismo se ha observado que el aumento del IMC y del IAH tienen relación directa con un mayor colapso concéntrico y multinivel. El valor de la exploración a la hora de realizar recomendaciones terapéuticas concretas está por ver, aunque algún estudio ya ha destacado su valor para la selección del tratamiento²⁸.

1.3.3 Cuestionarios:

Existen diferentes tipos de cuestionarios para la valoración y la aproximación diagnóstica de la AOS. Unos centrados en la valoración de alguno de los síntomas en concreto, como es el Epworth (escala somnolencia Epworth); otros centrados en la calidad de vida relacionados con la salud, tanto de manera genérica, como el SF-36 y el *Nottingham Health Profile* (NHP), como de manera específica en patología de sueño. Un ejemplo son el *Sleep Apnoea Quality of Life Index* (SAQLI) y el *Quebec Sleep Questionnaire* (QSQ), que se centran concretamente en la calidad de vida de la AOS. Por último, el *Berlin Questionnaire* (BQ), el STOP-BANG, *Multivariable Apnea Prediction* (MVAP) *instrument* y el *NoSAS score*, valoran la probabilidad diagnóstica de la AOS⁹.

1.3.3.1 Escala somnolencia Epworth

Esta escala o cuestionario intenta medir la somnolencia diurna según la percepción del paciente. Se pregunta sobre la probabilidad de quedarse dormido/somnoliento en una escala de probabilidad de 0 a 3, donde 0 es ninguna, 1 es leve, 2 es moderada y 3 es alta, en ocho diferentes situaciones cotidianas. Ha sido validada sobre todo para la AOS, pero también se utiliza con éxito en otras patologías del sueño como es el caso de la narcolepsia.

La somnolencia evaluada por Epworth sólo es positiva en un 30% de los pacientes con AOS y es menos prevalente entre los pacientes AOS con enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares^{9,31,32} (**Tabla4**).

Tabla 4. Epworth, probabilidades: 0 ninguna, 1 es leve, 2 es moderada y 3 es alta.

Leyendo sentado	0	1	2	3
Viendo la televisión	0	1	2	3
Sentado, sin hacer nada en un lugar público	0	1	2	3
Como acompañante en un coche durante una hora	0	1	2	3
Por la tarde acostado	0	1	2	3
Sentado y teniendo una conversación con alguien	0	1	2	3
Sentado de sobremesa tras comida sin alcohol	0	1	2	3
En el coche, al detenerse unos minutos por un semáforo o tráfico	0	1	2	3
Entre 0-<10: normal; ≥10 patológico	Total: 0-24			

1.3.3.2 Berlin Questionnaire (BQ)

Valora el IMC y el género y luego se centra en la respuesta a 10 preguntas sobre ronquido, apnea, sueño no reparador/somnolencia e hipertensión, que se resumen en tres categorías. La primera, sobre ronquido y apneas, la componen las preguntas 1 a la 5. Se

considera positiva con un total de 2 o más respuestas afirmativas. La categoría 2, sobre sueño no reparador/somnolencia, con 4 preguntas (de la 6 a la 9). Se considera positiva con un total de 2 o más respuestas afirmativas. Por último, la categoría 3, con una sola pregunta sobre la presencia de HTA. Esta categoría se considerará positiva si está presente o tiene un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$. Los resultados clasifican a los pacientes como de alto riesgo si dos o más categorías son positivas, o de bajo riesgo, si sólo una es positiva o ninguna. Para una AOS con un IAH 5-14/h la presencia de una puntuación de alto riesgo en el cuestionario se asocia con una sensibilidad y una especificidad del 80 y 46%, respectivamente. En el supuesto de una AOS con $IAH \geq 15/h$, estos valores serían del 91 y 37%, respectivamente. En general, la especificidad no es lo suficientemente alta como para descartar un diagnóstico de AOS con este cuestionario^{31,33,34}.

1.3.3.3 STOP-BANG

Es un cuestionario con 8 preguntas, originalmente derivado del BQ y probado en población quirúrgica, que incorpora información sobre la presencia de ronquido, cansancio, apneas observadas, antecedentes de hipertensión arterial, $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$, edad > 50 años, circunferencia del cuello $> 43 \text{ cm}$ en el género masculino y $> 41 \text{ cm}$ en el género femenino, y género, en caso de ser hombre. Si se obtiene una puntuación de 0 a 2 indica bajo riesgo; 3 a 4 riesgo intermedio y de 5 a 8 alto riesgo. Para una AOS con un IAH 5-14/h la presencia de una puntuación de tres o más en el cuestionario tiene una sensibilidad y una especificidad del 84 y 56%, respectivamente. En el supuesto de una AOS con IAH de 15-29/h, estos valores serían del 93 y 43%, respectivamente^{32,34,35}. Existe un STOP-BANG mejorado para aquellos pacientes que inicialmente obtienen una puntuación de riesgo intermedio de AOS, de manera que este subgrupo se puede estratificar más en función de las preguntas STOP-BANG específicas. En estos casos, a la definición tradicional de alto riesgo se suma la presencia de: ≥ 2 respuestas positivas sobre 4 preguntas + género masculino; ≥ 2 respuestas positivas sobre 4 preguntas + $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$; ≥ 2 respuestas positivas sobre 4 preguntas + circunferencia del cuello^{33,34}.

1.3.4 Diagnóstico diferencial

- i. Hipersomnolencia, ya abordada en aproximación clínica.
- ii. Despertares abruptos o sonidos o sensaciones anormales durante el sueño. Entre ellos, cabe destacar el ronquido primario (valorado en apartado de aproximación clínica); el reflujo gastroesofágico; el asma nocturna; los trastornos de deglución; los ataques de pánico; las convulsiones nocturnas y el insomnio con despertares frecuentes^{35,36}.
- iii. La cefalea matutina puede asociarse a lesiones ocupantes de espacio o a la presencia de un SHO.

1.4 AOS Y COMORBILIDADES. NIVELES DE GRAVEDAD EN LA AOS

La hipoxemia intermitente, los cambios de presión intratorácica, el sueño fragmentado, así como su privación fomentan la una serie de mediadores intermedios (aumento de actividad simpática, estrés oxidativo, inflamación sistémica, disfunción endotelial e hipercoagulabilidad), que favorecen el desarrollo de efectos cerebrocardiovasculares, metabólicos, neoplásicos y neurocognitivos, así como aumento de la accidentabilidad y de la disminución de la calidad de vida¹.

1.4.1 HTA y riesgo cardiovascular

Hasta el 50% de los pacientes con AOS moderado-grave pueden tener HTA, y de los pacientes con HTA el AOS puede estar presente hasta en el 30%. Este porcentaje puede aumentar hasta un 70% en aquellos pacientes que tienen una HTA resistente. En condiciones normales, las cifras de tensión arterial tienen que disminuir a lo largo de la noche hasta un 10-20% con respecto a las del día (*patrón dipper*), es el patrón considerado normal; sin embargo, en este grupo de pacientes existe una asociación independiente y una relación dosis-respuesta con mayor predominio de comportamiento *no-dipper* (la tensión arterial disminuye menos del 10% con respecto a la diurna)^{37,38,39}.

La AOS es común entre los pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) establecida y puede constituir un factor independiente de mal pronóstico cardiovascular. Existe una serie de factores de riesgo compartidos entre ambas, como el género masculino, la obesidad, el sedentarismo y la edad. En un estudio que evaluó 500 pacientes con patología cardiovascular⁴⁰, sólo el 3,1% tenían un diagnóstico de AOS, si bien el 51,6% de la población presentaba síntomas sugestivos de AOS medidos por el BQ, con una alta prevalencia de AOS confirmados a posteriori de AOS^{5,40}. La prevalencia de FA en pacientes con AOS es del 5% y la de AOS entre los pacientes de FA es muy variable oscilando entre el 21-81%, según las series^{41,42}. Los vínculos que relacionan la AOS con la FA pueden ser varios. Uno de ellos es la alteración autonómica. El desequilibrio autonómico predispone a la FA a través del aumento del tono neuronal simpático durante el sueño y la vigilia, que favorece una frecuencia cardíaca en reposo más alta, la cual podría servir como desencadenante de la FA; otro mecanismo podría ser a través del remodelado miocárdico desencadenado por las oscilaciones de la presión intratorácicas recurrentes que comprometen la función ventricular derecha e izquierda; el estrés oxidativo y el estado proinflamatorio que promueven la producción de especies de radicales de oxígeno y superóxido, la disminución del poder antioxidante, con lesión miofibrilar (remodelación estructural), y la homeostasis del calcio alterada (remodelación eléctrica)⁴³.

La AOS está presente en el 50-75% de los pacientes con ICC, así mismo, los pacientes con AOS tienen el doble de prevalencia de ICC que los controles sanos. La presencia de ambas identidades empeora el pronóstico con un aumento de la morbimortalidad³⁹.

Hasta en un 60% de los casos de enfermedad cerebrovascular la AOS está presente, pudiendo existir un mayor deterioro funcional y cognitivo, con una alta morbilidad posterior al evento. Las personas con AOS duplican o triplican su riesgo de sufrir un ictus^{39,44}.

La AOS es un factor de riesgo para tromboembolismo pulmonar (TEP) aunque existe poca información sobre si el AOS incrementa la gravedad o riesgo de recurrencia de TEP⁴⁵. En la misma línea, no se considera necesario averiguar de rutina si los pacientes con AOS tienen mayor prevalencia de hipertensión arterial pulmonar (HTP). No obstante, sí se recomienda estudiar una posible AOS en aquellos enfermos con HTP, dado que ésta es una enfermedad prevalente en la AOS (20-30%)⁴⁶.

1.4.2 Alteraciones sistema endocrino: diabetes mellitus y otras

La Asociación Americana de Diabetes señala en 2017 que la AOS es una comorbilidad importante dentro de los pacientes con DM. La prevalencia de DM en pacientes con AOS oscila entre el 15-30% dependiendo de la población, gravedad de la AOS y de la definición de la DM^{47,48}. En cuanto a la prediabetes mellitus (preDM) esta prevalencia se sitúa en el 44%⁴⁹. Se calcula que la AOS está presente en un 60-85% de los pacientes con DM^{47,50}; y en un 44-78% de los pacientes con preDM^{49,51}. Diferentes metaanálisis han puesto de manifiesto que la presencia de AOS se asocia a mayor riesgo (incidencia) de DM^{52,53}. Así mismo, la presencia de determinadas manifestaciones clínicas como la presencia de somnolencia diurna o de un mayor grado de hipoxemia nocturna se asocia a mayor riesgo de desarrollo de DM^{50,54,55}. Existe discusión sobre si la presencia de AOS implica mayor riesgo (incidencia) de preDM⁵⁶. La AOS a través de los mecanismos anteriormente descritos (hipoxemia intermitente, cambios presión intratorácica, fragmentación y restricción del sueño) junto con los mediadores intermedios (aumento de actividad simpática, estrés oxidativo...), lo que lleva a un aumento de la resistencia a la insulina, pudiendo ser de manera proporcional al grado de AOS, independientemente de la edad, el sexo y el IMC⁵⁷, y a la aparición de DM con el consiguiente mal control y desarrollo de complicaciones macro- y microvasculares como la neuropatía^{47,58}. Esta neuropatía puede afectar a los músculos de la VAS, con mayor riesgo de colapso, y por tanto, de AOS. De esta manera se establece una relación bidireccional AOS-DM⁵⁸. En cuanto a los efectos del tratamiento con presión continua en la vía aérea (CPAP) sobre la

sensibilidad a la insulina, no existen resultados concluyentes. En algunos estudios sí se observa relación^{59,60}; sin embargo, en otros no^{61,62}.

El síndrome metabólico (SM) es hasta seis o nueve veces más frecuente en la población AOS⁵⁹. De hecho, se cree que la enfermedad del hígado graso no alcohólico es una manifestación de resistencia a la insulina, donde la AOS puede predisponer a su progresión. El mecanismo que vincula el sueño corto, el aumento de riesgo de obesidad y el SM, puede estar favorecido por una disminución de la concentración de leptina y aumento de la ghrelina, debido a comidas de alto contenido calórico⁶³.

En relación a lo expuesto y revisado en este apartado, surgen las hipótesis de trabajo de esta tesis doctoral.

1.4.3 AOS y cáncer

Existen varios estudios que muestran una posible asociación entre AOS y cáncer⁶⁴⁻⁶⁹. La AOS es una enfermedad sistémica que va a favorecer un estado proinflamatorio tanto a nivel local como a nivel global. Esto se relaciona con 3 pilares fundamentales⁷⁰⁻⁷¹:

- 1) **Hipoxemia intermitente (HI)**, que parece el factor más importante, que se ha relacionado con la activación de la mayoría de vías fisiopatológicas implicadas en el AOS. Entre ellas destacan⁷⁰⁻⁷¹:
 - a. Aumento del factor inducible por hipoxia (HIF-1), que estimula la producción de sustancia angiogénicas, el aumento de PD-L1 y el aumento de fabricación de sustancias reactivas de oxígeno ocasionando un desequilibrio entre la generación y eliminación de productos oxidantes y antioxidantes y aumento de la mutagénesis tanto aguda como crónica, causando alteraciones de la función y estructura de la célula/ADN, que pueden derivar en mayor proliferación celular y transformación neoplásica.
 - b. Aumento de exosomas proangiogénicos mediados por HIF-1.
 - c. Aumento de factores de transcripción como el AP-1, NF-kB, que se asocian a incidencia de cáncer.
- 2) **Fragmentación del sueño**: los mecanismos exactos no son conocidos, pero se ha visto en modelos animales que podría estar relacionada con procesos tumorales⁷⁰⁻⁷¹ por los mecanismos siguientes:

- a. Activación del sistema simpático-catecolaminérgico: aumento de la actividad del sistema simpático y aumento de producción de catecolaminas, con el consiguiente aumento del riesgo cardiovascular. Además, actúan a diferentes niveles que interfieren en el proceso tumoral como son la progresión, la inducción, la invasión de la matriz celular y la angiogénesis.
 - b. Polarización de los macrófagos: La HI favorece que los macrófagos asociados al tumor se diferencien hacia un fenotipo protumoral, que favorece la expansión del tumor tanto a nivel local como a distancia⁷².
- 3) **Obesidad:** como se mencionó en anteriores ocasiones, la prevalencia de la obesidad en la AOS es elevada, lo que la convierte en una importante variable de confusión al analizar la relación entre AOS y cáncer. La inflamación asociada a la obesidad parece ser el elemento de mayor importancia y podría ser independiente de la AOS⁶⁴.

Los datos orientan de manera indirecta a que la segunda causa de muerte en la AOS es el cáncer⁶⁵. Sin embargo, necesitamos más estudios con mayor grado de evidencia para determinar en qué medida la AOS es un factor de riesgo para desarrollar tumores malignos y dentro de ellos, cuáles y a través de qué mecanismos, dada la gran variedad de estirpes tumorales con comportamientos biológicos diferentes.

1.4.4 Síndrome Overlap con hipoventilación

La obesidad afecta a un tercio de la población adulta y está considerada la epidemia del siglo XXI. El SHO se caracteriza por hipercapnia diurna ($p\text{CO}_2 > 45$ mmHg), hipoxemia y obesidad, una vez descartada otras patologías que cursen con hipoventilación. El 90% de los casos se asocian a AOS, siendo en un 70%, grave. No se conoce con exactitud la prevalencia de SHO en la población general, pero se estima que está entre un 0,3-0,4%⁷³⁻⁷⁵. La relación entre ambas patologías viene definida por la distribución del tejido adiposo y los desequilibrios hormonales, con especial relevancia de la leptina en el control y estabilidad del centro respiratorio y capacidad respiratoria^{13,15,73}.

1.4.5 AOS y otras comorbilidades

i. Neurodegeneración, epilepsia y depresión

Las personas con la enfermedad de Alzheimer (EA) pueden tener cinco veces más probabilidades de desarrollar AOS que las personas de la misma edad sin la enfermedad. Además, se estima que el 50% de los pacientes con

EA presentarán AOS después de un diagnóstico de deterioro cognitivo (DC)⁷⁶. A su vez, la AOS puede provocar mayor grado de deterioro cognitivo y de manera más precoz⁷⁷. Sin embargo, no se conoce qué gravedad de AOS, o cuanta hipoxemia y/o inflamación crónica es necesaria para asociarse⁷⁸.

La prevalencia de AOS en el Parkinson no parece ser superior a la de la población general. No obstante, es frecuente su asociación, posiblemente por la coincidencia de factores asociados a ambas entidades como son la edad avanzada y/u otros factores predisponentes. Existen datos que sugieren que la AOS podría producir DC y favorecer la aparición/progresión del Parkinson⁷⁹. La HI puede producir estrés oxidativo y neuroinflamación que favorecen el Parkinson. Además, el depósito de alfa- sinucleína puede estar favorecido por la fragmentación del sueño y los cambios hemodinámicos producidos por la AOS. Por otro lado, el Parkinson podría favorecer el desarrollo de AOS debido a la alteración autonómica, la hipocinesia y la falta de elasticidad de la VAS, así como a la desestructuración del sueño característica de estos pacientes que podría promover el aumento de la inestabilidad del centro respiratorio y del cierre de la VAS⁷⁹.

Otras enfermedades neurodegenerativas con las que se relaciona son la esclerosis lateral amiotrófica, atrofia multisistémica, ataxias hereditarias, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington y demencia por cuerpos de Levy⁸⁰.

La asociación de AOS y epilepsia es frecuente, así se calcula que hasta en un 30% de la epilepsia resistente existe una AOS moderada-grave. La inestabilidad del centro respiratorio podría disminuir el umbral convulsivo, con mayor riesgo de crisis nocturnas. A su vez, la epilepsia, ya sea por alteraciones fisiopatológicas o por los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos utilizados pueden interferir en la AOS⁸¹. El riesgo de tener depresión es el doble en la AOS, sobre todo en mujeres y en ancianos⁸²⁻⁸⁴. La alteración del metabolismo de la serotonina podría explicar la asociación de AOS y depresión. La serotonina contribuye a la regulación del sueño y a la apertura de la VAS. Los hombres sintetizarían hasta un 52% más de serotonina que las mujeres^{82,83,85}. A su vez, los pacientes con depresión tienen mayor riesgo de presentar AOS⁸².

ii. Oculares

La AOS se relaciona con las siguientes patologías oculares: síndrome de párpado laxo, glaucoma, queratocono, neuropatía óptica isquémica no arterítica, papilelema, corioretinopatía serosa central y oclusiones venosas retinianas⁸⁶.

iii. Accidentes de tráfico y laborales

La tasa media de accidentes viales en los pacientes con AOS es del 7%⁸⁷. Los pacientes con AOS tienen hasta tres veces más probabilidades de sufrir accidentes. La accidentabilidad laboral también se ve aumentada, sobre todo en conductores profesionales⁸⁷⁻⁸⁹.

iv. Otras

Un metanálisis de AOS y osteoporosis mostró que la AOS aumenta el riesgo de tener osteoporosis⁹⁰. Una AOS no diagnosticada ocasiona mayor riesgo perioperatorio y postoperatorio, sobre todo en las cirugías en las que existe limitaciones en la ventilación⁴. Están descritos también problemas de fertilidad e impotencia en la AOS⁹¹, de desgaste dental⁹² y de reflujo gastroesofágico^{35,36}.

1.4.6 Niveles de gravedad en la AOS

La AOS es una enfermedad muy heterogénea, por lo que a la hora de definir su gravedad cada vez se escapa más de la clasificación tradicional basada únicamente en el IAH (leve IAH ≥ 5 -<15/h; moderada ≥ 15 -<30/h; grave ≥ 30 /h) y se aboga por tener en cuenta también otros factores. No obstante, estos factores no están claros ni validados, ni tampoco sus puntos de corte. Desde la Sociedad Española de Neumología proponen la siguiente clasificación². (Figura 6).

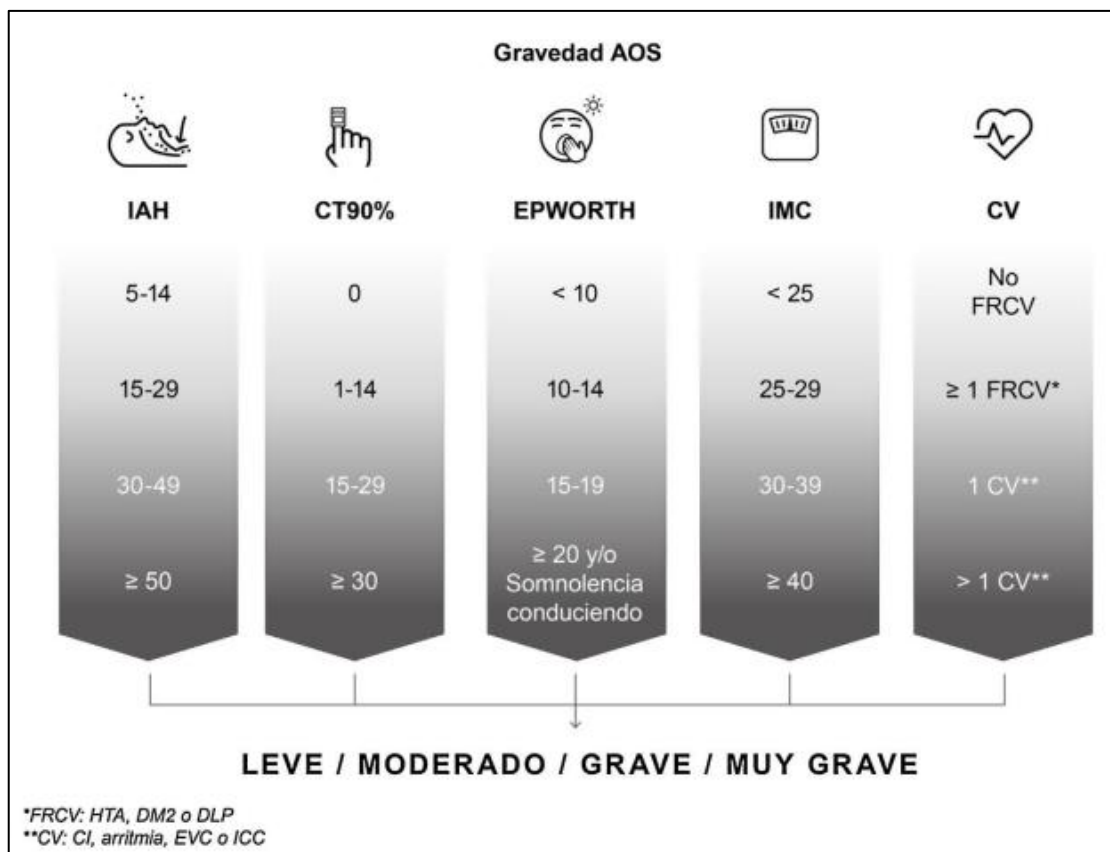


Figura 6. Valoración de la gravedad del paciente con apnea obstructiva del sueño (AOS) en función de distintos parámetros objetivos recomendada por el Documento Internacional de Consenso². "Reproducido con el permiso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) 2023". "(Anexo 3.1)"

CI: cardiopatía isquémica; CT90: tiempo acumulado con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90%; CV: enfermedad cardiovascular o cerebrovascular; DLP: dislipidemia; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EPWORTH: escala de somnolencia de Epworth; EVC: enfermedad vascular cerebral; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IAH: índice de apnea-hipopnea; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IMC: índice de masa corporal.

1.5 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LA AOS

La clasificación de los estudios de sueño según la *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) incluye cuatro niveles^{93,94} (**Tabla 5**).

Tabla 5. Clasificación de los niveles de estudio.

Nivel I	Polisomnografía convencional	Registro ≥ 7 canales
Nivel II	Polisomnografía no vigilada	Registro ≥ 7 canales
Nivel III	Poligrafía	4-7 canales: imprescindibles: flujo respiratorio, movimientos toracoabdominal y pulsioximetría
Nivel IV	Métodos supersimplificados	1-2 canales: flujo respiratorio y pulsioximetría

1.5.1 Polisomnografía (PSG)

El "gold estándar" para el estudio de los diferentes trastornos de sueño es la PSG. Es la prueba que mayor sensibilidad y especificidad aporta y además permite valorar las horas reales de sueño. Para ello crea, por una parte, una macroestructura a través del hipnograma (estadiaje del sueño) y, por otra, una microestructura, que permite la identificación de los microdespertares. Estos aportan información muy útil sobre la calidad y continuidad del sueño y tiene implicaciones clínicas como la cuantificación de hipopneas⁹. Además, la PSG, al diferenciar las diferentes fases del sueño, permite el diagnóstico de la AOS asociada a la fase REM. Los canales que suelen formar parte de la PSG son el electroencefalograma, electrooculograma, electromiograma que detectan fundamentalmente la señal neurológica. El flujo respiratorio, el detector de ronquido, la pulsioximetría, el medidor de posición corporal, las bandas toracoabdominales que detectan la señal respiratoria. También se incluye el electrocardiograma.

La AASM avala que para la valoración de la AOS se pueda realizar, además de un estudio de noche entera, un estudio de noche partida. Este último sólo se podría realizar en aquellos pacientes en los que no existan contraindicaciones para la realización del mismo y que cumplan en la primera parte de la noche (al menos 2 horas), los criterios de AOS moderado-grave. Si se decide hacer tratamiento con CPAP o presión positiva binivel en la vía aérea (BIPAP), debe disponerse de al menos 3 horas en la segunda parte de la noche para proceder a su titulación⁹³.

1.5.2 Poligrafía respiratoria (PR)

La PR es una técnica diagnóstica más simple que sirve para monitorizar fundamentalmente señales cardiorrespiratorias. Su principal desventaja es la pérdida de información central por ausencia de electroencefalograma (hipnograma y microdespertares), lo cual podría contribuir a una infraestimación del IAH y como consecuencia de la gravedad de la AOS⁹. No obstante, es una opción válida, si se seleccionan los pacientes de manera correcta, y coste-efectiva, dado que se podría realizar tanto en el hospital como en el domicilio de los pacientes. La AASM avala la PR como método diagnóstico cuando la probabilidad de tener una AOS moderada-grave es alta, siempre y cuando no existan contraindicaciones clínicas o sospecha de la asociación de otros trastornos de sueño. En los casos de probabilidad baja tiene que ir asociada a una correcta valoración clínica^{9,93,94}.

1.5.3 Otros métodos diagnósticos

- i. **Watch PAT** (*Peripheral Arterial Tone*). Es un sistema de 5 canales que incluye oximetría, frecuencia cardíaca, actigrafía, micrófono (ronquido) y PAT. La limitación/obstrucción del flujo aéreo aumentaría el tono simpático con repercusión sobre el tono periférico. Sus ventajas son que tiene un fácil uso, baja tasa de fracaso, estima el tiempo total de sueño en lugar del tiempo total de grabación, no necesita cánulas o esparadrapos en la cabeza, informa sobre la posición del cuerpo y valora la fase del sueño REM vs no REM. La desventaja es que no distingue entre eventos obstructivos o centrales. Este sistema está contraindicado en pacientes que tomen alfa-bloqueantes, enfermedad arterial periférica y arritmias significativas⁹⁵.
- ii. **ARES** (*Apnea Risk Evaluation System*). Es un sistema de 5 canales que incluye oximetría, frecuencia cardíaca, micrófono (ronquido), transductor de presión nasal y acelerómetro (informa sobre la posición de la cabeza y de los movimientos). Sus ventajas son que su uso es sencillo, estima el tiempo total de sueño y la posición del cuerpo. La limitación es que no diferencia entre eventos centrales y obstructivos⁹⁶.
- iii. **Métodos ultrasimplificados**. Son técnicas de nivel IV también llamadas de cribaje o *screening*, con análisis automático, realizadas fundamentalmente en aquellos pacientes en los que se calcula una probabilidad moderada-grave de AOS. Poseen uno o dos canales, flujo respiratorio y pulsioximetría, aunque esta última es la que suele estar presente. Su interpretación tiene limitaciones por la pérdida de información relevante, por ejemplo, no permitir diferenciar entre apneas obstructivas y centrales; sin embargo, es una técnica económica^{93,94,97}.

1.6 TRATAMIENTO EN LA AOS

El abordaje de la AOS es multidisciplinar. La CPAP es el tratamiento de elección con más evidencia científica junto a las medidas higiénico-dietéticas. No obstante, no debemos olvidarnos de otras alternativas terapéuticas que no son excluyentes, a pesar del tratamiento con CPAP. En algunos casos, dependiendo de los síntomas y la gravedad de la AOS, o tolerabilidad, no se considera la terapia inicial con CPAP. Sin embargo, se opta por tratamientos alternativos que se basan en tratar rasgos fenotípicos característicos, y no anatómicos como la CPAP⁹⁷⁻⁹⁹ (**Figura 7**).

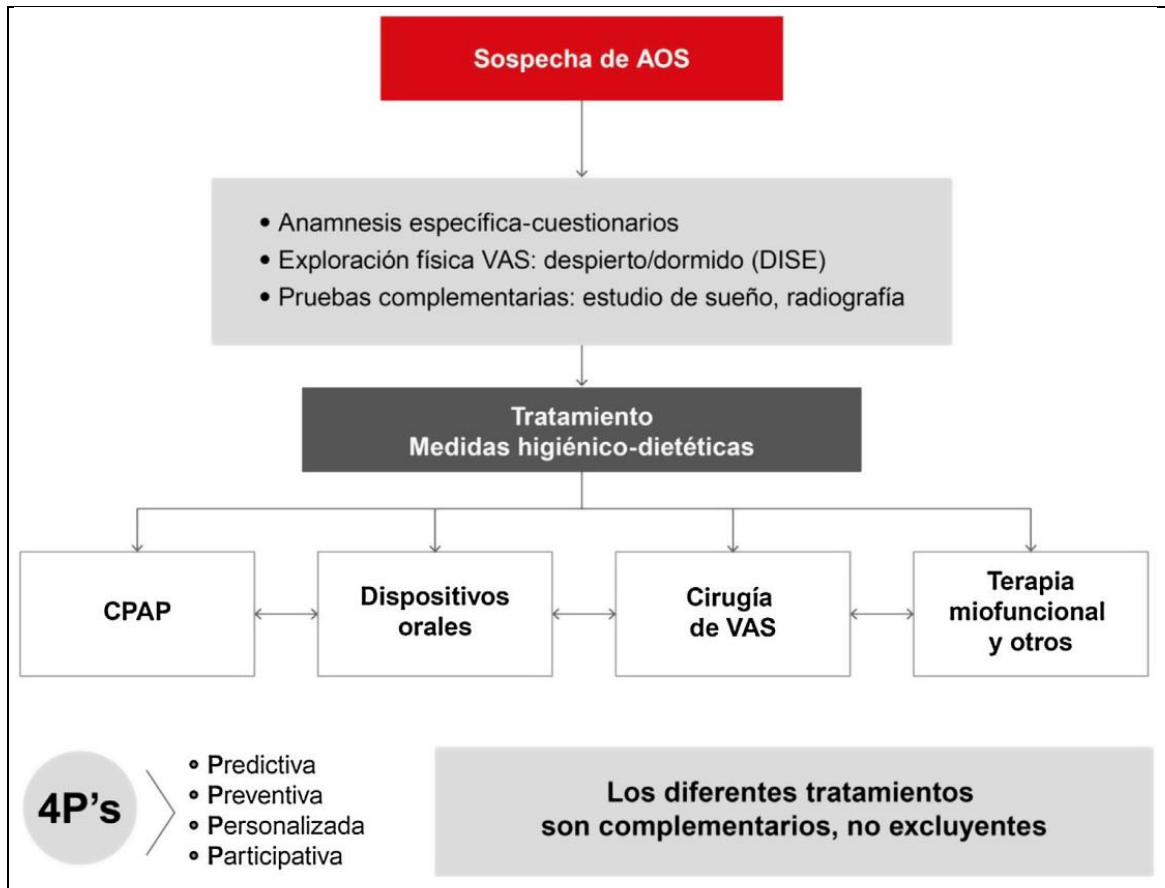


Figura 7. Abordaje multidisciplinar de la apnea obstructiva del sueño². "Reproducido con el permiso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) 2023". "(Anexo 3.1)"

1.6.1 Medidas generales

Las medidas generales abordan los siguientes puntos^{16,20,35,98,100-104}:

a) Abordaje higiénico-dietético:

- i. Higiénico. Medidas que favorecen tanto una cantidad como una calidad óptima de sueño manteniendo un horario regular, con ambiente adecuado, evitando prolongar el tiempo en cama, individualizando las siestas⁹⁸.
- ii. Dietético. La pérdida ponderal contribuye a la disminución de la gravedad de la AOS, en ocasiones se puede resolver y/o bajar la presión de la CPAP. No obstante, independientemente de los beneficios sobre la AOS, debe aportarse como parte del tratamiento de una patología crónica en pacientes con sobrepeso y obesidad¹⁰⁰.

- b) **Abordaje de hábitos tóxicos.** Suprimir el consumo de alcohol, dado que relaja los músculos de la VAS, y el hábito tabáquico, por la inflamación de las

vías áreas. Ambos, ingesta de alcohol y el tabaco se asocian a mayor riesgo de roncopatía^{16,101}.

- c) **Optimizar la utilización crónica de fármacos.** Sobre todo, evitar el empleo de fármacos que favorezcan el colapso de la vía aérea como las benzodiacepinas y sus derivados; medicación antiepiléptica como la gabapentina; antihistamínicos de primera generación; opiáceos y antidepresivos sedantes como los tricíclicos. Si es necesario recurrir a fármacos inductores del sueño, son preferibles los hipnóticos no benzodiacepínicos como el zolpidem^{20,102}.
- d) **Abordaje de patologías asociadas.** Por ejemplo, el hipotiroidismo¹⁰³. Dada la alta prevalencia de AOS en este grupo de pacientes, se aconseja la determinación de hormonas tiroideas y el tratamiento sustitutivo en caso de ser necesario. Otra enfermedad sería el reflujo gastroesofágico³⁵, aunque no está clara su relación con el AOS, comparten factores de riesgo comunes. La irritación crónica de la VAS y los cambios de presión intratorácicos podrían influir en el mantenimiento de la obstrucción de la VAS.
- e) **Abordaje posicional.** No es infrecuente que la AOS empeore con el decúbito supino, incluso en algunos pacientes sólo se manifiesta en esta posición, por lo que es interesante evitarlo. Entre las medidas se encuentran las medidas simples como el colocar un objeto en la espalda, como una pelota tenis o un corcho. Mas sofisticados son dispositivos electrónicos como cinturones o chalecos que vibran o emiten un sonido en decúbito supino y estimulan el cambio de postura¹⁰⁴.
- f) **Abordaje médico de la obstrucción nasal.** Los corticoides nasales tópicos podrían emplearse en caso de rinitis o poliposis leve y los corticoides orales en casos de poliposis graves previo a valoración de cirugía de resección. Esto permite tanto el tratamiento de dichas patologías como mejorar la tolerabilidad del tratamiento con CPAP. Los descongestionantes tópicos crónicos están contraindicados por los efectos secundarios (vasodilatación de rebote-rinitis medicamentosa)¹⁰⁵.

1.6.2 CPAP. Titulación. AutoCPAP. Efectos secundarios

La CPAP se ha utilizado desde la década de los 80 del pasado siglo. Se trata de una férula neumática que evita el colapso de la vía aérea por cuatro mecanismos: incrementando su volumen, compensando el gradiente de presión transmural,

disminuyendo el grosor lateral de la faringe y disminuyendo el edema de la VAS. La CPAP se compone de un compresor de aire que genera un flujo aéreo continuo a través de un tubo flexible y un puerto de exhalación en la misma máscara. Existen diferentes tipos de máscaras: nasales, nasobucales y olivas destinadas a tal fin. Para evitar la reinhalación de CO₂ la presión mínima que necesitamos suele ser 4-5 cmH₂O. La única contraindicación absoluta para su colocación es la fístula de líquido cefalorraquídeo¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. En la **Figura 8** se reflejan las indicaciones del tratamiento con CPAP, según la guía española².

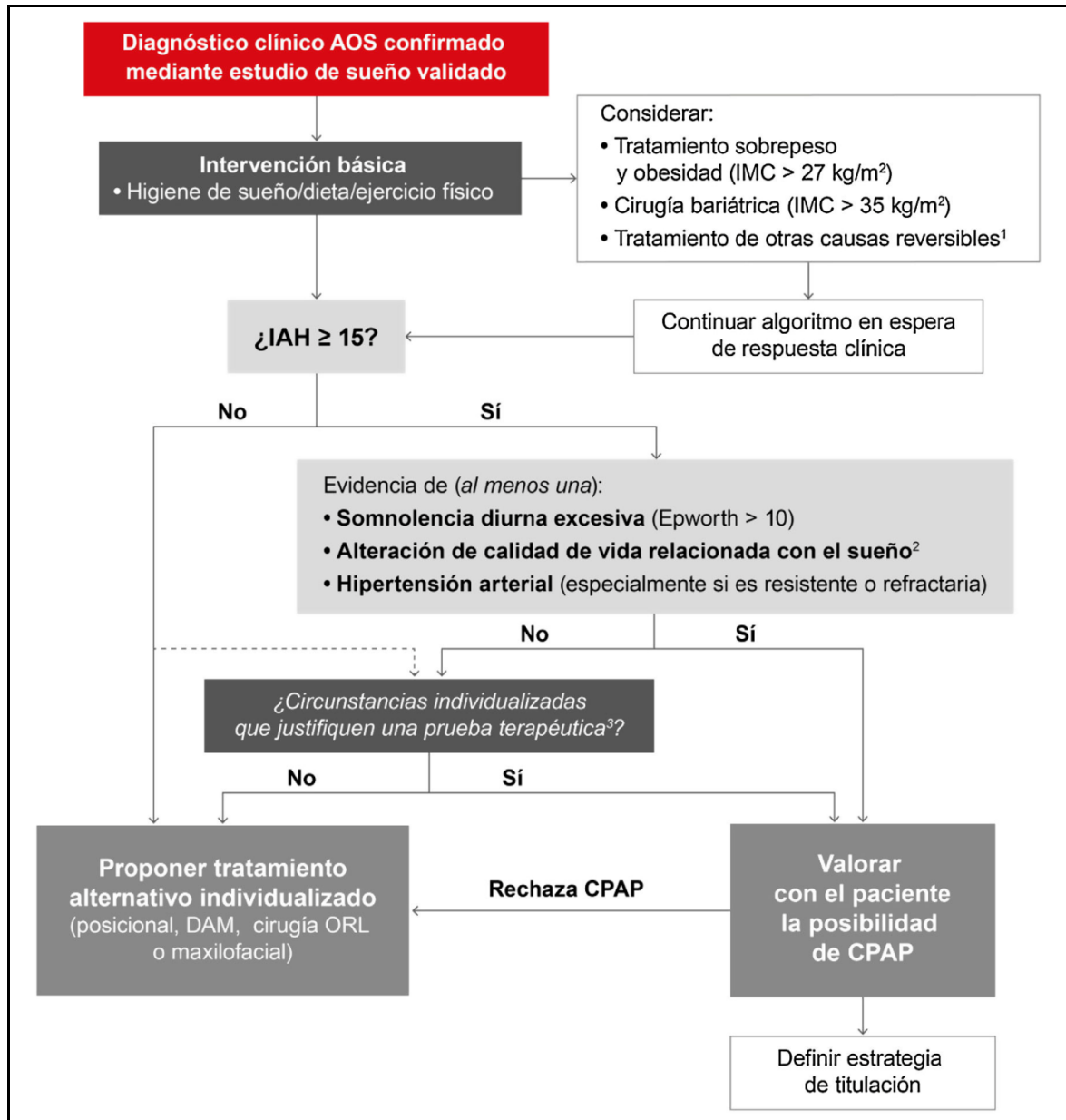


Figura 8. Algoritmo terapéutico de la apnea obstructiva del sueño². "Reproducido con el permiso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) 2023". "(Anexo 3.1)"

1. Hipertrofia amigdalар, alteraciones dentofaciales graves, acromegalia, hipotiroidismo y otras.

2. Ante la ausencia de cuestionarios específicos de uso clínico se recomienda considerar ronquidos intensos, episodios asfícticos, insomnio, cefalea matutina, nicturia, deterioro del rendimiento laboral o académico, repercusión social y/o cansancio.

3. Utilizar CPAP con valoración a corto plazo de eficacia terapéutica y retirada si no se objetiva respuesta.

El modo de titulación de la CPAP podría realizarse de varias maneras, que se citan a continuación:

- i. **Titulación mediante PSG convencional.** Método más completo para realizar el ajuste de presión óptima de la CPAP. Según la AASM, esta titulación se inicia con una presión mínima de 4 cm H₂O, aumentándola en ≥ 1 cm H₂O de manera progresiva, con períodos de vigilancia de ≥ 5 minutos, si existen ≥ 2 de AO o ≥ 3 hipopnea o ≥ 5 ERAM o ≥ 3 minutos de ronquido, y así sucesivamente hasta que lleve al menos 30 minutos sin eventos respiratorios. Tras ello, debe valorarse durante al menos 15 minutos los eventos respiratorios, con el paciente en posición supina y en fase REM. La presión máxima recomendada de CPAP sería 20 cm H₂O con transición a BIPAP si fuese necesario o si persisten alteraciones respiratorias con una presión de 15 cm H₂O. Por otro lado, si no tolera altas presiones de CPAP también se valoraría cambio a BIPAP¹⁰⁹.
- ii. **Titulación mediante PSG en noche partida.** De la misma forma que la anterior, pero con la salvedad de que la primera parte de la noche es diagnóstica. Para esta titulación es fundamental que el técnico tenga experiencia y que el paciente se haya adaptado al equipo y a la máscara^{9,109}.
- iii. **AutoCPAP.** Es un sistema de CPAP automática que mediante sensores valora las variables respiratorias y modifica la presión necesaria. Además de ver los datos en la propia pantalla de la autoCPAP, la mayoría pueden transferir los datos a un ordenador donde se pueden analizar la presión, las fugas y los eventos residuales. Además de constituir una forma de tratamiento de la AOS, se podría utilizar para calcular la presión óptima en una CPAP con presión fija (aquella que elimina las alteraciones respiratorias durante el 90% de la noche, sin fugas)⁹. Según la AASM, la autoCPAP está contraindicada en enfermos con comorbilidad cardíaca o pulmonar grave, que presentan hipoxemia nocturna debida a otras causas, un síndrome de apnea central o pacientes no roncadores (por ejemplo, cirugía del paladar)^{9,110,111}.
- iv. **Titulación diurna.** Algunos casos, sobre todo en trabajadores nocturnos, se podría realizar la titulación durante el día^{9,110,111}.
- v. **Fórmula Hoffstein.** Miljeteig y Hoffstein presentaron una fórmula que incluye el IAH y dos parámetros antropométricos (IMC y circunferencia de cuello) que permite predecir la presión de CPAP. Esta fórmula sólo sirve para

la instauración del tratamiento inicial, luego habría que realizar un estudio de titulación definitivo^{112,113}.

La CPAP no está exenta de efectos secundarios. En la **Tabla 6** se resumen los más frecuentes y sus posibles soluciones.

Tabla 6. Efectos secundarios de la CPAP y sus posibles soluciones.

EFFECTO SECUNDARIO	SOLUCIÓN
Congestión y/u obstrucción nasal	Corticoides tópicos nasales
Irritación cutánea por máscara	Protectores y gasas. Máscaras con diferentes apoyos
Sequedad faríngea- frío	Humidificador-calentador
Ruido	Revisar fugas máscara
Conjuntivitis	Revisar fugas. Ajuste máscara
Cefalea (autolimitada)	Analgesia primeros días uso
Epistaxis	Agua marina o suero fisiológico. Humidificador ambiental o en CPAP
Aerofagia	Cabecera elevada. Procinéticos
Claustrofobia	Desensibilización. Olivas
Intolerancia a presión	Rampa. Considerar BIPAP. Disminución presión temporalmente

1.6.3 Presión positiva binivel en la vía aérea (BIPAP) y servoventilación adaptativa (SVA)

La BIPAP no es superior a la CPAP para el tratamiento de la AOS. Puede estar indicada para pacientes que no toleran la CPAP debido a altas presiones o que requieren una presión de CPAP superior a 15cmH₂O para suprimir las alteraciones respiratorias^{109,114}. También está indicada en aquellos pacientes con AOS y obesidad, que pese al tratamiento con CPAP, persisten con hipercapnia¹⁵.

La servoventilación adaptativa (SVA), es una modalidad de presión positiva adaptativa que aumenta la presión espiratoria y la presión soporte en función del análisis de volumen corriente para tratar los eventos respiratorios¹¹⁵. El tratamiento con SVA está indicado en pacientes con inestabilidad en el control ventilatorio, como los que presentan apneas centrales-síndrome de Cheyne-Stokes, síndrome de apneas complejas, enfermos con apneas centrales asociadas a la toma de opiáceos o disfunción renal, o pacientes con apneas centrales por etiología desconocida y que no mejoran con CPAP tras al menos 3 meses de adaptación¹¹⁵. Existen otras terapias con escaso uso^{116,117}.

1.6.4 Dispositivos de avance mandibular. Otros dispositivos intraorales

El DAM provoca un movimiento anterior e inferior de la mandíbula aumentando el área y el tono neuromuscular de la VAS, y estimulando los músculos dilatadores. El DAM podría estar indicado en el tratamiento del ronquido, de la AOS leve-moderada con IMC bajo y no hipoxemia significativa, como combinación con la CPAP, para disminuir la presión necesaria, o como alternativa en aquellos pacientes que no toleran la CPAP y no son candidatos a cirugía por cualquier razón. Los pacientes con obesidad mórbida o AOS grave con comorbilidad no son candidatos de entrada a tratamiento con DAM, así como aquellos con enfermedad periodontal/maxilofacial que contraindique su uso^{2,3,118,119}. El seguimiento debe realizarlo un odontólogo especializado. El protocolo de titulación se base en el control de síntomas y en un estudio de sueño posterior para comprobar la mejoría de manera objetiva^{120,121}. Dentro de los dispositivos DAM existen los monobloque (una pieza) o los bibloque (dos piezas), los regulables o los no regulables y los aparatos prefabricados o a medida. Actualmente la evidencia respalda el empleo de sistemas hechos a medida y regulables^{122,123}. Existen otros tipos de dispositivos intraorales a tener en cuenta (retenedores de la lengua, elevadores del velo paladar y reposicionamiento de la úvula y los aparatos combinados de DAM y CPAP)^{124,125}.

1.6.5 Cirugía bariátrica

Principal forma de pérdida de ponderal en aquellos pacientes en los que no funcionan los métodos tradicionales y tienen obesidad mórbida. Existen diferentes técnicas quirúrgicas^{126,127}.

1.6.6 Cirugía otorrinolaringológica y maxilofacial

Incluye cirugías de partes blandas, de macizo óseo o de derivación (traqueotomía). La cirugía puede ser uninivel si existe un punto concreto de colapso, o multinivel, más frecuente, porque el colapso se produce en varias zonas. Esta última se puede realizar en tándem o de manera secuencial¹²⁸.

1.6.6.1 Cirugía nasal y de la faringe:

- i. **Cirugía nasal**, incluye la cirugía de la válvula nasal, de los cornetes (turbinectomía parcial o total, fractura luxación, electrocauterio) y del septum. Sirven tanto para mejorar la AOS como la tolerabilidad a la CPAP^{126,128,129}.

- ii. **Cirugía de la faringe (amígdalas y velo paladar)** que puede ser mínimamente invasiva sobre las amígdalas o velo de paladar (inyección de sustancias esclerosantes, implantes o radiofrecuencia); o convencional, como amigdalectomía y faringoplastias (uvulopalatofaringoplastia)^{126,130-133}.

1.6.6.2 Cirugía de la base de la lengua

Se podrían emplear métodos mínimamente invasivos (la radiofrecuencia o la suspensión de la base de la lengua) y no mínimamente invasivos que incluye técnicas resectivas: SMILE (*submucosal minimally invasive lingual excision*), glossectomía media, amigdalectomía lingual y TORS (*transoral Robotic Surgery*); y de suspensión: avance geniogloso y suspensión del hioides¹³⁴⁻¹⁴⁰.

1.6.6.3 Cirugía laríngea (epiglotis)

Resección parcial por vía transoral o combinada con técnica de TORS¹⁴¹.

1.6.6.4 Cirugía maxilomandibular

Técnicas quirúrgicas que actúan sobre el macizo esquelético para aumentar las dimensiones anteroposteriores y laterales faríngeas. Se suele realizar una osteotomía maxilar de LeFort tipo I junto con una osteotomía sagital de las ramas ascendentes de la mandíbula. En casos de paladares ojivales se pueden realizar técnicas como la SARPE (*surgically assisted rapid palatal expansion*) o una variante como la DOME (*distraction osteogenesis maxillary expansion*)^{126,128,142-144}.

1.6.6.5 Traqueotomía

Única técnica que puede resolver todos los eventos respiratorios obstructivos. No obstante, en pacientes con comorbilidad cardiopulmonar importante o con hipoventilación pueden existir eventos residuales. Así mismo, la obesidad puede favorecer la obstrucción del orificio^{126,145,146}.

1.6.7 Electroestimulación nervio hipogloso y musculatura orofaríngea. Terapia miofuncional

Consiste en la estimulación eléctrica del nervio hipogloso, responsable del movimiento de la lengua y principal dilatador de la VAS. Indicaciones: AOS moderada-grave (IAH 20-50/h), intolerancia a CPAP y sin mejoría tras un DAM, un IMC <32 kg/m²

y sin colapso circunferencial valorado por videosomnoscopia^{147,148}. Existen diferentes tipos de equipos en función del tipo de estimulación, bien continua o intermitente (sincronizada con la respiración)¹⁴⁸. Está en estudio un dispositivo portátil para el tratamiento de la AOS que fortalece la musculatura orofaríngea a través de la estimulación electromagnética^{147,149}.

La terapia miofuncional abarca a una serie de ejercicios que potencian la musculatura orofacial y orofaríngea para reeducar la motilidad. No existe mucha evidencia con respecto a su empleo, según los estudios se cree que puede mejorar el IAH, la ESD y la calidad de vida. Sólo se recomienda como último recurso en pacientes con alteraciones no graves y no obesos, o como tratamiento complementario o asociado a otra terapia para mejorar su tolerabilidad y su eficacia^{147,150,151}.

1.6.8 Tratamiento farmacológico

Actualmente los enfoques de los ensayos farmacológicos van dirigidos a tratamiento de "rasgos tratables" específicos^{147,152}:

- i. Fármacos que actúan sobre actividad dilatadora faríngea. Diferentes estudios valoran la combinación de fármacos noradrenérgicos y antimuscarínicos para aumentar la actividad dilatadora faríngea. Ejemplos serían la combinación de atomoxetina más oxibutinina o atomoxetina más butilbromuro de hioscina^{153,154}.
- ii. Fármacos para mejorar el umbral de excitación bajo y despertar fácil ante eventos respiratorios. Los hipnóticos, como el zolpidem, podrían ser útiles en este grupo de pacientes sobre todo si tienen AOS asociado a insomnio¹⁵⁵ sin afectar a la función dilatadora faríngea y, en consecuencia, tampoco a la gravedad de la AOS¹⁵⁶.
- iii. Fármacos para evitar respuestas inestables o excesivas a los cambios de $p\text{CO}_2$ (*loop gain* elevado)⁹⁹. En este grupo de fármacos están la Acetazolamida¹⁵⁷ y Zonisamida¹⁵⁸ (inhibidores de la anhidrasa carbónica), la atomoxetina y la reboxetina^{153,154}.
- iv. Fármacos que actúan sobre la ESD. Se calcula que hasta un 10-15% de los pacientes con AOS tienen ESD a pesar de un tratamiento optimizado con CPAP u otras terapias alternativas¹⁵⁹. Los primeros fármacos utilizados fueron modafinil, armodafinil, derivados anfetamínicos, metilfenidato y oxibato de sodio¹⁶⁰⁻¹⁶². Fármacos de reciente comercialización son el pitolisant (antagonista histaminérgico)¹⁶³, aprobado por la EMA (*european medicines agency*), y el solriamfetol (inhibidor de la recaptación de dopamina y serotonina en el sistema nervioso central), aprobado tanto por la EMA como por la FDA (Agencia

Americana del Medicamento). El fármaco más estudiado es el solriamfetol, donde destaca el programa TONES¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. La dosis habitual es desde 37,5 mg hasta 150 mg al día. La dosis se aumenta de manera progresiva hasta obtener la mejoría clínica. Entre los efectos adversos están la HTA y la interacción con fármacos inhibidores de la monoaminooxidasa^{147,164-166}.

- v. Otros fármacos. Destinados a tratamiento de comorbilidades asociadas. Para la obesidad: un ejemplo es el empleo de la liraglutida, agonista del péptido similar al glucagón, aprobado tanto en el tratamiento de la DM2 como para el control de peso¹⁶⁷. Para la sobrecarga de líquidos: los diuréticos, dado que durante la noche se podría movilizar el líquido hacia la cara y cuello y agravar la AOS¹⁶⁸. Para el RGE: los inhibidores de bombas de protones, aunque no está claro su beneficio^{35,169}. También se podrían incluir en este apartado el tratamiento médico de la congestión nasal¹⁰⁵ u otras patologías que se vinculan a la AOS o aumentan la gravedad como el hipotiroidismo¹⁰³.

1.7 SEGUIMIENTO EN LOS PACIENTES CON AOS

La AOS es una patología crónica que necesita un manejo integral. Los objetivos generales de la evaluación del tratamiento de los pacientes con trastornos del sueño incluyen: la resolución de los síntomas específicos del proceso, las medidas específicas de la somnolencia, la tolerabilidad y la adherencia del paciente al tratamiento, la evitación de los factores que empeoran la enfermedad y las medidas higiénico-dietéticas²². Existen una serie de elementos relacionados con los pacientes con patología del sueño que necesitan valoración como las diferentes comorbilidades (DM2, HTA, depresión...), la baja adherencia al tratamiento, el consumo de tóxicos y la somnolencia residual^{10,170}.

1.7.1 Organización asistencial

En la organización asistencial de seguimiento de los pacientes a tratamiento con CPAP, están involucrados diferentes niveles asistenciales, desde atención primaria y la unidad de sueño, abarcando a técnicos, enfermeras y médicos¹¹⁸ (**Figura 9**).

1.7.2 Control de la CPAP

Para el control de la CPAP se tienen en cuenta los siguientes puntos:

- **USO:** noches que el paciente usa la CPAP con la siguiente clasificación
INADECUADO: < 50% de las noches y **ADECUADO:** > 70% de las noches.

- **ADHERENCIA/CUMPLIMIENTO:** uso medio de CPAP (en horas) en los días que se ha utilizado. Se ha considerado un buen cumplimiento cuando el uso medio es mayor de 4h y el porcentaje días con uso > 4h es mayor del 70%. El cumplimiento se relaciona con el uso medio y el porcentaje noches de uso $\geq$ 4horas. Proponemos clasificar el cumplimiento en: INADECUADA: uso medio $\leq$ 1hora/noche, MEJORABLE:uso medio $\leq$ 3 horas/noche, ADECUADA:uso medio $\geq$ 4horas/noche + porcentaje noches (> 4h) > 70%.
- **CONTROL PRESIÓN:** mínima presión EFECTIVA que consigue IAH residual < 10, sin fuga y sin afectar a uso y cumplimiento. Es ADECUADA a presión EFECTIVA TITULADA.
- **CONTROL CLÍNICO:** mejoría de los síntomas que se presentaban antes de iniciar el tratamiento con CPAP. Hay que controlar la clínica, siempre que el uso y cumplimiento sean adecuados. Nos basaremos en cuestionario EPWORTH y cuestionario síntomas.
- **TOLERANCIA:** al tratamiento con CPAP sin presentar efectos secundarios. ÓPTIMA: SIN efectos adversos que causen problemas. La intolerancia se define cuando el paciente ha intentado usar la CPAP durante más de cuatro semanas y, no ha conseguido adaptarse a la misma.
- **CONTROL TERAPÉUTICO:** cuando se cumplen todas las premisas: USO, ADHERENCIA ADECUADAS, CONTROL PRESIÓN ADECUADO, CONTROL CLÍNICO ADECUADO: mejoría de los síntomas referidos y TOLERANCIA ADECUADA.
- **RECHAZO:** el paciente manifiesta que NO DESEA el tratamiento una vez aceptado y tras recibir información de sus beneficios, e insistir en los mismos. Obliga a ofrecer alternativas terapéuticas.
- **INCUMPLIMIENTO Y SUSPENSIÓN:** el tratamiento con CPAP se suspende si el paciente presenta un USO y/o ADHERENCIA INADECUADOS tras CONTROL PRESIÓN TITULADO en un plazo mínimo de 3 MESES. Obliga a ofrecer alternativas terapéuticas.

En ambos casos, y si a pesar de reconducir la situación esto no es posible, deberán considerarse otras alternativas terapéuticas.

- **REVISIÓN TRATAMIENTO:** revisaremos diagnóstico en pacientes obesos si se produce una reducción de peso de al menos 3 puntos en IMC. Si IAH revisión ≤ 10 : valorar parar tratamiento.

Se valorará la ratificación de la terapia cada 5 años por parte de la unidad de sueño¹¹⁸. Los beneficios de la CPAP es dosis dependiente, por eso se considera un cumplimiento óptimo a partir de 6h/noche¹⁷¹.

Entre los factores que influyen en el cumplimiento con CPAP se encuentra los intrínsecos al paciente y a la enfermedad (gravedad AOS, somnolencia, permeabilidad de VAS, nivel socioeconómico, estado de ánimo y personalidad), los tecnológicos del dispositivo, con sus efectos secundarios, y los factores psicológicos y sociales (claustrofobia, autoeficacia, apoyo social, expectativas de resultados, conocimiento específico de la enfermedad y del tratamiento)¹⁷².

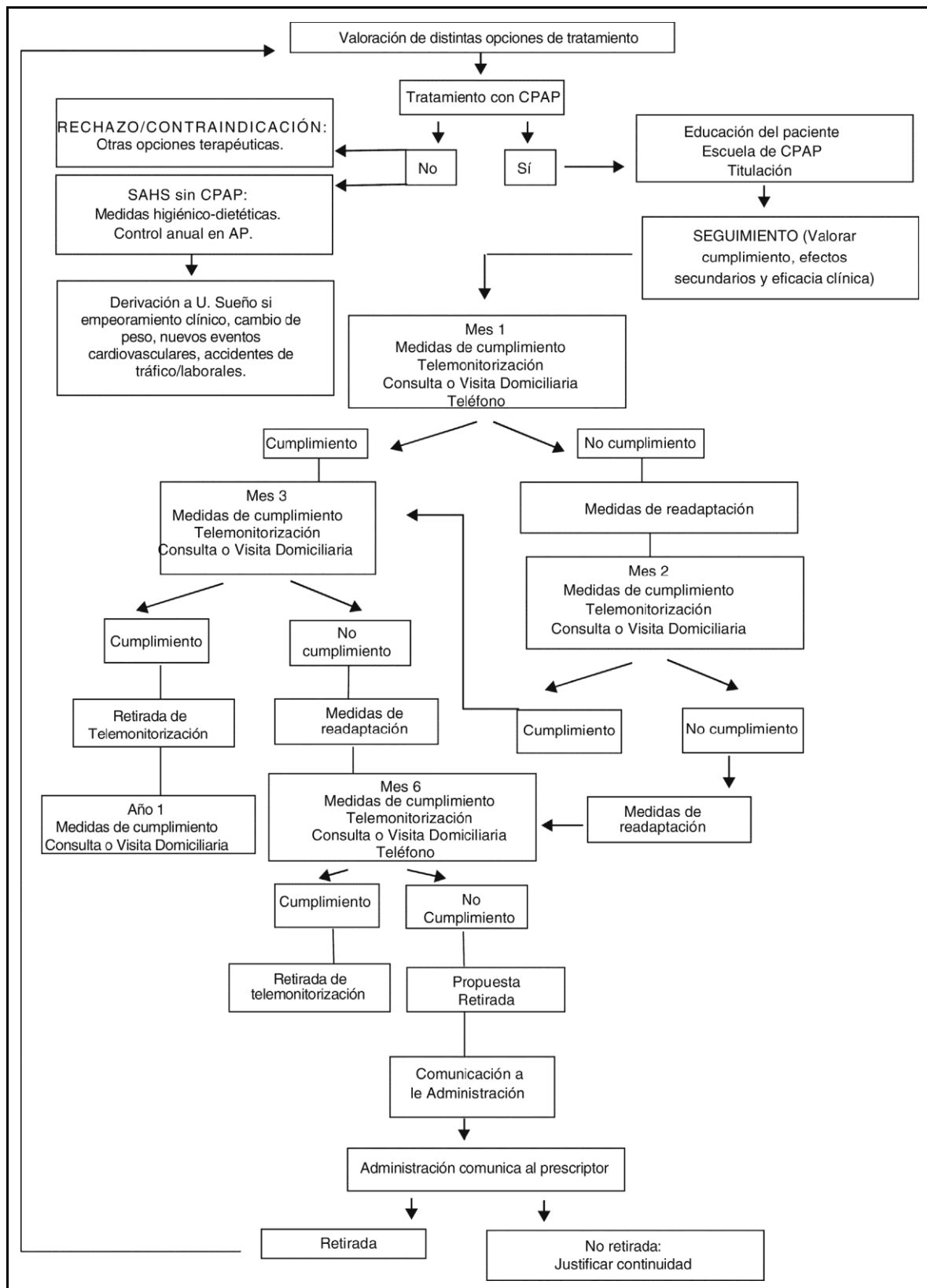


Figura 9. Algoritmo del seguimiento de los pacientes con apnea obstructiva del sueño¹¹⁸. "Reproducido con el permiso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) 2023". "(Anexo 3.1)"

CAPÍTULO 2

Justificación, hipótesis y objetivos

CAPÍTULO 2

Justificación, hipótesis y objetivos

2.1 JUSTIFICACIÓN

La AOS es una patología altamente prevalente en la población y una de las principales causas de morbilidad y de consulta frecuente y, por ende, de consumo de recursos sociosanitarios.

En los pacientes con AOS es común que coexistan otras comorbilidades como la DM, cuya asociación con la AOS parece estar relacionada de manera bidireccional, es decir, los pacientes con AOS tienen mayor riesgo de DM y los pacientes con DM tienen mayor riesgo de AOS. El mal control glucémico podría tener repercusiones a nivel de la microvasculatura y favorecer el desarrollo de una neuropatía diabética, lo que perpetuaría el círculo AOS-DM. No es infrecuente que ambas patologías se asocien a otros factores comórbidos que podrían interactuar como factores confusores. En una sanidad cada vez más globalizada, con unos recursos finitos, surge la necesidad de verificar e identificar dicha asociación y averiguar sus factores predictores para prevenir, diagnosticar y tratar de manera eficiente a este grupo de la población.

2.2 HIPÓTESIS

Los pacientes con AOS y con DM son cada vez más frecuentes en las consultas, especialmente en países desarrollados. Esto está, en parte, favorecido por la mayor esperanza de vida de la población y la gran epidemia del siglo XXI, la obesidad, que podría repercutir en ambas patologías.

La AOS es una enfermedad multifactorial producto del desequilibrio de factores que favorecen la apertura de la VAS y los que favorecen su cierre. Estos factores pueden ser congénitos, como las malformaciones craneofaciales, o adquiridos, como la obesidad y la edad. Sin embargo, muchas veces no se identifica una única causa. Así mismo, la DM puede tener una base genética y adquirida, entre la que se encuentra también la obesidad y la edad. Varios estudios han demostrado la posible asociación recíproca de la AOS con la

DM, si bien en muchas ocasiones no se tiene en cuenta que ambas patologías pueden compartir factores confusores, como la obesidad, lo que posiblemente dificulte establecer una clara relación causa-efecto entre ambas. Por tanto, es de interés verificar esta relación de manera independiente, y establecer qué factores predictores clínicos favorecen dicha asociación para identificar a este grupo de pacientes en las consultas.

La AOS y la DM son enfermedades con un gran impacto socioeconómico que podría verse potenciado si coexistieran, tanto de manera directa por la propia patología, como de forma indirecta por los posibles secundarismos. La AOS no sólo podría influir en el desarrollo de la DM, sino que también podría hacerlo desfavorablemente en su control metabólico, lo que favorecería el aumento del riesgo cardiovascular en forma de patología macrovascular, como la cardiopatía isquémica, y microvascular, como la nefropatía, la retinopatía y la neuropatía diabéticas. A su vez, es posible que la DM por medio de la neuropatía diabética, que afecta a la inervación de los músculos de la VAS, actúe como factor de riesgo para tener una mayor prevalencia e incidencia de AOS. El tratamiento *gold standard* de la AOS es desde hace décadas la CPAP y es esperable que su mayor uso y adherencia proteja el desarrollo de secuelas metabólicas. Por tanto, sería importante saber con exactitud la relación entre ambas patologías AOS-DM y averiguar si la neuropatía diabética es más prevalente en este binomio. Además, sería conveniente saber las premisas del efecto del tratamiento con CPAP a largo plazo para instaurar una buena comunicación entre especialidades y para mejorar la calidad asistencial, lo que daría lugar a un uso eficiente de los recursos y evitar el aumento de morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

2.3 OBJETIVOS

- Realizar una revisión sistemática para valorar si entre los pacientes con AOS y DM aumenta el riesgo de neuropatía diabética, periférica y autonómica.
- Analizar la asociación de AOS con DM y preDM, controlar posibles factores de confusión e identificar marcadores específicos de DM y preDM en pacientes con AOS.
- Averiguar la relación entre AOS y DM en un grupo clínico de pacientes y evaluar el efecto del tratamiento con CPAP a largo plazo.

CAPÍTULO 3

Material y métodos

CAPÍTULO 3

Material y métodos

Para realizar esta tesis se llevaron a cabo 3 estudios, uno de ellos fue una revisión sistemática y los otros dos, uno de casos y controles y un estudio de seguimiento, ambos con cohortes de pacientes vistos en una consulta monográfica de patología del sueño.

3.1 RECOGIDA DE INFORMACIÓN

En el primer estudio se realizó una revisión sistemática realizando una búsqueda bibliográfica en Pubmed (Medline), EMBASE y Cochrane databases usando una estrategia predefinida a través de palabras clave: «*diabetes complications*» [Mesh] AND «*Sleep Apnea, Obstructive*» [Mesh]. Además, también se llevó a cabo una búsqueda manual de las referencias de los artículos incluidos.

En los artículos dos y tres, la búsqueda se realizó a través de las personas remitidas por sospecha de AOS a la consulta del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela a los que se les realizó una PR para confirmar/excluir esta enfermedad entre marzo de 2011 y agosto de 2013. El paciente con una PR positiva se consideró un caso mientras, que la presencia de una PR negativa se consideró control. Los criterios de exclusión fueron: diabetes mellitus tipo 1, fallo técnico y enfermedad respiratoria, cardiovascular, psiquiátrica o renal graves.

3.2 ARTÍCULO 1. IMPACTO DEL SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO EN LA NEUROPATÍA DIABÉTICA. REVISIÓN SISTEMÁTICA.

3.2.1 Tipo de estudio

Revisión sistemática a través de palabras clave: «*diabetes complications*» [Mesh] AND «*Sleep Apnea, Obstructive*» [Mesh].

3.2.2 Criterios análisis

Se usó la metodología *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), por la que los artículos se revisan en 3 etapas en base al título, resumen y texto completo^{173,174}.

3.2.3 Criterios de selección

Se incluyeron los estudios originales que valoran la AOS, la DM (tipo 1 y/o 2) y las complicaciones microvasculares en forma de neuropatía (autonómica/periférica). Se excluyeron los que no cumplían estos criterios y los publicados en formato de *abstracts* de congresos, editoriales, casos clínicos aislados, revisiones, metaanálisis o cartas al director. Se incluyó cualquier tipo de diseño de estudio, excepto revisiones sistemáticas y metaanálisis y no se fijaron límites por tamaño muestral. Los límites de búsqueda empleados fueron: estudios realizados en humanos y publicados entre los años 2000 y diciembre de 2019 (ambos incluidos) en inglés, francés, portugués o español.

3.2.4 Extracción de datos y evaluación de calidad

Los datos de los estudios incluidos fueron revisados por 2 autores que resolvieron por consenso cualquier discrepancia que pudiera surgir de la interpretación de estos. Como no todos los estudios tienen la misma calidad, se desarrolló una escala para poder comparar la calidad de los artículos incluidos. Se otorgó una puntuación más alta para las investigaciones con tamaños de muestra más altos, o estudios multicéntricos, ya que su validez externa es potencialmente mayor. También se otorgó una puntuación más elevada a los estudios con menor período de reclutamiento, como forma de dar mayor consideración a los centros con un número anual de casos más alto, y a los que tenían mayor tiempo de evolución de la DM, al existir más probabilidades de que se desarrolle neuropatía. También se valoraron los criterios establecidos en cada estudio para definir la existencia de neuropatía, otorgando mayor puntuación a los que esta se demostró de acuerdo a los criterios ampliamente reconocidos, y el método utilizado para el diagnóstico de la AOS (nivel I, polisomnografía convencional; nivel II, polisomnografía no vigilada; nivel III, poligrafía respiratoria; y nivel IV, métodos simplificados)⁹. A cada característica de estas variables se le asignó un peso diferente con el fin de crear una escala continua de 0 a 10 puntos (tabla). Las características clínico-demográficas que se tuvieron en cuenta fueron: sexo, edad media, IMC (en kg/m²), raza caucasiana, tiempo medio de evolución de la diabetes, hemoglobina glucosilada, escala de somnolencia de Epworth y la presencia de ND. La escala de calidad empleada figura en la **tabla 7**.

Tabla 7. Escala de calidad utilizada para evaluar los estudios incluidos.

Ítem evaluado	Características	Peso
Tamaño muestral	≤50 pacientes	0
	51-500 pacientes	1
	> 500 pacientes	2
Número de centros	Uno	0
	Dos	1
	Tres o más	2
Período de reclutamiento	No especificado	0
	> 12 meses	1
	≤ 12 meses	2
Tiempo de evolución de la diabetes mellitus	No especificado o < 10 años	0
	11-20 años	1
	>20 años	2
Método de estudio de la neuropatía	No especificado o no MNSI	0
	MNSI y/o electromiografía confirmatoria	1
Método estudio SAHS	Nivel IV o no especificado	0
	Nivel I, II o III	1
Total		10

MNSI: *Michigan Neuropathy Screening Instrument*; SAHS: síndrome de apneahipopnea obstructiva del sueño.

3.2.5 Síntesis de información

Se realizó una síntesis cualitativa de la información obtenida, valorando como resultados principales la frecuencia de aparición de neuropatía en diabéticos con AOS vs. diabéticos sin AOS y comparando también la gravedad de dicha neuropatía en ambos casos. Los datos de los estudios incluidos se presentan en una tabla de evidencia, con sus características principales y con la valoración de la escala de calidad (valor medio obtenido por los 2 evaluadores).

3.3 ARTÍCULO 2. DIABETES Y APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO. UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

3.3.1 Tipo de estudio

Estudio de casos y controles. Se incluyeron personas remitidas por sospecha de AOS a la consulta del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela a los que se les realizó una poligrafía respiratoria para confirmar o excluir esta enfermedad.

3.3.2 Selección inicial de variables demográficas y analíticas

Se registraron variables demográficas como la edad, el género, el IMC y los antecedentes personales, incluyendo la presencia de HTA, el hábito tabáquico y el consumo de alcohol, la preDM y la DM. Asimismo, se registró la presencia de complicaciones asociadas a la DM, como son la neuropatía, la nefropatía o la retinopatía. La comorbilidad se valoró mediante el índice de Charlson, que consta de 19 elementos correspondientes a afecciones médicas, que se ponderan para proporcionar una puntuación total de la suma de las diferentes patologías. Se valoraron los síntomas obtenidos en la historia clínica, como el ronquido, las pausas respiratorias presenciadas, la cefalea matutina y la ESD. La ESD se valoró mediante el test de Epworth validado en español y se consideró patológico un valor superior a 10. Dado que muchos casos no aportan la información para completar esta prueba, también se valoró la ESD si el paciente presentaba somnolencia en situaciones donde se requiere alerta. Se registraron variables analíticas como glucosa, urea, creatinina, hemoglobina glicosilada (HbA1c%), colesterol total, LDL (*low-density lipoprotein*), HDL (*high-density lipoprotein*), triglicéridos y TSH (*Thyroid-stimulating hormone*). Se eligieron los datos más cercanos a la fecha de realización de la poligrafía respiratoria).

3.3.3 Criterios diagnósticos poligrafía respiratoria

El registro se realizó mediante el sistema de poligrafía Embletta[®] con Software Embla[®] RemLogicTM que monitoriza el flujo nasal, la saturación de oxígeno (SaO₂), los movimientos torácicos, la actimetría, el sonido de ronquido y la posición. La apnea se definió como la interrupción del flujo de aire de al menos 10" y la hipopnea como una disminución del flujo de aire de al menos 10" combinada con una desaturación $\geq 3\%$ en comparación con el valor inicial previo al evento durante el sueño. La frecuencia de eventos obstructivos se informó con el índice de apnea-hipopnea (IAH). Se consideró AOS la presencia de un IAH $\geq 15/h$, predominantemente obstructivas, o la presencia de un IAH $\geq 5/h$ acompañado de uno o más de los siguientes factores: ESD, sueño reparador, cansancio excesivo y/o deterioro de la calidad de vida relacionada con el sueño, no justificables por otras causas². Si en la PR el IAH era < 5 , se consideró que la prueba era negativa. La gravedad de la AOS se expresó de acuerdo con el IAH: leve para valores entre 5 y 14, moderada entre 15 y 30, y grave, con valores mayores de 30. Además del IAH, se registró el número total de apneas obstructivas durante el registro (AO), centrales (AC), el número total de hipopneas, la SaO₂ media y mínima y el tiempo acumulado con SaO₂ por debajo del 90% (CT90) y del 80% (CT80).

3.3.4 Criterios diagnósticos de DM y de preDM

Se consideró diabetes a la presencia de unos niveles mayores de ≥ 126 mg/dl de glucosa en plasma en ayunas y/o $\text{HbA1c}\% \geq 6,5$, y preDM la presencia de unos niveles entre 100 y 125 mg/dl de glucosa en plasma en ayunas y/o $\text{HbA1c}\% 5,7-6,4$ ¹⁷⁵.

3.3.5 Análisis estadístico

Los datos se presentan como media (DE) para variables distribuidas normalmente y mediana (rango) para distribuciones no normales. El IAH se analizó como datos categóricos basados en puntos de corte clínicamente predefinidos. Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba t de Student y la prueba U de Mann Whitney, según correspondiera. Los parámetros categóricos se compararon con una prueba de χ^2 .

Para el análisis de la somnolencia diurna, se consideró como variable continua, teniendo en cuenta la escala de Epworth, o como variable categórica, considerando la presencia de ESD, o no. Para identificar variables asociadas con AOS se realizaron análisis de regresión logística binaria. Se consideró variable dependiente la presencia de DM (1 = ausente o 2 = presente) y las variables independientes fueron parámetros demográficos, clínicos y poligráficos. El mismo proceso se siguió con la preDM.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático IBM SPSS para Windows (versión 22.; SPSS, Chicago, IL, EE.UU.).

3.4 ARTÍCULO 3. RELACIÓN ENTRE LA APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.

3.4.1 Tipo de estudio

Estudio de seguimiento de una cohorte retrospectiva de pacientes. Se incluyeron personas remitidas por sospecha de AOS a la consulta del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela a los que se les realizó una poligrafía respiratoria para confirmar o excluir esta enfermedad.

3.4.2 Selección inicial de variables demográficas y analíticas

Se registraron variables demográficas como la edad, el género, el IMC y los antecedentes personales, incluyendo la presencia de HTA, el hábito tabáquico y el consumo de alcohol, la preDM y la DM. Asimismo, se registró la presencia de

complicaciones asociadas a la DM, como son la neuropatía, la nefropatía o la retinopatía. La comorbilidad se valoró mediante el índice de Charlson, que consta de 19 elementos correspondientes a afecciones médicas, que se ponderan para proporcionar una puntuación total de la suma de las diferentes patologías. Se valoraron los síntomas obtenidos en la historia clínica, como el ronquido, las pausas respiratorias presenciadas, la cefalea matutina y la ESD. La ESD se valoró mediante el test de Epworth validado en español y se consideró patológico un valor superior a 10. Dado que muchos casos no aportan la información para completar esta prueba, también se valoró la ESD si el paciente presentaba somnolencia en situaciones donde se requiere alerta. Se registraron variables analíticas como glucosa, urea, creatinina, hemoglobina glicosilada (HbA1c%), colesterol total, LDL (*low-density lipoprotein*), HDL (*high-density lipoprotein*), triglicéridos y TSH (*Thyroid-stimulating hormone*). Se eligieron los datos más cercanos a la fecha de realización de la poligrafía respiratoria).

3.4.3 Criterios diagnósticos poligrafía respiratoria

El registro se realizó mediante el sistema de poligrafía Embletta® con Software Embla® RemLogicTM que monitoriza el flujo nasal, la saturación de oxígeno (SaO₂), los movimientos torácicos, la actimetría, el sonido de ronquido y la posición. La apnea se definió como la interrupción del flujo de aire de al menos 10" y la hipopnea como una disminución del flujo de aire de al menos 10" combinada con una desaturación $\geq 3\%$ en comparación con el valor inicial previo al evento durante el sueño. La frecuencia de eventos obstructivos se informó con el índice de apnea-hipopnea (IAH). Se consideró AOS la presencia de un IAH $\geq 15/h$, predominantemente obstructivas, o la presencia de un IAH $\geq 5/h$ acompañado de uno o más de los siguientes factores: ESD, sueño reparador, cansancio excesivo y/o deterioro de la calidad de vida relacionada con el sueño, no justificables por otras causas². Si en la PR el IAH era < 5 , se consideró que la prueba era negativa. La gravedad de la AOS se expresó de acuerdo con el IAH: leve para valores entre 5 y 14, moderada entre 15 y 30, y grave con valores mayores de 30. Además del IAH, se registró el número total de apneas obstructivas durante el registro (AO), centrales (AC), el número total de hipopneas, la SaO₂ media y mínima y el tiempo acumulado con SaO₂ por debajo del 90% (CT90) y del 80% (CT80).

3.4.4 Criterios diagnósticos de DM y de preDM

Se consideró diabetes a la presencia de unos niveles mayores de ≥ 126 mg/dl de glucosa en plasma en ayunas y/o HbA1c% $\geq 6,5$, y preDM la presencia de unos niveles entre 100 y 125 mg/dl de glucosa en plasma en ayunas y/o HbA1c% 5,7-6,4¹⁷⁵.

3.4.5 Terapia con CPAP

La terapia con CPAP se prescribió siguiendo los criterios y guías habituales a personas con AOS moderada o grave, y a pacientes con AOS leve con ESD u otros síntomas o riesgos significativos².

Un técnico del sueño calificado instruyó a los de la terapia CPAP sobre el uso del dispositivo y el médico le brindó la atención habitual. Los datos de uso de CPAP se obtuvieron del sistema electrónico de administración de salud. Los datos de uso de la CPAP fueron descargados en cada visita a la clínica para proporcionar datos de uso, fugas e IAH residual.

3.4.6 Análisis estadístico

Los datos se presentan como media (SD) para variables distribuidas normalmente y mediana (rango) para distribuciones no normales. Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba t-Student y la prueba de U de Mann Whitney, según correspondiera. Los parámetros categóricos se compararon con una prueba χ^2 . El IAH se trató como una variable continua y categórica.

Utilizamos modelos de regresión de Cox multivariable para investigar las relaciones entre los predictores relacionados con la AOS y la incidencia de DM y expresamos los resultados como cocientes de riesgos.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático IBM SPSS para Windows (versión 22.; SPSS, Chicago, IL, EE.UU.).

3.5 ASPECTOS ÉTICOS

Los estudios obtuvieron una evaluación favorable por el Comité de Ética de Investigación de Galicia (Código de Registro: 2019/219)

Los aspectos éticos a destacar en este estudio fueron los siguientes:

No se solicitará el consentimiento informado a los pacientes participantes debido a la imposibilidad de llevarlo a cabo porque teniendo en cuenta el amplio periodo del estudio, su carácter retrospectivo, el tamaño muestral y la naturaleza de la enfermedad a estudiar, la obtención del consentimiento informado de todos los participantes supondría un esfuerzo difícilmente asumible, lo que, añadido a las previsibles dificultades de localización de los sujetos, comprometería seriamente la viabilidad del proyecto. Por otra parte, existe la

posibilidad de que algunos de los pacientes reclutables hayan fallecido, por lo que el intento de comunicación por parte del equipo investigador podría tener un impacto no deseable en los familiares o en el entorno de los pacientes fallecidos.

Los datos se tratarán de forma pseudonimizada, de acuerdo a los términos exigidos en la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales), que en su Disposición Adicional 17ª obliga a la separación técnica y funcional entre el equipo investigador y quienes realicen la seudonimización y conserven la información que posibilite la reidentificación. Dado que no se cuenta con el consentimiento expreso de los sujetos, se garantiza dicha separación entre el equipo investigador y el encargado de realizar la seudonimización por el Dr. Juan Suárez Antelo (Facultativo Especialista de Área del Servicio de Neumología). El equipo investigador se compromete a mantener la confidencialidad de los datos y a no realizar ninguna actividad de reidentificación de los datos en su origen a no ser que se aprecie la existencia de un peligro real y concreto para la seguridad o salud de una persona o grupo de personas, o una amenaza grave para sus derechos o sea necesaria para garantizar una adecuada asistencia sanitaria. Se adoptarán medidas de seguridad específicas para evitar la reidentificación y el acceso de terceros no autorizados”.

El estudio se realizará respetando en todo momento los principios de la Declaración de Helsinki de 1964 de la Asociación Médica Mundial y sus ratificaciones de las asambleas siguientes (Tokio 75, Venecia 83, Hong Kong 89, Somerset Oeste 96, Escocia 00, Seúl 08 y Fortaleza 13) sobre principios éticos para las investigaciones en seres humanos. También se respetará la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de Buena Práctica Clínica y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina, celebrado en Oviedo el 4 de abril de 1997 y sus sucesivas actualizaciones, así como la Ley de Investigación biomédica de 3 de julio.

Los investigadores participantes en este estudio se comprometen a que todo dato clínico recogido de los pacientes incluidos en el estudio sea separado de los datos de identificación personal de forma que se asegure el anonimato del paciente, respetando la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre), el RD 1720/2007 de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de Ley Orgánica 15/1999, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como a Ley 3/2001, de 28 de mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de

marzo, de modificación de la Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica.

El estudio respetará el reglamento europeo de protección de datos de carácter personal (REGLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO del 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos)).

Los datos clínicos de los pacientes se recogerán por parte del investigador en una base de datos específica del estudio que estará codificada, protegiendo la identidad del paciente. Solo el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos para el estudio. Sólo se transmitirá a terceros información que no pueda ser identificada. Una vez terminado el estudio, los datos serán anonimizados.

CAPÍTULO 4

Resultados

CAPÍTULO 4

Resultados

4.1 IMPACTO DEL SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO EN LA NEUROPATÍA DIABÉTICA. REVISIÓN SISTEMÁTICA

INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHS) es un trastorno caracterizado por obstrucciones totales (apneas) o parciales (hipopneas) de la vía aérea^{3,176,177} y supone un importante problema de salud pública con una prevalencia en torno al 3-17% de la población general¹⁷⁸⁻¹⁸¹. El riesgo aumenta en las personas de edad avanzada, de género masculino y con índice de masa corporal (IMC) elevado¹⁸². La diabetes mellitus (DM) es un desorden metabólico de causas múltiples caracterizado por la hiperglucemia crónica asociada a alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y grasas, que se producen como consecuencia de defectos en la secreción de insulina o de su acción o de ambas cosas a la vez¹⁸³. Está considerada una epidemia global, con 382 millones de diabéticos en el mundo, cifra que se estima que seguirá aumentando hasta alcanzar los 600 millones dentro de unos años⁵⁴. La DM tipo 2 representa el 90-95% de todos los casos de diabetes⁴⁷. La obstrucción de la vía aérea por el SAHS ocasiona hipoxemia intermitente e hipercapnia, aumento del estrés oxidativo, microdespertares, inflamación y fragmentación del sueño, lo que favorece el aumento de enfermedades metabólicas (síndrome metabólico y DM⁴⁷), cardiovasculares (hipertensión, cardiopatía isquémica, arritmias o disfunción ventricular^{45,184-189}), neurológicas (accidentes cerebrovasculares)^{47,190} y neoplásicas^{66,67,191,192}, al igual que mayor riesgo de accidentes de tráfico^{193,194}. En 2017, la Asociación Americana de Diabetes reconoce que el SAHS es una comorbilidad relevante en los pacientes con DM^{47,195} y varias revisiones han puesto de manifiesto la relación entre ambas^{47,50,196}. El SAHS, a través de los mecanismos anteriormente expuestos, puede dar lugar a un aumento de la resistencia a la insulina y a la aparición de la DM con el consiguiente desarrollo de complicaciones macro y microvasculares, entre las que se encuentra la neuropatía^{47,58}. A su vez, si la neuropatía causada por una DM pobremente controlada afecta a los músculos de la vía aérea superior, existe un mayor riesgo de que ésta se colapse, lo que favorecería el desarrollo del SAHS.

Se establece así una relación bidireccional⁵⁸. El objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática para valorar si en los pacientes con SAHS y DM existe un mayor riesgo de presentar neuropatía diabética (ND), periférica y autonómica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed (Medline), EMBASE y Cochrane databases usando una estrategia predefinida a través de palabras clave: “diabetes complications” [Mesh] AND “Sleep Apnea, Obstructive” [Mesh]. Para ello, se usó la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), por la que los artículos se revisan en tres etapas en base al título, resumen y texto completo^{173,174}. Además, también se llevó a cabo una búsqueda manual de las referencias de los artículos incluidos.

Criterios de selección

En esta revisión se incluyeron los estudios originales que valoran el SAHS, la DM (tipo 1 y/o 2) y las complicaciones microvasculares en forma de neuropatía (autonómica/periférica). Se excluyeron los que no cumplían estos criterios y los publicados en formato de abstracts de congresos, editoriales, casos clínicos aislados, revisiones, metaanálisis o cartas al director. Se incluyó cualquier tipo de diseño de estudio, excepto revisiones sistemáticas y metaanálisis y no se fijaron límites por tamaño muestral. Los límites de búsqueda empleados fueron: estudios realizados en humanos y publicados entre los años 2000 y diciembre de 2019 (ambos incluidos) en inglés, francés, portugués o español.

Extracción de datos y evaluación de calidad

Los datos de los estudios incluidos fueron revisados por dos autores que resolvieron por consenso cualquier discrepancia que pudiera surgir de la interpretación de los mismos. Como no todos los estudios tienen la misma calidad, se desarrolló una escala para poder comparar la calidad de los artículos incluidos. Se otorgó una puntuación más alta para las investigaciones con tamaños de muestra más altos, o que se realizaron en más de un hospital, ya que su validez externa es potencialmente mayor. También se otorgó una puntuación más elevada a los estudios con menor periodo de reclutamiento, como forma de dar mayor consideración a los centros con un número anual de casos más alto, y a los que tenían mayor tiempo de evolución de la DM, al existir más probabilidades de que se

desarrolle neuropatía. También se valoraron los criterios establecidos en cada estudio para definir la existencia de neuropatía, otorgando mayor puntuación a los que ésta se demostró de acuerdo a los criterios ampliamente reconocidos, y el método utilizado para el diagnóstico del SAHS (nivel I, polisomnografía convencional; nivel II, polisomnografía no vigilada; nivel III, poligrafía respiratoria; y nivel IV, métodos simplificados)⁹. A cada característica de estas variables se le asignó un peso diferente con el fin de crear una escala continua de 0 a 10 puntos (**Tabla 1**). Las características clínico-demográficas que se tuvieron en cuenta fueron: género, edad media, IMC (en Kg/m²), raza caucásica, tiempo medio de evolución de la diabetes, hemoglobina glicosilada (HbA1c), escala de somnolencia de Epworth (ESE) y la presencia de ND. La escala de calidad empleada figura en la **Tabla 7**.

Síntesis de información

Se realizó una síntesis cualitativa de la información obtenida, valorando como resultados principales la frecuencia de aparición de neuropatía en diabéticos con SAOS vs diabéticos sin SAOS y comparando también la gravedad de dicha neuropatía en ambos casos. Los datos de los estudios incluidos se presentan en una tabla de evidencia, con sus características principales y con la valoración de la escala de calidad (valor medio obtenido por los dos evaluadores).

Tabla 7. Escala de calidad utilizada para evaluar los estudios incluidos

Ítem evaluado	Característica	Peso
Tamaño muestral	≤ 50 pacientes	0
	51-500 pacientes	1
	> 500 pacientes	2
Número de centros	Uno	0
	Dos	1
	Tres o más	2
Periodo de reclutamiento	No especificado	0
	> 12 meses	1
	≤ 12 meses	2
Tiempo de evolución de la diabetes mellitus	No especificado o ≤10 años	0
	11-20 años	1
	> 20 años	2
Método de estudio de la neuropatía	No especificado o no MNSI	0
	MNSI y/o electromiografía confirmatoria	1
Método estudio SAHS	Nivel IV o no especificado	0
	Nivel I, II o III	1
Total		10

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda

La búsqueda electrónica y manual obtuvo un total de 140 artículos, de los cuales finalmente solamente se incluyeron 12¹⁹⁷⁻²⁰⁸. Los estudios se publicaron en un periodo de 9 años, se llevaron a cabo en Europa^{197,198,200,204-208}, Asia^{199,201,202} y América²⁰³ y su tamaño muestral osciló entre 18 y 880 enfermos (total = 3.564 pacientes). El criterio de exclusión más frecuente fue que en la mayoría de los artículos el objetivo no era estudiar el desarrollo de neuropatía (periférica/ autonómica) como complicación microvascular en los pacientes con SAHS y DM.

Resultados de los estudios incluidos

En la **Tabla 8** se describen las características de los estudios incluidos (año de publicación, país en el que se llevó a cabo, diseño del estudio, número de pacientes, tipo de DM, período de reclutamiento, tipo de ND y su método diagnóstico, método de estudio del SAHS y puntuación otorgada a cada estudio en la escala de calidad construida).

En la **Tabla 9** se comparan las características más relevantes de los 12 estudios incluidos, entre los pacientes con SAHS y no SAHS, especificando las diferentes frecuencias de ND. Sólo tres estudios consideraron pacientes con DM tipo 1 en exclusividad. Los estudios incluidos fueron diez transversales y dos de casos y controles, y se llevaron a cabo en pacientes diabéticos tipo 2¹⁹⁷⁻²⁰², tipo 1²⁰³⁻²⁰⁵, o ambos²⁰⁶⁻²⁰⁸ que, posteriormente, en la mayoría de los estudios, se agrupaban según tuvieran un trastorno respiratorio del sueño asociado o no. En algunos casos, la inclusión de pacientes se hizo a partir de enfermos diabéticos hospitalizados por mal control glucémico^{197,199,201,207}, mientras que en otros se seleccionaban desde la consulta externa de Endocrinología^{198,200,202,204,205,208,209}, o de la unidad del sueño²⁰⁶. La prevalencia global de SAHS en los sujetos incluidos en esta revisión sistemática fue del 43,7% (1.559/3.564).

Los estudios son heterogéneos en el sentido de que algunos dividen a los pacientes con SAHS en grupos de gravedad (sin comparar directamente todos los SAHS frente a los no SAHS)¹⁹⁷ y otros valoran la neuropatía autonómica cardíaca¹⁹⁹, las diferencias entre sexos en pacientes con SAHS²⁰⁰, o si la relación entre SAHS y las complicaciones crónicas de la DM puede estar condicionada por la presencia de hipertensión arterial²⁰². Solamente un estudio valora la raza de los enfermos y muestra que en los que presentan SAHS el porcentaje de caucasianos es significativamente mayor que en los no SAHS (64% vs 39%, $p < 0,001$)¹⁹⁸. Los estudios de casos y controles son también distintos entre sí. En uno, los casos son pacientes con DM tipo 1 y los controles son jóvenes sanos no obesos²⁰³; en el de

Bottini et al²⁰⁷, los casos son enfermos obesos con DM tipo 1 y 2 y los controles son obesos sin DM.

En cuatro estudios, el porcentaje de ND en los pacientes con SAHS fue significativamente mayor que en los no SAHS^{198,204,205,207} (**Tabla 9**). En el de Tahrani et al¹⁹⁸, tras el ajuste por factores de confusión, el SAHS se mantuvo independientemente asociado con la presencia de ND [OR 2,82 (IC95% 1,44-5,52); p=0,003]. En otros cinco estudios, el porcentaje de ND en los pacientes con SAHS fue mayor, pero sin llegar a alcanzar la significación estadística^{197,199,200,203,208}. Por el contrario, en un estudio, el porcentaje de ND era más alto en los pacientes sin SAHS, también sin diferencias significativas²⁰⁶. Hermans et al²⁰⁰, valoran fundamentalmente las diferencias de género (hombres frente a mujeres) y los análisis estadísticos de SAHS frente a no SAHS se realizaron entre sexos. Sin embargo, sí especifican que la ND fue más frecuente en los SAHS que en los no SAHS, aunque sin significación estadística [41/129 (32%) frente a 175/686 (25,5%), respectivamente; p=0,139]. En otro estudio, el porcentaje de ND en los distintos tipos de gravedad del SAHS (leve, moderado y grave) fue mayor que en los no SAHS, aunque sin diferencias significativas. Sin embargo, no agruparon todos los pacientes con SAHS para compararlos con los no SAHS¹⁹⁷. Por último, dos estudios no aportaron ese dato^{201,202}, aunque introducen aspectos relevantes. En el de Zhang et al²⁰² el 42% de los pacientes de la muestra (359/850) tenían ND, pero no se llevaron a cabo comparaciones entre enfermos con/sin SAHS. Su conclusión es que la asociación entre SAHS y las complicaciones microvasculares de la DM se reflejaron más sensiblemente con los parámetros que medían hipoxemia (es decir, con la desaturación nocturna), que con el índice apnea-hipopnea. Siwasaranond et al³⁸ observaron que 30 enfermos (23,3%) presentaron una ND pero no especifican si tenían SAHS o no. Los pacientes con un SAHS moderado/grave tenían 3 veces más probabilidades de tener complicaciones relacionadas con la DM, aunque esta relación parece estar mediada por la presencia de hipertensión, y recomiendan que se lleven a cabo más estudios que valoren si el tratamiento del SAHS puede retrasar o reducir las complicaciones relacionadas con la DM.

Otras diferencias fueron que algunos estudios mostraron, en los pacientes con SAHS, un mayor IMC^{197-199,205}, un mayor porcentaje de hombres^{197,198,200,205} y un mayor tiempo de evolución de la DM^{198,204,205}. Por último, mientras en algún estudio existían valores más elevados de HbA1c y ESE en los enfermos con SAHS¹⁹⁸, en otros no se encontraron^{197,199,204,205}.

Calidad de los estudios incluidos

Las puntuaciones en la escala de calidad de los estudios incluidos oscilaron entre 2 y 7 puntos (**Tabla 8**), siendo los estudios de Zhang et al²⁰² y Manin et al²⁰⁴ los que obtuvieron mayor puntuación (7 cada uno).

Tabla 8. Características de los estudios incluidos.

Autores	Año	País	Diseño Estudio	n	Centros	Tipo DM	Período reclutamiento (meses)	Tiempo DM* (años)	Método estudio NPD	Tipo NPD	Método estudio SAHS	Puntuación
Laaban, et al ¹⁹⁷	2009	Francia	Transversal	303	1	DM tipo 2	6	14,5	No especificado	Periférica	Nivel III	5
Tahrani, et al ¹⁹⁸	2012	Reino Unido	Transversal	234	2	DM tipo 2	NE	10	MNSI	Periférica	Nivel III	4
Nomura, et al ¹⁹⁹	2013	Japón	Transversal	261	1	DM tipo 2	24	NE	Periférica: No MNSI Autonómica: análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco, neuropatía autonómica cardíaca	Periférica Autonómica	Nivel III	3
Hermans, et al ²⁰⁰	2014	Bélgica	Transversal	815	1	DM tipo 2	NE	15,5	No MNSI. Confirmado por EMG miembros inferiores	Periférica	Nivel I	5
Zhang, et al ²⁰¹	2016	China	Transversal	880	12	DM tipo 2	6	7,6	No MNSI	Periférica	Nivel III	7
Siwasaranond, et al ²⁰²	2018	Tailandia	Transversal	131	3	DM tipo 2	NE	10,3	No MNSI	Periférica	Nivel III	5
Janovsky, et al ²⁰³	2014	Brasil	Casos-controles	20	1	Tipo 1	NE	15,7	Análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco ^o y tensión arterial sistólica [†]	Autonómica	Nivel I	2
Manin, et al ²⁰⁴	2015	Francia	Transversal	67	2	DM tipo 1	12	29	Periférica: No MNSI Autonómica: hipotensión ortostática [¶] y/o gastroparesias [∞]	Periférica Autonómica	Nivel I (54) Nivel III (13)	7
Banghoej, et al ²⁰⁵	2017	Dinamarca	Transversal	199	1	DM tipo 1	15	24	Periférica: No MNSI Autonómica: análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco ^o	Periférica Autonómica	Nivel III	5
Keller, et al ²⁰⁶	2007	Alemania	Transversal	80	2	DM tipo 1 y 2	NE	NE	Análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco ^o y tensión arterial sistólica [†]	Autonómica	Nivel I	3
Bottini, et al ²⁰⁷	2008	Italia	Casos-controles	18	1	DM tipo 1 y 2	NE	NE	Análisis de la variabilidad ritmo cardíaco ^o , y cambios en tensión arterial sistólica y diastólica [‡]	Autonómica	Nivel III	2
Schober, et al ²⁰⁸	2011	Alemania	Transversal	556	15	DM tipo 1 y 2	13	12,6	NE	NE	Nivel IV	6

DM: Diabetes Mellitus; EMG, electromiografía; MNSI: *Michigan Neuropathy Screening Instrument*; NE: no especificado; NPD: Neuropatía diabética; PAD: presión arterial diastólica;

PAS: presión arterial sistólica; SAHS: Síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño

* Tiempo diagnóstico medio de DM de la muestra

^o Cambio postural, respiración profunda, maniobra Valsalva

[†] Caída postural de tensión arterial sistólica

[¶] Disminución de la presión arterial sistólica ≥ 20 mmHg o de la presión arterial diastólica ≥ 10 mmHg, tras pasar de posición supina a bipedestación

[∞] Ralentización de la digestión por lesión neuronal con aparición de náuseas, vómitos o plenitud gástrica

[‡] Cambio postural y respiración profunda

[‡] Caída postural de tensión arterial sistólica y aumento de tensión arterial diastólica con agarre sostenido.

Tabla 9. Características clínico-demográficas de los pacientes incluidos en los estudios seleccionados, comparando la población SAHS con la no SAHS.

		N	Hombres (%)			Edad media (años)			IMC (kg/m ²)			Tiempo medio evolución DM (años)			HbA1c (%)			ESE			ND (%)		
Laaban, et al ¹⁹⁷	SAHS	191	55*	68 [°]	48 [¶]	60±11*	63±10 [°]	62±13 [¶]	31,1±4,9*	32,7±9,1 [°]	35,2±6,7 [¶]	16±9*	14±11 [°]	15±11 [¶]	9,2*	9,1 [°]	9,3 [¶]	7±4,9*	6,8±3,3 [°]	9,3±4,7 [¶]	46*	45 [°]	56
	No SAHS	112	40			60±12			29,1±4,9			13±10			9,1			7,1±4,3			42		
	P		<0,01	<0,01	NS	NS	NS	NS	<0,01	0,01	<0,001	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Tahrani, et al ¹⁹⁸	SAHS	151	67			58,5			34,4			11			8,3			8			60		
	No SAHS	83	41			54,7			30,2			9			7,7			5			27		
	P		<0,001			0,02			<0,001			0,02			0,05			0,003			<0,001		
Nomura, et al ¹⁹⁹	SAHS	64	62,4			62,9			26,7			12,5			8,8			NE			55,6		
	No SAHS	197	61,4			62,7			24,4			11,2			9			NE			54,3		
	P		NS			NS			0,01			NS			NS			NE			NS		
Hermans, et al ²⁰⁰	SAHS	129	77,5			NE			NE			NE			NE			NE			32		
	No SAHS	686	64,3			NE			NE			NE			NE			NE			25,5		
	P		0,004															NE			NS		
Zhang, et al ²⁰¹	SAHS	528	NE			NE			NE			NE			NE			NE			NE		
	No SAHS	352	NE			NE			NE			NE			NE			NE			NE		
	P																	NE					
Siwasaranond, et al ²⁰²	SAHS	99	NE			NE			NE			NE			NE			NE			NE		
	No SAHS	32	NE			NE			NE			NE			NE			NE			NE		
	P																						
Janovsky, et al ²⁰³	SAHS	9	NE			NE			29,6			15,7			NE			NE			66,6		
	No SAHS	11	NE			NE			NE			NE			NE			NE			27,3		
	P																				NS		
Manin, et al ²⁰⁴	SAHS	31	68			56			26,6			34			7,7			5			64,5		
	No SAHS	36	53			53			25			25			7,4			5			36		
	P		NS			NS			NS			0,01			NS			NS			0,03		

		N	Hombres (%)	Edad media (años)	IMC (kg/m ²)	Tiempo medio evolución DM (años)	HbA1c (%)	ESE	ND (%)
Banghoej, et al ²⁰⁵	SAHS	92	76	59	26,4	28	7,7	NE	37
	No SAHS	107	60	46	24,4	20	7,5	NE	23,4
	P		0,015	<0,001	<0,001	<0,001	NS		<0,02
Keller, et al ²⁰⁶	SAHS	45	NE	NE	30,9	NE	NE	NE	28,9
	No SAHS	35	NE	NE	NE	NE	NE	NE	42,8
	P								NS
Bottini, et al ²⁰⁷	SAHS	12	100	58	35	13	NE	NE	66,6
	No SAHS	6	66,3	56	36	NE	NE	NE	0
	P		0,03	NE					0,007
Schober, et al ²⁰⁸	SAHS	204	NE	NE	31,9	9,3	NE	NE	37,5
	No SAHS	348	NE	NE	NE	NE	NE	NE	30,2
	P								NS

DM, diabetes mellitus; ESE, escala de somnolencia de Epworth; HbA1c%, hemoglobina glicosilada; IMC, índice de masa corporal; ND, neuropatía diabética; NE, no especificado; NS, no significativa; SAHS, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño

*: entre SAHS leve (IAH 5-15) y no SAHS; [∞]: entre SAHS moderado (IAH 16-29) y no SAHS; [¶]: entre SAHS grave (IAH ≥30) y no SAHS

DISCUSIÓN

Esta es la primera revisión sistemática que valora la asociación entre la diabetes mellitus y el SAHS en el riesgo de desarrollo de neuropatía diabética y los resultados sugieren que, de forma general, existe una mayor prevalencia de ND en los que presentan SAHS frente a la de enfermos sin SAHS. Si consideramos la alta prevalencia de estas dos enfermedades, es llamativo el pequeño número de estudios publicados en la literatura centrados en la relación de esta asociación con la afectación microvascular, en comparación con lo publicado con otras complicaciones de igual entidad, como son la nefropatía y la retinopatía diabéticas.

Los estudios incluidos son, en su mayoría, transversales y solamente dos lo son de casos y controles. Sin embargo, existe mucha heterogeneidad entre ellos, incluidos sus objetivos. Así, el rango de participantes es muy amplio (18-880); aunque la población de la mayoría de los estudios son pacientes con DM tipo 2¹⁹⁷⁻²⁰², en tres se estudian los que presentan DM tipo 1²⁰³⁻²⁰⁵ y en otros tres se incluyen ambos tipos de DM²⁰⁶⁻²⁰⁸; unos valoran la neuropatía periférica y otros la autonómica cardíaca¹⁹⁹; un estudio divide los pacientes con SAHS en subgrupos, en función de su gravedad (sin comparar directamente todos los SAHS frente a los no SAHS)¹⁹⁷; el objetivo principal de un estudio es valorar las diferencias entre sexos, tanto en los pacientes con SAHS o sin él²⁰¹ y, por último, otro estudia si la relación entre SAHS y las complicaciones crónicas de la DM puede estar condicionadas por la presencia de hipertensión arterial²⁰². Además, las definiciones de SAHS y los métodos diagnósticos utilizados, tanto para detectar esta enfermedad como la ND, fueron muy dispares. Estos métodos tienen diferente sensibilidad y especificidad, por lo que no se puede descartar que algunos de los sujetos incluidos se hayan asignado incorrectamente tanto como SAHS como con ND.

En un metaanálisis, el SAHS se asocia con un mayor riesgo de DM tipo 2, sugiriendo que los pacientes con DM tienen una mayor prevalencia de SAHS²⁰⁹. Esto podría explicarse, al menos en parte, por la mayor obesidad de los enfermos con DM, pero se ha sugerido que otros mecanismos también podrían contribuir. Así, una DM mal controlada puede empeorar la apnea obstructiva y central del sueño al impactar negativamente en el control central de la respiración o en los reflejos neurales de los músculos de la vía aérea superior que facilitan la permeabilidad de las vías aéreas. Esta teoría se apoya en los resultados de un estudio de 30 pacientes con DM tipo 2 hospitalizados para intensificación de su control glucémico. A los 5 días, la mejoría del perfil glucémico nocturno se acompañó de una reducción del 32% del índice de desaturación de oxígeno del 4%, sin que los enfermos experimentaran cambios en el peso corporal o en la circunferencia del cuello²¹⁰.

La presencia de ND también puede contribuir al desarrollo del SAHS²¹¹. La neuropatía que causa la DM puede afectar a los nervios de los músculos de la vía aérea superior, lo que también ocasionaría una mayor colapsabilidad de la vía aérea²¹². Además, la ND también podría influir en el desarrollo del SAHS²¹³ al causar daño sensitivo y motor. La neuropatía dolorosa y la nicturia pueden producir, per se, una mala higiene y calidad del sueño²¹⁴. En nuestra serie, la ND fue más frecuente en los pacientes con SAHS en nueve estudios^{197-200,203-205,207,208}, aunque solo en cuatro de manera significativa (60% frente a 27%, $p < 0,001$ ¹⁹⁸; 64,5% frente a 36%, $p = 0,03$ ²⁰⁴; 37% frente a 23,4%, $p < 0,02$ ²⁰⁵ y 66% frente a 0%, $p = 0,007$ ²⁰⁷). En tres de estos estudios, el tiempo medio de evolución de la DM en los pacientes con SAHS fue significativamente mayor que en los que no presentaban SAHS^{198,204,205}. Como la ND es una complicación grave de la diabetes de larga duración, a medida que aumentan el número de enfermos con ND, este dato sugiere que también estos pacientes podrían desarrollar SAHS. En el otro estudio con mayor frecuencia de ND en los pacientes con SAHS, no se aportó este dato²⁰⁷.

Se ha visto que por cada 10 años el riesgo de SAHS en la población general aumenta en 1,24 veces²¹⁵. Un metaanálisis reciente ha puesto de manifiesto que los pacientes con ND tenían una prevalencia de SAHS casi dos veces mayor que los diabéticos sin neuropatía²¹⁶. Esto supondría que las personas con ND podrían desarrollar SAHS 30 años antes que las pacientes con SAHS tienen significativamente más ND que los enfermos sin SAHS, esto solamente sucede en la DM tipo 1 (OR= 1,84, 95% IC: 1,18-2,87), pero no en pacientes con DM tipo 2, ni en los estudios que incluyen ambos tipos de diabetes²¹⁷. En nuestra revisión se encontró asociación para todos los tipos de DM (1^{204,205}, 2¹⁹⁸ y ambos²⁰⁷).

En la otra dirección, el SAHS puede favorecer el desarrollo de DM ya que la presencia de hipoxemia intermitente, hipercapnia, aumento del estrés oxidativo, microdespertares, inflamación y fragmentación del sueño podría producir un aumento de la resistencia a la insulina y a la aparición de DM^{218,219}, con el consiguiente desarrollo de complicaciones macro y microvasculares, entre las que se encuentra la neuropatía²¹¹. Además, también se ha descrito el impacto negativo del SAHS en el control de la glucemia en los pacientes con DM^{220,221}.

Esta revisión tiene algunas ventajas fortalezas. En primer lugar, es una revisión sistemática por lo que la probabilidad de no incluir información relevante es muy pequeña, debido a la exhaustividad de la estrategia de búsqueda. Además, se evaluó la misma información en cada uno de los estudios incluidos y los resultados los evaluaron dos autores por separado. En segundo lugar, se diseñó una escala de calidad para evaluar de una manera objetiva los estudios incluidos. El puntaje promedio fue de 4,5 (rango 2-7). La validez externa de la revisión fue aceptable, ya que los estudios incluyeron poblaciones de

áreas geográficas diferentes. Por último, el número de pacientes incluidos (3.564, 1.599 con SAHS) fue elevado.

Se decidió excluir dos meta-análisis^{216,217}. Uno, porque sólo incluía cinco estudios, tres de los cuáles ya formaban parte de la búsqueda y los otros dos estudios habían sido publicados antes de 2000 y en un idioma diferente a los de inclusión²¹⁶; el otro, porque de los once estudios que incluía, cuatro ya formaban parte de la búsqueda y los otros siete no cumplían los criterios de inclusión.

Esta revisión sistemática tiene algunas limitaciones. En primer lugar, este tipo de revisiones no permite acceder a datos individuales, por lo que no es factible ajustar por las posibles personas sin ND. Sin embargo, un metaanálisis posterior, aunque también detecta que los factores de confusión que asocian la ND y el SAHS. Además, en algunos estudios no se excluyeron los pacientes con otras enfermedades (insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc.)^{200,204-208}, que de alguna forma también pueden actuar de factores confusores e influir así en los resultados de la posible asociación entre ND y SAHS. En segundo lugar, este tipo de estudios no permite diferenciar la direccionalidad de la posible asociación (la ND de los pacientes diabéticos puede causar SAHS o los enfermos con SAHS desarrollan DM y posteriormente ND). La información aportada es heterogénea, por lo que algunos estudios no proporcionan toda la información requerida, lo que hace difícil la correcta interpretación de los resultados. Por último, algunos estudios no explican la forma de inclusión de los participantes (seleccionados o al azar)^{200,202,203,205-207}.

En resumen, los resultados observados sugieren una relación entre DM y SAHS en la aparición de neuropatía diabética. Serán necesarios nuevos estudios de amplio tamaño muestral, que sean homogéneos, tanto en la definición como en los métodos diagnósticos de SAHS y ND, y con un diseño prospectivo en el que idealmente una gran población de diabéticos con y sin SAHS debería ser seguida en el tiempo para valorar la incidencia diferencial de ND y clarificar estos aspectos.

4.2 DIABETES Y APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO. UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

INTRODUCCIÓN

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno caracterizado por episodios de oclusión total o parcial de la vía aérea superior, que cursa con hipoxemia, microdespertares y fragmentación del sueño²²². Es una enfermedad con una prevalencia entre el 6-17% asociada a la edad, género masculino y a la obesidad¹⁸², así como a un incremento de la morbimortalidad cardiovascular²²³.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM) es la enfermedad metabólica crónica más frecuente. En España, su prevalencia es del 13,8% de la población adulta, siendo su principal factor de riesgo la obesidad²²⁴.

Diversos autores han puesto de manifiesto la asociación de la AOS y DM^{1,225}, hecho no sorprendente, considerando que las dos condiciones comparten factores de riesgo comunes, como la obesidad. Los estudios sugieren una relación bidireccional entre ambas, por lo que la propia DM también podría incrementar el riesgo de AOS²²⁵. Por eso, los pacientes diabéticos con síntomas que sugieran AOS deben derivarse a un especialista del sueño para una evaluación adicional¹⁹⁶.

La alta prevalencia de AOS en la población con DM [entre un 36-66%^{226,227} y un 44-78% en la prediabetes (preDM)]^{49,51}, confirma esta fuerte asociación. Asimismo, la prevalencia de DM entre pacientes con AOS es muy superior a la observada en la población general (entre el 26-30%)^{228,229}. La prevalencia de preDM en la AOS se eleva al 44%⁴⁹. La coexistencia basal de AOS y DM se asocia de forma independiente con un aumento de la prevalencia de comorbilidades cardiometabólicas y a una mayor incidencia de morbimortalidad cardiovascular²³⁰, por lo que es de suma importancia el diagnóstico de AOS en pacientes con DM, con el fin de mejorar la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares en estos pacientes. Diferentes estudios muestran un infradiagnóstico de la asociación de AOS y DM^{49,231}, por lo que se hace obligatorio encontrar predictores independientes de DM o preDM en pacientes con AOS, controlando factores de confusión como el peso, la edad o el género, que se asocian a ambas enfermedades.

Desde hace años conocemos que existe relación entre la AOS y la DM en pacientes con excesiva somnolencia diurna (ESD)^{55,232}, lo que sugiere que debería investigarse el impacto de la AOS en la DM en los pacientes somnolientos, ya que se ha demostrado que

la ESD es un importante pronosticador independiente de eventos cardíacos adversos en pacientes con AOS²³³. Nuestro objetivo es estudiar la asociación de la AOS con la DM y la preDM, controlando los factores confusores, e identificar los factores predictores independientes de la DM y de la preDM, en los pacientes con AOS.

METODOLOGÍA

Diseño

Se trata de un estudio de casos y controles. Se incluyeron personas remitidas por sospecha de AOS a la consulta del Hospital Clínico Universitario de Santiago a los que se les realizó una poligrafía respiratoria (PR) para confirmar/excluir esta enfermedad. El paciente con una PR positiva se consideró un caso mientras, que la presencia de PR negativa se consideró control. Se excluyeron las personas con diabetes tipo 1, enfermedad respiratoria grave, enfermedad cardiovascular, renal o psiquiátrica grave.

Para el cálculo del tamaño muestral hemos considerado como proporción de datos expuestos un 26% (12). Para detectar una OR de 2, con un nivel de confianza 95% y una potencia del 80%, asumiendo un número igual de casos y controles, necesitamos una muestra mínima de 208 casos y 208 controles.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo (Código de Registro: 2019/219).

Entre marzo de 2011 y agosto de 2013 se realizaron 1803 poligrafías respiratorias basales. Se eliminaron 82 por fallo técnico, 21 por enfermedad respiratoria grave, 19 por enfermedad cardiovascular grave, 5 por enfermedad psiquiátrica grave, 4 por enfermedad renal grave. El siguiente paso fue analizar si estas eran compatibles con AOS (casos) o no AOS (controles), siendo 1130 respectivamente positivas para AOS y 542 negativas para AOS. De cada grupo se seleccionaron 208 pacientes de manera aleatoria teniendo en cuenta previamente el índice de masa corporal (IMC) ($\pm 2 \text{ kg/m}^2$), la edad (± 2 años), y el género, para evitar sesgos de confusión, dado que las tres variables pueden influir tanto en la prevalencia como en la incidencia de DM y preDM.

Historia clínica y análisis bioquímico

Se registraron variables demográficas como la edad, género e IMC y los antecedentes personales incluyendo la presencia de hipertensión arterial (HTA), hábito tabáquico y alcohol, preDM y DM. Asimismo, se registró la presencia de complicaciones asociadas a la DM, como son la neuropatía, nefropatía o retinopatía. La comorbilidad se valoró mediante

el índice de Charlson que consta de 19 elementos correspondientes a afecciones médicas, que se ponderan para proporcionar una puntuación total de la suma de las diferentes patologías. Se valoraron los síntomas obtenidos en la historia clínica como el ronquido, las pausas respiratorias presenciadas, cefalea matutina y la ESD. La ESD se valoró mediante el test de Epworth validado en español y se consideró patológico un valor superior a 10. Dado que muchos casos no aportan la información para completar esta prueba, también se valoró la ESD si el paciente presentaba somnolencia en situaciones donde se requiere alerta.

Se registraron variables analíticas como glucosa, urea, creatinina, hemoglobina glicosilada (HbA1c%), colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos y TSH (se eligieron los datos más cercanos a la fecha de realización de la poligrafía respiratoria).

Poligrafía respiratoria y variables asociadas

El registro se realizó mediante el sistema de poligrafía Embletta® con Software Embla® RemLogic™ que monitoriza flujo nasal, saturación de oxígeno (SaO₂), movimientos torácicos, actimetría, sonido de ronquido y posición. La apnea se definió como la interrupción del flujo de aire de al menos 10" y la hipopnea como una disminución del flujo de aire de al menos 10" combinada con una desaturación $\geq 3\%$ en comparación con el valor inicial previo al evento durante el sueño. La frecuencia de eventos obstructivos se informó con el índice de apnea-hipopnea (IAH). Se consideró AOS la presencia de un índice de apneas-hipopneas (IAH) $\geq 15/h$, predominantemente obstructivas o la presencia de un IAH $\geq 5/h$ acompañado de uno o más de los siguientes factores: ESD, sueño no reparador, cansancio excesivo y/o deterioro de la calidad de vida relacionada con el sueño, no justificables por otras causas². Si en la PR el IAH era < 5 , se consideró que la prueba era negativa. La gravedad de la AOS se expresó de acuerdo con el IAH: leve para valores entre 5 y 14, moderada entre 15 y 30 y grave, mayores de 30. Además del IAH, se registró el número total de apneas obstructivas durante el registro (AO), centrales (AC), el número total de hipopneas, la SaO₂ media y mínima y el tiempo acumulado con SaO₂ por debajo del 90% (CT90) y del 80% (CT80).

Diabetes o prediabetes. Criterios diagnósticos

Se consideró diabetes a la presencia de unos niveles mayores de ≥ 126 mg/ dl de glucosa en plasma en ayunas y/o HbA1c% ≥ 6.5 , y preDM la presencia de unos niveles entre 100 y 125 mg/dl de glucosa en plasma en ayunas y/o HbA1c% 5.7-6.4¹⁷⁵.

Análisis estadístico

Los datos se presentan como media (SD) para variables distribuidas normalmente y mediana (rango) para distribuciones no normales. El IAH se analizó como datos categóricos basados en puntos de corte clínicamente predefinidos. Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba t-Student y la prueba U de Mann Whitney, según correspondiera. Los parámetros categóricos se compararon con una prueba de χ^2 . Para el análisis de la somnolencia diurna, se consideró como variable continua, teniendo en cuenta la escala de Epworth o como variable categórica considerando la presencia de ESD, o no. Para identificar variables asociadas con AOS, se realizaron análisis de regresión logística binaria. Se consideró variable dependiente la presencia de DM (1 = ausente o 2 = presente) y las variables independientes fueron parámetros demográficos, clínicos y poligráficos. El mismo proceso se siguió con la preDM. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático IBM SPSS para Windows (versión 22.; SPSS, Chicago, IL, USA).

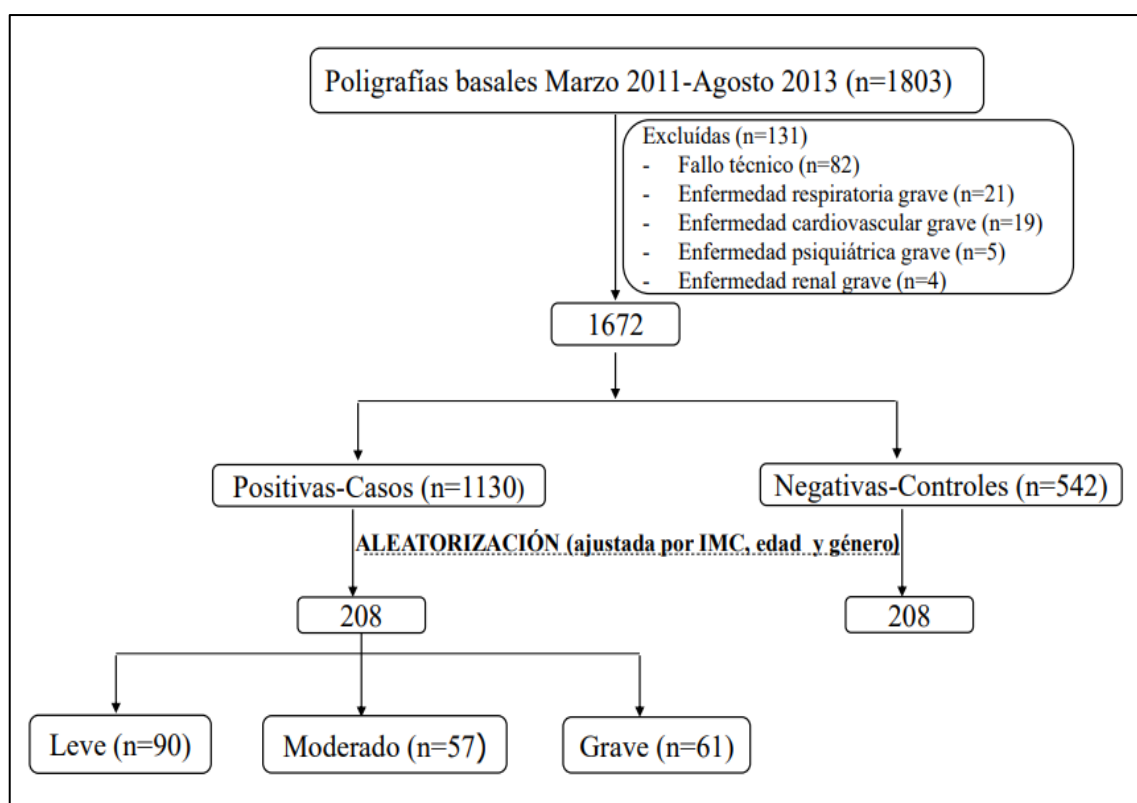


Figura 10. Algoritmo de selección de la muestra

RESULTADOS

En la **Figura 10** se muestra el algoritmo de selección de la muestra. Se excluyeron 131 casos al no cumplir los criterios de selección o por fallo técnico, ya sea por el tiempo de registro o pérdida de señal de alguno de los canales.

Las características demográficas, síntomas referidos y comorbilidades se presentan en la **tabla 10**. No se encontraron diferencias entre los grupos con respecto a la edad, género e IMC. Como era de esperar, las personas del grupo de casos presentaron significativamente mayor porcentaje de ronquidos, pausas respiratorias, cefaleas matutinas, ESD, valores más elevados de la escala Epworth, mayor número de preDM y DM, así como mayores valores de glucosa. Hay que destacar que la escala Epworth la completaron solamente 275 pacientes, de los que globalmente 123 (29.6%) presentaban valores por encima de 10 [92 casos (64%) y 31 controles (25%), siendo esta diferencia significativa].

Los datos de los estudios poligráficos respiratorios durante el sueño se muestran en la **tabla 11**. El IAH, el índice de desaturación de O₂/h (IDO), las apneas obstructivas (AO), las apneas centrales, las hipopneas, el CT90 y el CT80, tenían valores significativamente mayores en el grupo de estudio con respecto al grupo control.

Con respecto al nivel de gravedad de la AOS, 90 casos (43,3%) se consideraron leves, 57 (27,4%) moderados y 61 (29,3%) graves. En la **tabla 12** se relaciona el nivel de gravedad del AOS con la prevalencia de DM y preDM, observándose una elevación del porcentaje de casos con DM o preDM a medida que aumenta el nivel de gravedad. Además, 29 pacientes con AOS grave eran hipertensos (47,5%), con respecto a 88 (24,8%) con AOS no grave, siendo esta diferencia significativa.

En la **tabla 13** se describen las características demográficas, síntomas respiratorios referidos durante el sueño y datos de la poligrafía respiratoria nocturna de las personas con DM, en la muestra global, en el grupo de casos y en grupo control. En la muestra global, la edad y el IMC fueron significativamente mayores en el grupo con DM. Esta diferencia se mantiene el grupo de casos y controles, aunque en el grupo de casos el IMC no alcanza significación estadística. No existen diferencias en ninguno de los grupos entre DM y no DM en el género. Tanto en el grupo global como en el grupo de casos los pacientes con DM presentaban más ESD. En el grupo global de los 60 enfermos con DM, 35 (58,3%) tenían ESD y 140 (39,3%) en el grupo sin DM. En el grupo de casos, de los 39 enfermos con DM, 32 (82,1%) tenían ESD y 92 (54,4%) en el grupo sin DM. No había diferencias en la ESD en el grupo control entre paciente con DM y sin DM. Las variables obtenidas de la poligrafía basal, IAH, IDO, hipopneas, CT90 y CT80 fueron significativamente mayores

en el grupo de DM en los tres grupos. En el grupo global los pacientes con DM presentan más AO y AC que los no DM.

En la **tabla 14** se describen las características demográficas, síntomas respiratorios referidos durante el sueño y datos de la poligrafía respiratoria nocturna de las personas con preDM, en la muestra global, en el grupo de casos y en grupo control. No existían diferencias en la edad y el género, aunque sí en el IMC en los tres grupos, entre personas con preDM y sin preDM. No existen diferencias en ninguno de los grupos entre DM y NO DM. De los 109 enfermos con preDM, 49 (47,6%) tenían ESD por 73 (28,9%) en el grupo sin preDM. No existían diferencias en los otros grupos. El IAH, IDO, AO, Hipopneas, CT90 y CT80 fueron significativamente mayores en el grupo de preDM, sin diferencias en las AC, tanto en el grupo global como en el grupo de casos. Existe una correlación positiva entre la escala Epworth con el IAH ($R=0.42$; $p=0,00$), IDO ($R=0,36$; $p=0,00$), CT90 ($R=0,16$; $p=0,00$), CT80 ($R=0,2$; $p=0,00$), número de AO ($R=0,36$; $p=0,00$), número de hipopneas ($R=0.38$; $p=0,00$) y los valores de glucosa ($R=0,175$; $p=0,00$) y una correlación negativa con la SaO_2 mínima ($R= -0,26$; $p=0,00$).

Existe una correlación positiva entre la glucemia y el IAH ($R=0.30$; $p=0,00$), el IDO ($R=0.31$; $p=0,00$), el número de AO ($R=0,38$; $p=0,001$), hipopneas ($R=0.28$; $p=0,00$) y la CT90 ($R=0,38$; $p=0,000$). El riesgo de presentar DM para el grupo global se relacionó con la edad [OR,1,03; IC95% (1,00-1,05); $p=0,026$], CT90 [OR,1,03; IC95% (1,02-1,05); $p=0,00$] y ESD [OR,1,9; IC95% (1,04-3,44); $p=0,01$].

El riesgo de presentar DM para el grupo de casos se relacionó con el CT90 [OR,1,03; IC95% (1,01-1,04); $p=0,00$]. El riesgo de presentar DM para el grupo de controles se relacionó con la edad [OR,1,04; IC95% (1,00-1,08); $p=0,043$] y con el CT90 [OR,1,05; IC95% (1,03- 1,08); $p=0,00$].

El riesgo de presentar preDM para el grupo global se relacionó con el IMC [OR,1,08; IC95% (1,04-1,14; $p=0,00$)] y el IAH [OR,1,06; IC95% (1,04-1,08); $p=0,00$]. El riesgo de presentar preDM para el grupo de casos se relacionó con IMC [OR,1,08; IC95% (1,04-1,14; $p=0,00$)] y el IAH [OR,1,06; IC95% (1,04-1,08); $p=0,00$]. El riesgo de presentar preDM para el grupo de controles no se relacionó con ninguna variable.

Tabla 10. Características demográficas, síntomas referidos y comorbilidades de la muestra

VARIABLE	AOS (n=208)	NO AOS (n= 208)	p
Características demográficas			
Edad (años)	48,1 ± 13,3	47,2 ± 12,9	p=0,48
Género (varón/mujer)	133♂/75♀	122♂/86♀	p=0,26
IMC (Kg/m ²)	30,1 ± 5,8	30,2 ± 5,9	p=0,84
Síntomas			
Ronquido (%)	202 (97,1%)	180 (86,5%)	p=0,00
Pausas respiratorias (%)	192 (92,3%)	151 (72,6%)	p=0,00
Cefalea matutina (%)	29 (13,9%)	12 (5,8%)	p=0,00
Somnolencia diurna (%)	124 (59,6%)	51 (24,5%)	p= 0,03
Escala Epworth	10,5 ± 3,1	6,6 ± 2,9	p= 0,00
Comorbilidades			
Prediabetes (%)	87 (41,8%)	22 (10,6%)	p=0,00
Diabetes mellitus (%)	39 (18,8%)	21 (10,1%)	p=0,00
HTA (%)	63 (30,3%)	56 (26,9%)	p=0,33
Tabaquismo (%)	73 (35,1%)	71 (34,1%)	p= 0,95
Enolismo (%)	31 (14,9%)	22 (10,6%)	p= 0,06
EPOC (%)	20 (9,6%)	19 (9,1%)	p=0,42
Índice de Charlson	0,6 ± 1,3	0,6 ± 1,1	p=0,93
Características analíticas			
Glucosa (mg/dL)	108,7 ± 33,5	97,1 ± 29,3	p=0,00
Urea (mg/dL)	39,1 ± 11,5	38,3 ± 11,4	p=0,48
Creatinina (mg/dL)	0,86 ± 0,21	0,867 ± 0,41	p=0,82
HbA1c%	6,1 ± 1,01 (n = 44)	5,9 ± 1,1 (n = 54)	p=0,63
Colesterol total (mg/dL)	207,1 ± 39,4	200,7 ± 43,4	p=0,11
LDL (mg/dL)	132,6 ± 34,1 (n = 154)	125,4 ± 36,1 (n = 148)	p=0,07
HDL (mg/dL)	50,7 ± 15,3 (n = 154)	50,3 ± 18,72 (n = 148)	p=0,87
Triglicéridos (mg/dL)	136,0 ± 73,1	134,7 ± 79,8	p=0,86
TSH (mUI/L)	2,4 ± 1,6 (n = 153)	2,7 ± 1,6 (n = 163)	p=0,06

♂= hombre, ♀= mujer; Hb= Hemoglobina; HbA1c%= hemoglobina glicosilada; HDL= lipoproteína de alta densidad; LDL= lipoproteína de baja densidad; TSH = hormona estimulante de la tiroides, HTA = hipertensión arterial

Tabla 11. Características de la poligrafía basal

VARIABLE	AOS (n=208)	NO AOS (n=208)	p
IAH	26,0 ± 22,0	2,6 ± 1,5	p= 0,00
IDO	21,2 ± 21,6	3,2 ± 2,8	p= 0,00
AO	111,4 ± 147,3	6,3 ± 7,5	p= 0,00
AC	2,9 ± 8,0	0,4 ± 0,9	p= 0,00
Hipopneas	74,7 ± 62,4	14,2 ± 13,5	p= 0,00
SaO ₂ media (%)	93,3 ± 2,7	94,1 ± 2,1	p=0,00
SaO ₂ mínima (%)	80,8 ± 8,6	87,1 ± 5,0	p=0,00
CT90 (%)	8,7 ± 18,6	4,9 ± 15,8	p=0,02
CT80 (%)	1,2 ± 6,1	0,11 ± 0,9	p=0,01

IAH= Índice apnea hipopnea; IDO= Índice desaturación oxígeno/h; AO= Apneas obstructivas; CT90= tiempo de registro con SaO₂ por debajo del 90%; CT80= Tiempo del registro con SaO₂ por debajo del 80%.

Tabla 12. Diabetes y prediabetes en relación con el nivel de gravedad de la AOS

	NO AOS (n=208)	AOS LEVE (n=90)	AOS MODERADO (n=57)	AOS GRAVE (n=61)
Diabetes mellitus	21 (10,1%)	10 (11,1%)	12 (21,1%)	17 (28,3%)
Prediabetes	22 (10,6%)	35 (38,9%)	23 (40,3%)	29 (47,5%)

Tabla 13. Características demográficas, síntomas y datos de la poligrafía respiratoria nocturna de los pacientes con diabetes mellitus

VARIABLE	DM (Total) (n=60)	NO DM (Total) (n= 356)	DM (Grupo casos) n=39	NO DM (Grupo casos) n= 169	DM (Grupo control) n=21	NO DM (Grupo control) n = 187
Características demográficas						
Edad (años)	53,3 ± 11,1	46,7 ± 13,2**	52,1 ± 12,4	47,1 ± 13,4 *	55,5 ± 7,9	46,2 ± 13,3**
Género (varón/mujer)	36□ / 24□	219□ / 137□	25□ / 14□	108□ / 61□	11□ / 10□	111□ / 76□
IMC (Kg/m ²)	32,1 ± 6,9	29,8 ± 5,6*	31,4 ± 6,3	29,7 ± 5,6	33,5 ± 7,9	29,8 ± 5,5**
Síntomas						
Ronquido (%)	55 (91,7%)	327 (91,9%)	38 (97,4%)	164 (97,0%)	17 (81,0%)	163 (87,2%)
Pausas respiratorias (%)	51 (85,0 %)	292 (82,0%)	38 (97,4%)	154 (91,1%)	13 (61,9%)	138 (73,8%)
Somnolencia diurna (%)	35 (58,3%)	140 (39,3%)**	32 (82,1%)	92 (54,4%) **	3 (14,3%)	48 (25,7%)
Datos de la poligrafía basal						
IAH	25,5 ± 27,9	12,4 ± 17,0**	37,5 ± 28,0	23,3 ± 19,5**	3,3 ± 1,3	2,5 ± 1,5*
IDO	23,9 ± 27,7	10,2 ± 14,7**	33,5 ± 30,3	18,4 ± 18,1**	6,3 ± 4,4	2,9 ± 2,4**
AO	120,3 ± 180,2	48,3 ± 98,6**	181,1 ± 198,9	95,2 ± 127,8**	7,6 ± 9,1	6,1 ± 7,3
AC	2,8 ± 7,4	1,4 ± 5,5**	4,3 ± 8,9	2,6 ± 7,8	0,2 ± 0,5	0,4 ± 1,0
Hipopneas	74,3 ± 76,7	39,3 ± 47,9**	103,6 ± 80,7	68,0 ± 55,5**	19,8 ± 13,8	13,5 ± 13,4*
SaO ₂ media (%)	91,8 ± 3,4	94,1 ± 2,1**	92,1 ± 3,5	93,6 ± 2,4**	91,3 ± 3,3	94,5 ± 1,7**
SaO ₂ mínima (%)	78,7 ± 9,9	84,9 ± 6,9**	77,4 ± 10,3	81,1 ± 9,0**	81,1 ± 9,5	87,8 ± 3,7**
CT90 (%)	22,2 ± 31,3	4,2 ± 12,0**	19,0 ± 29,2	6,4 ± 14,3**	28,3 ± 34,7	2,3 ± 9,0**
CT80 (%)	2,2 ± 5,5	0,4 ± 4,2**	2,8 ± 6,5	0,8 ± 6,0**	0,9 ± 2,6	0,1 ± 0,2**

* P<0,05; **P < 0,01 entre grupo de diabéticos (DM) y no diabéticos (NO DM) del total de la muestra. * P<0,05; **P < 0,01 entre DM y NO DM del grupo de casos. * P<0,05; **P < 0,01 entre DM y NO DM del grupo control

Tabla 14. Características demográficas, síntomas y datos de la poligrafía respiratoria nocturna de los pacientes con prediabetes

VARIABLE	preDM (Total) (n=109)	NO preDM (Total) (n= 247)	preDM (Grupo casos) n=87	NO preDM (Grupo casos) n= 82	preDM (Grupo control) n=22	NO preDM (Grupo control) n = 165
Características demográficas						
Edad (años)	47,6 ± 12,0	46,3 ± 13,7	47,1 ± 12,6	47,1 ± 14,1	49,3 ± 9,0	45,8 ± 13,4
Género (varón/mujer)	71□ / 38□	148□ / 99□	60□ / 27□	48□ / 34□	11□ / 11□	100□ / 65□
IMC (Kg/m ²)	31,6 ± 6,2	29,0 ± 5,1*	31,1 ± 6,1	28,5 ± 4,8**	34,2 ± 6,3	29,2 ± 5,2**
Síntomas						
Ronquido (%)	105 (96,3%)	222 (90,0%)	85 (97,7%)	79 (96,3%)	20 (90,9%)	143 (86,7%)
Pausas respiratorias (%)	95 (87,1%)	183 (74,1%)	82 (94,3%)	72 (87,8%)	21 (95,5%)	117 (70,9%)*
Somnolencia diurna (%)	49 (47,6%)	73 (28,9%)**	48 (55,2%)	43 (52,4%)	8 (36,4%)	37 (22,4%)
Datos de la poligrafía basal						
IAH	22,1 ± 22,0	8,1 ± 12,0**	27,0 ± 22,2	19,5 ± 15,5*	3,1 ± 1,4	2,5 ± 1,5
IDO	19,1 ± 19,7	6,4 ± 9,6**	22,5 ± 20,6	14,0 ± 13,7**	4,9 ± 2,6	2,6 ± 2,2**
AO	95,0 ± 141,9	27,6 ± 61,4**	117,5 ± 150,97	71,2 ± 92,5*	6,0 ± 7,9	6,2 ± 7,3
AC	2,7 ± 8,6	0,9 ± 3,1	3,3 ± 9,5	1,7 ± 5,2	0,2 ± 0,5	0,4 ± 1,0
Hipopneas	69,0 ± 66,1	28,5 ± 33,6**	75,5 ± 67,1	60,1 ± 38,4*	19,5 ± 13,8	12,7 ± 13,2
SaO ₂ media (%)	93,3 ± 2,6	94,4 ± 1,7**	93,2 ± 2,8	94,1 ± 1,8*	93,6 ± 1,6	94,6 ± 1,7*
SaO ₂ mínima (%)	81,5 ± 8,1	86,4 ± 5,7**	80,4 ± 8,6	82,8 ± 7,3*	85,9 ± 3,5	88,1 ± 3,7
CT90 (%)	8,1 ± 16,7	2,6 ± 8,7	8,8 ± 17,4	3,8 ± 9,4*	4,8 ± 13,4	1,9 ± 8,3
CT80 (%)	1,0 ± 7,3	0,14 ± 1,4*	1,2 ± 8,1	0,4 ± 2,3	0,0 ± 0,0	0,2 ± 0,12

* p<0,05; **P < 0,01 entre grupo de prediabéticos (preDM) y no prediabéticos (NO preDM) del total de la muestra. * P<0,05; **P < 0,01 entre preDM y NO

preDM del grupo de casos. * P<0,05; **P < 0,01 entre preDM y NO preDM del grupo control.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que la AOS se asocia con la DM y a la preDM. Aunque algunos estudios encontraron porcentajes de DM más elevados que los nuestros en los pacientes con AOS^{228,229}, en otros, los resultados fueron similares (22%)⁴⁹, probablemente porque la edad media de nuestros pacientes ($48,1 \pm 13,3$ años en los casos y $47,2 \pm 12,9$ en los controles) es inferior. Es probable que el impacto nocivo previamente evidenciado de la DM sobre la respiración nocturna durante el sueño comience en la etapa de preDM, y que cualquier grado de trastorno en el metabolismo de la glucosa puede influir en este proceso. Además, las personas con preDM también muestran una mayor prevalencia de AOS, así como un deterioro de la SaO₂ nocturna.

La AOS se consideró leve en 90 casos (43,3%), moderado en 57 (27,4%) y grave en 61 (29,3%), cifras similares a las de otros estudios²³². También como en otras series^{232, 234, 235}, el porcentaje de personas con DM o preDM aumentó a medida que lo hacía el nivel de apnea⁵². No obstante, hay que tener en cuenta que la clasificación de la gravedad de la AOS, basada únicamente en el IAH, no refleja la heterogeneidad de la enfermedad² y podrían tenerse en cuenta también las mediciones que reflejan la hipoxemia durante el sueño o hallazgos clínicos como la ESD.

Como era previsible, las variables poligráficas (IAH, IDO, AO, hipopneas, CT90 y CT80) fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con AOS, al igual que en el grupo de personas diabéticas, frente a las que no lo eran, con una correlación positiva entre la glucemia y esas variables. La obstrucción repetida de la vía aérea superior en la AOS conduce a una hipoxia crónica intermitente, nocturna, que juega un papel importante en la patogenia de las complicaciones de la AOS²³⁶.

Nuestro estudio mostró que, en la DM, la hipoxemia nocturna, la edad y la ESD son predictores de DM, independientemente de sus factores de riesgo tradicionales, como el sexo y el IMC. En la preDM, el IMC y el IAH son los predictores independientes encontrados. La AOS, con una OR de 2,05; IC95% (1,16-3,6), se asoció de forma independiente con la DM. Estos resultados concuerdan con los de un metaanálisis reciente en el que se observó que la AOS era un factor de riesgo independiente de DM²³⁷. Otros estudios también obtuvieron resultados concordantes con los nuestros^{52,232,238}.

En otro estudio reciente, la preDM (después de ajustar por edad, sexo y presencia de obesidad), se asoció de forma independiente con el IAH. Es de destacar que estos autores encontraron en los sujetos con preDM un aumento en el número de hipopneas, pero no de apneas⁵¹. En nuestro estudio se observó un aumento tanto de las AO, de las hipopneas, como del IAH.

Un 58% de los pacientes con DM presentaron ESD y nivel de alteración respiratoria muy elevada (IAH $25,5 \pm 27,9$), resultados en la línea de otro estudio en el que la AOS se asoció con la DM en las personas somnolientas [OR 2,59 (IC 95% 1,35-4,97)] vs [1,16 (IC 95% 0,31-4,37)] en sujetos sin ESD)²³².

Se ha descrito que en pacientes con DM y AOS moderado/grave, la asociación entre somnolencia y valores más elevados de HbA1c, varía en función del IMC y el género, ya que solamente se encontró en hombres con un IMC $<35 \text{ kg/m}^2$ ²³⁹. Según Lindberg, la ESD puede ser un factor de riesgo independiente para la DM en mujeres en la población general²⁴⁰. En nuestro estudio, un 44% de los hombres presentaron ESD con respecto al 38% de las mujeres, con Epworth $8,5 \pm 3,7$ vs. $8,8 \pm 3,3$, sin significación estadística.

En pacientes con AOS, la ESD se ha asociado con resistencia insulínica (independiente de la obesidad) y el tratamiento con CPAP mejora tanto la resistencia insulínica como la ESD. Parece que, en la AOS, ambas pueden compartir mecanismos patogénicos comunes, como la hipoxia tisular. El hecho de que las personas con ESD tuvieran una SaO₂ nocturna media y mínima más baja que las personas sin ESD, a pesar de valores similares de IMC e IAH, apoya esta hipótesis⁵⁵. Nuestros datos muestran que las personas con ESD tienen SaO₂ nocturna media y mínima más bajas y un CT90 más elevado que las personas sin ESD. Además, se ha encontrado una correlación significativa entre los valores de insulina e índices de hipoxemia nocturna, lo que sugiere que la hipoxemia nocturna puede influir tanto en la ESD como en la resistencia insulínica en los pacientes con AOS⁵⁵.

En nuestro estudio, el 47% de los pacientes con AOS grave presentaban HTA. Existe evidencia sólida de que la AOS puede asociarse a comorbilidades cardiovasculares y metabólicas a través de mecanismos como el estrés oxidativo y la inflamación sistémica²⁴¹. Estos fenómenos oxidativos e inflamatorios asociados a hipoxemia intermitente pueden producir daños neuronales en regiones del cerebro que promueven la vigilia facilitando un estado de somnolencia diurna^{234,242} por lo que se ha sugerido que la ESD puede ser un marcador de enfermedad cardiovascular en la AOS²³³.

Las principales limitaciones del estudio vienen asociadas al tipo de diseño del estudio, retrospectivo, por lo que es esperable, que existan datos incompletos en alguna de las variables, lo que puede afectar al análisis final de la muestra. Por su diseño, no es posible hacer suposiciones considerando la causalidad. Algunas cuestiones metodológicas están relacionadas con la disponibilidad de datos. Variables como la somnolencia por la escala de Epworth no estaban disponibles en todos los enfermos ya que alguna de las actividades solicitadas en la escala no es realizadas por los enfermos.

No obstante, encontrar nuevas oportunidades para mitigar las consecuencias adversas de la DM es primordial. Los resultados encontrados apuntan a que un subconjunto potencial de personas con AOS pueden beneficiarse de un diagnóstico precoz y la subsiguiente intervención rápida como parte de las medidas de prevención secundaria para la DM.

Las implicaciones prácticas del presente trabajo son varias. Los pacientes con AOS y ESD parecen tener una resistencia a la insulina e hiperglucemia más pronunciadas. En consecuencia, es plausible que la identificación de estos pacientes en la clínica diaria les permita recibir atención médica inmediata con respecto a la prevención del aumento de peso, el control de la glucemia y el diagnóstico precoz de la DM. El enfoque en detectar precozmente la asociación entre AOS y DM también puede contribuir a la reducción de las enfermedades cardiovasculares. Las investigaciones futuras que examinen los beneficios cardiometabólicos del tratamiento de los pacientes con AOS, deben considerar la ESD como un modificador potencial de la asociación entre los resultados adversos para la salud de estas personas.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio muestra que la AOS, controlando múltiples factores de confusión, se asocia a la DM y a la preDM. Además, en los pacientes con AOS existen factores predictores tanto de DM como de preDM. A igual edad, sexo e IMC, si se tiene AOS, es más probable tener DM o preDM, que si no se tiene. El tratamiento precoz de estos factores puede contribuir a la reducción de las enfermedades cardiovasculares.

4.3 RELACIÓN ENTRE LA APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

INTRODUCCIÓN

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno caracterizado por episodios de oclusión total o parcial de la vía aérea superior, que cursa con hipoxemia, fragmentación del sueño y excesiva somnolencia diurna (ESD)¹⁸². El tratamiento habitual para la AOS es la presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) que previene la obstrucción de las vías respiratorias y reduce la repercusión clínica de la enfermedad²⁴³.

Diferentes estudios han mostrado que la AOS se asocia a la diabetes tipo 2 (DM)²⁴⁴ siendo la obesidad un factor común para el desarrollo de ambas condiciones²⁴⁵. La asociación entre AOS y DM incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular, en parte debido a la coexistencia de factores de riesgo vascular, tales como la hipertensión arterial (HTA) y/o la dislipidemia^{223,224}.

En distintos metaanálisis han demostrado que la presencia de AOS se asocia a un mayor riesgo de desarrollar DM^{52,209,246}, aunque existe discusión sobre si incrementa el riesgo de preDM incidente⁵⁶. Tampoco existe información definitiva sobre los parámetros relacionados con el riesgo de desarrollo de DM o preDM en pacientes con AOS²⁴⁶. Por otra parte, la CPAP no ha demostrado de manera consistente que mejore el control glucémico o reduzca la resistencia a la insulina. Mientras que en algunos estudios no se observa relación^{61,62}, sí que la hay en otros^{59,60}. Son necesarios nuevas investigaciones para establecer claramente si la CPAP pudiera tener un efecto clínicamente relevante e independiente sobre los trastornos metabólicos²⁴⁷. Este estudio tiene como objetivo investigar la relación entre la AOS y la DM en una cohorte clínica de pacientes y evaluar el efecto de la terapia CPAP a largo plazo.

METODOLOGIA

Diseño

Estudio de seguimiento de una cohorte retrospectiva de pacientes. Se incluyeron personas remitidas por sospecha de AOS a la consulta del Hospital Clínico Universitario de Santiago a los que se les realizó una poligrafía respiratoria (PR) para confirmar/excluir esta enfermedad. La metodología de elección de la muestra, así como las variables registradas, ha sido expuesta en un estudio previo²⁴⁸. El trabajo fue aprobado por el Comité Ético del hospital (código de registro: 2019/219).

Historia clínica y análisis bioquímico

Se registraron variables demográficas como la edad, género e índice de masa corporal (IMC), así como los antecedentes personales, incluyendo la presencia de HTA, hábito tabáquico y de alcohol y preDM. La comorbilidad se valoró mediante el índice de Charlson. Se valoraron los síntomas obtenidos en la historia clínica como el ronquido, las pausas respiratorias presenciadas, cefalea matutina y la ESD.

Se registraron variables analíticas como glucosa, urea, creatinina, hemoglobina glicosilada (HbA1c%), colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos y TSH (se eligieron los datos más cercanos a la fecha de realización de la PR).

Poligrafía respiratoria y variables asociadas

El registro se realizó mediante el sistema de poligrafía Embletta® con Software Embla® RemLogic™ (Embla Systems Kanata, Canadá) que monitoriza flujo nasal, saturación de oxígeno (SaO₂), movimientos torácicos, actimetría, sonido de ronquido y posición. La apnea se definió como la interrupción del flujo de aire de al menos 10" y la hipopnea como una disminución del flujo de aire de al menos 10" combinada con una desaturación $\geq 3\%$ en comparación con el valor inicial previo al evento durante el sueño. La frecuencia de eventos obstructivos se informó con el índice de apnea-hipopnea (IAH). Se consideró AOS a la presencia de un índice de apneas-hipopneas (IAH) $\geq 15/h$, predominantemente obstructivas, o la observación de un IAH $\geq 5/h$ acompañado de uno o más de los siguientes factores: ESD, sueño no reparador, cansancio excesivo y/o deterioro de la calidad de vida relacionada con el sueño, no justificables por otras causas^{2,248}. Si en la PR el IAH era < 5 , se consideró que la prueba era negativa. La gravedad de la AOS se expresó de acuerdo con el IAH: leve para valores entre 5 y 14, moderada entre 15 y 30 y grave, mayores de 30. Además del IAH, se consideró el número total de apneas obstructivas durante el registro (AO), el número total de hipopneas, la SaO₂ media y mínima, el índice de desaturación de O₂/h (IDO) y el tiempo acumulado con SaO₂ por debajo del 90% (CT90).

Terapia con CPAP

La terapia con CPAP se prescribió siguiendo los criterios y guías habituales a personas con AOS moderada o grave, y a pacientes con AOS leve con ESD u otros síntomas o riesgos significativos².

Un técnico del sueño calificado instruyó a los de la terapia CPAP sobre el uso del dispositivo y el médico le brindó la atención habitual. Los datos de uso de CPAP se

obtuvieron del sistema electrónico de administración de salud. Los datos de uso de la CPAP fueron descargados en cada visita a la clínica para proporcionar datos de uso, fugas e IAH residual.

Se consideró cumplimiento a un uso promedio de 4 horas/noche durante más del 70 % de éstas durante todo el período de seguimiento. Los sujetos que rechazaron el uso de CPAP en el momento del diagnóstico de AOS, aquellos con un uso menor al habitual, o que suspendieron su uso durante el curso del seguimiento en la clínica del sueño, y los que abandonaron el seguimiento de la clínica del sueño, fueron clasificados como "no tratados".

Diabetes o prediabetes. Criterios diagnósticos

Se consideró diabetes a la presencia de unos niveles ≥ 126 mg/dl de glucosa en plasma en ayunas y/o HbA1c% ≥ 6.5 , y preDM a la presencia de unos niveles entre 100 y 125 mg/dl de glucosa en plasma en ayunas y/o HbA1c% de 5,7-6,4¹⁷⁵.

Análisis de los datos

Los datos se presentan como media (SD) para variables distribuidas normalmente y mediana (rango) para distribuciones no normales. Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba t-Student y la prueba U de Mann Whitney, según correspondiera. Los parámetros categóricos se compararon con una prueba de χ^2 . El IAH se trató como una variable continua y categórica. Utilizamos modelos de regresión de Cox multivariable para investigar las relaciones entre los predictores relacionados con la AOS y la incidencia de DM y expresamos los resultados como cocientes de riesgos. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático SPSS para Windows (versión 11.5.1; SPSS, Chicago, IL).

RESULTADOS

De los 416 pacientes elegidos entre marzo del 2011 hasta agosto del 2013, se retiraron 60 enfermos diagnosticados de DM. De esta forma, se siguieron 169 pacientes del grupo de casos y 187 controles hasta junio de 2020.

Las características demográficas, síntomas referidos, comorbilidades, datos analíticos y poligráficos de los pacientes con AOS y sin AOS se presentan en la **Tabla 15**. No se encontraron diferencias entre los grupos con respecto a la edad, género e IMC. Como era previsible, los casos presentaron significativamente mayor porcentaje de ronquido, pausas respiratorias, ESD, mayor número de preDM, así como mayores valores de glucosa. El

IAH, el IDO, las apneas obstructivas (AO), las hipopneas y el CT90 tenían valores significativamente mayores en el grupo de estudio con respecto al grupo control. La SaO₂ media (%) y SaO₂ mínima (%) eran menores en el primero.

A los 5 años de seguimiento, 38 de los 356 pacientes habían desarrollado DM, lo que supone una incidencia acumulada de DM de 10,7 [IC95% (6,5-13,9)]. Durante un seguimiento completo, con una mediana de 98 meses (rango intercuartílico 86-103), 47 pacientes (13,2%) experimentaron DM y 43 preDM (12,1%). De los 47 pacientes que desarrollaron DM, 42 padecían AOS (89,4%) y 5 (10,6%), no. De los 43 que desarrollaron preDM, 35 padecían AOS (81,4%) y 8 (18,6%), no. Fallecieron 18 enfermos, (58,7± 10,6 años, IMC 31,1 ± 9,5 Kg/m², 13 varones y 5 mujeres), 8 por neoplasia, 5 por infección respiratoria, 2 por traumatismo craneoencefálico, 2 por accidente cerebrovascular y 1 por fallo cardíaco. De ellos, 10 padecían AOS (5 seguían tratamiento con CPAP) y 8 eran controles. Es de destacar la presencia de desaturación nocturna con saturaciones medias por debajo del 90% y/o CT90 > del 30% en 9 pacientes (50%).

Las características demográficas, síntomas referidos, comorbilidades, datos analíticos y poligráficos de los pacientes que desarrollaron DM o preDM se presentan en la **Tabla 16**. El IMC era significativamente mayor en el grupo con DM, sin diferencias con respecto a la edad y género. No se observaron diferencias en la sintomatología clínica de la AOS, como ronquido, pausas respiratorias o somnolencia diurna ni en el porcentaje de AOS. La AOS grave era significativamente más frecuente en el grupo de pacientes con DM, así como la presencia de HTA y el tabaquismo. La comorbilidad presente, según, el índice de Charlson fue superior en los pacientes con DM que en el grupo de preDM. La glucosa, como era de esperar, fue significativamente superior en el grupo de DM con respecto a los del preDM. También el IAH, AO, SaO₂ media, IDO, y CT90 fueron significativamente mayores en el grupo de DM. La SaO₂ media (%) y SaO₂ mínima (%) eran menores en el grupo con DM. Entre los 169 pacientes con AOS, 45 (26,6%) iniciaron tratamiento con CPAP. La presión media utilizada fue 7,8±1,1 cm de H₂O y el uso medio 6,0±2,3 horas. De los 45 enfermos que cumplieron el tratamiento con CPAP, 15 desarrollaron DM (33,3%).

En la **Tabla 17** se relaciona el nivel de gravedad de la AOS con la prevalencia de DM y preDM, observándose una elevación del porcentaje de pacientes con DM a medida que aumenta el nivel de gravedad de la AOS en la muestra inicial de seguimiento. 34 pacientes con AOS moderado-grave (38,2%) desarrollaron DM, con respecto a 8 (10%) con AOS leve y 5 (2,7%) sin AOS. No se observó relación entre el nivel de gravedad de la AOS y la preDM incidente. 18 pacientes (20,2%) de los que tenían AOS moderado-grave desarrollaron preDM, con respecto a 17 (21%) del grupo con AOS leve.

La **Tabla 18** relaciona distintos niveles del IMC con la gravedad de la AOS (basado en niveles de IAH) y con el desarrollo de DM. Los sujetos sin AOS no presentan cambios en la prevalencia de DM en relación a los distintos estratos de IMC. En la AOS leve, el predominio de DM se incrementa sobre todo a partir de un IMC de 30. Como puede observarse, es con la AOS moderada-grave cuando la prevalencia de DM es muy alta, incrementándose de forma progresiva en comparación con el IMC. De hecho, el 63% de los pacientes con AOS moderado-grave e IMC entre 35-39,9 y todos los enfermos con AOS moderado-grave y IMC mayor de 40, sufren DM.

La **Tabla 19** muestra que los factores de riesgo para desarrollar DM fueron el IMC, IAH, CT90 y el tratamiento con CPAP. Mientras que las tres primeras variables incrementaron el riesgo de padecer DM, el tratamiento con CPAP lo disminuyó. Aplicar el tratamiento con CPAP rebaja el riesgo de DM en un 83% con respecto a los que no recibieron el tratamiento.

En la **Tabla 20** se muestra un segundo modelo donde se incluye la AOS grave como factor de riesgo, con un riesgo relativo de 2,95 [IC95% (1,4-8,4)]. También se incluye el IMC y el IDO. El tratamiento con CPAP disminuye el riesgo de DM en un 68% con respecto a los que no la recibieron.

Tabla 15. Características de los pacientes

VARIABLE	AOS (n=169)	NO AOS (n= 187)	p
Edad (años)	47,1 ± 13,3	46,2 ± 13,0	p=0,52
Género (varón/mujer)	108♂/61♀	111♂/76♀	p=0,26
IMC (Kg/m ²)	29,7 ± 5,6	29,8 ± 5,5	p=0,93
Ronquido (%)	164 (97,0%)	163 (87,2%)	p=0,00
Pausas respiratorias (%)	154 (91,1%)	138 (73,8%)	p=0,00
Somnolencia diurna (%)	92 (54,4%)	48 (25,7%)	p= 0,00
Prediabetes (%)	87 (51,5%)	22 (11,8%)	p=0,00
HTA (%)	44 (26,0%)	41 (21,9%)	p=0,38
Tabaquismo (%)	57 (33,7%)	65 (34,8%)	p= 0,95
Enolismo (%)	23 (13,8%)	15 (8,0%)	p= 0,23
Índice de Charlson	0,44 ± 1,1	0,5 ± 1,0	p= 0,50
Glucosa (mg/dL)	99,8 ± 9,3	90,6 ± 10,0	p=0,00
Urea (mg/dL)	38,8 ± 10,7	38,3 ± 10,7	p=0,64
Creatinina (mg/dL)	0,85 ± 0,21	0,87 ± 0,4	p=0,54
Colesterol total (mg/dL)	209,0 ± 38,4	202,8 ± 43,7	p=0,17
LDL (mg/dL)	134,9 ± 31,7	128,3 ± 34,8	p=0,11
HDL (mg/dL)	50,5 ± 14,3	50,5 ± 18,8	p=0,99
Triglicéridos (mg/dL)	131,4 ± 70,4	133,2 ± 76,2	p=0,82
TSH (mUI/L)	2,4 ± 1,6	2,8 ± 1,7	p=0,06
IAH	23,3 ± 19,5	2,6 ± 1,5	p= 0,00
AO	95,2 ± 127,8	6,2 ± 7,3	p= 0,00
Hipopneas	68,0 ± 55,5	13,6 ± 13,4	p= 0,00
SaO ₂ media (%)	93,6 ± 2,4	94,5 ± 1,7	p=0,00
SaO ₂ mínima (%)	81,6 ± 8,5	87,8 ± 1,7	p=0,00
IDO	18,4 ± 18,0	2,8 ± 2,4	p= 0,00
CT90 (%)	6,4 ± 14,3	2,3 ± 9,0	p=0,02

♂= hombre, ♀= mujer; IMC= índice de masa corporal; Hb= Hemoglobina; HDL= lipoproteína de alta densidad; LDL= lipoproteína de baja densidad; TSH = hormona estimulante de la tiroides, HTA = hipertensión arterial; IAH= Índice apnea hipopnea; IDO= Índice desaturación oxígeno/h; AO= Apneas obstructivas; CT90= tiempo de registro con SaO₂ por debajo del 90%.

Tabla 16. Características de los pacientes que desarrollan diabetes mellitus o prediabetes durante el seguimiento

VARIABLE	DM (n = 47)	PREDM (n = 43)	p
Edad (años)	51,0 ± 14,0	46,2 ± 12,7	p=0,08
Género (varón/mujer)	33□/14□	24□/19□	p=0,19
IMC (Kg/m ²)	32,7 ± 6,4	29,3 ± 4,5	p=0,04
Pausas respiratorias (%)	44 (93,6%)	38 (88,4%)	p=0,47
Somnolencia diurna (%)	28 (57,4%)	23 (53,5%)	p= 0,67
AOS (%)	42 (89,4%)	35 (81,4%)	p=0,37
AOS grave (%)	20 (42,6%)	3 (7,0%)	p=0,00
HTA (%)	20 (42,6%)	9 (20,9%)	p=0,00
Tabaquismo (%)	17 (36,2%)	12 (27,9%)	p= 0,05
Enolismo (%)	8 (17,0%)	8 (18,6%)	p= 1
Índice de Charlson	0,79 ± 1,5	0,2 ± 0,6	p= 0,00
Glucosa (mg/dL)	108,2 ± 7,2	93,9 ± 5,4	p=0,00
Urea (mg/dL)	40,1 ± 12,5	37,3 ± 9,4	p=0,24
Creatinina (mg/dL)	0,85 ± 0,26	0,88 ± 0,2	p=0,48
Colesterol total (mg/dL)	206,5 ± 44,1	212,5 ± 34,6	p=0,48
LDL (mg/dL)	130,3 ± 28,9	134,4 ± 35,0	p=0,52
HDL (mg/dL)	49,0 ± 13,5	52,8 ± 16,6	p=0,29
Triglicéridos (mg/dL)	157,3 ± 80,3	135,3 ± 70,1	p=0,18
TSH (mUI/L)	2,6 ± 1,9	2,6 ± 1,8	p=0,90
IAH	32,7 ± 27,1	15,2 ± 10,9	p= 0,00
AO	155,9 ± 198,7	51,9 ± 61,7	p= 0,02
Hipopneas	81,9 ± 76,3	53,0 ± 37,0	p= 0,02
SaO ₂ media (%)	92,3 ± 3,6	94,2 ± 1,3	p=0,01
SaO ₂ mínima (%)	77,5 ± 9,6	83,2 ± 6,7	p=0,02
IDO	27,1 ± 23,0	11,8 ± 9,6	p= 0,00
CT90 (%)	14,0 ± 23,0	2,1 ± 3,4	p=0,01

♂= hombre, ♀= mujer; IMC= índice de masa corporal Hb= Hemoglobina; HDL= lipoproteína de alta densidad; LDL= lipoproteína de baja densidad; TSH = hormona estimulante de la tiroides, HTA = hipertensión arterial; IAH= Índice apnea hipopnea; IDO= Índice desaturación oxígeno/h; AO= Apneas obstructivas; CT90= tiempo de registro con SaO₂ por debajo del 90%.

Tabla 17. Incidencia acumulada de Diabetes y prediabetes en relación con el nivel de gravedad de la AOS*.

	NO AOS (n=187)	AOS LEVE (n=80)	AOS MODERADO-GRAVE (n=89)
Diabetes mellitus	5 (2,7%)	8(10,0%)	34 (38,2%)
Prediabetes	8 (4,3%)	17 (21,2%)	18 (20,2%)

* Las categorías son definidas según el IAH 0-4,9; 5-14,9 y ≥ 15, como no-AOS, leve y moderado-grave.

Tabla 18: Estratificación del índice de masa corporal (IMC), presencia o no de AOS y desarrollo de DM.

VARIABLES (n)	Estratificación del índice de masa corporal (Kg/m ²) (n)				
	18,5-24,9 (n=58)	25-29,9 (n=144)	30-34,9 (n=105)	35-39,9 (n=28)	>40 (n=21)
No AOS (n=187) Desarrollo de DM (n=5)	30 (51,7%) n=0	78 (54,2%) n=2 (2,6%)	53 (50,5%) n=2 (3,8%)	14 (50,0%) n=0	12 (57,1%) n=1 (8,3%)
AOS leve (n=80) Desarrollo de DM (n=8)	18 (31,0%) n=0	32 (22,2%) n=2 (6,2%)	21 (20,0%) n=4 (19,0%)	3 (10,7%) n=1 (33,3%)	6 (26,6%) n=1 (16,6%)
AOS moderado-grave (n=89) Desarrollo de DM (n=34)	10 (17,3%) n=2 (20,0%)	34 (23,6%) n=8 (23,5%)	31 (29,5%) n=14 (45,2%)	11 (39,3%) n=7 (63,6%)	3 (14,3%) n=3 (100%)

Tabla 19. Ajuste del modelo y efecto de los predictores expresados como riesgo relativo (RR) e IC del 95% para DM.

	RR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
IMC	1,07	1,02	1,13	,006
IAH	1,05	1,03	1,07	,000
CT90	1,02	1,01	1,04	,014
CPAP	0,17	0,04	0,67	,011

IMC= índice de masa corporal; IAH= Índice apnea hipopnea; CT90= tiempo de registro con SaO₂ por debajo del 90%; CPAP= Tratamiento con CPAP.

Tabla 20. Ajuste del modelo y efecto de los predictores expresados como riesgo relativo (RR) e IC del 95% para DM

	RR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
IMC	1,08	1,03	1,13	,003
AOS GRAVE	2,95	1,04	8,40	,042
IDO	1,04	1,01	1,06	,008
CPAP	0,32	0,11	0,95	,040

IMC= índice de masa corporal; AOS GRAVE= IAH $\geq$ 30. IDO= índice de desaturación CPAP= Tratamiento con CPAP.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que los pacientes con AOS tienen más riesgo de desarrollar DM y preDM y que el IMC, el IAH, CT90 y el IDO, son factores de riesgo de DM incidente. Estos resultados concuerdan con varios estudios prospectivos^{246,249,250} y metaanálisis recientes^{52,251}.

La AOS conduce a varios trastornos fisiológicos, como hipoxia intermitente, fragmentación del sueño y aumento del tono autonómico. Estos trastornos se han asociado con la resistencia a la insulina y la DM en estudios con animales y humanos. La hipoxia intermitente juega un papel fundamental en la patogenia de AOS y los estudios experimentales indican que la hipoxemia intermitente conduce a la atenuación de la secreción de insulina inducida por glucosa de las células β pancreáticas y al aumento de la resistencia a la insulina en células y tejidos periféricos. La combinación de interrupción del sueño y un sistema simpático hiperactivado también aumenta la liberación de catecolaminas por el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, en parte debido a los niveles elevados de norepinefrina, que media la secreción del factor liberador de corticotropina. Un aumento en la secreción de este factor provoca una elevación de los niveles de glucocorticoides que promueve la gluconeogénesis en el hígado y una disminución en la captación y utilización de glucosa en el músculo esquelético y el tejido adiposo blanco al antagonizar la respuesta a la insulina. Esto conduce a hiperglucemia y resistencia a la insulina^{252,253}.

En nuestro estudio, con una mediana de seguimiento de 98 meses, 13,2% desarrollaron DM, con una incidencia acumulada a los 5 años de 10,7% (6,5-13,9%), cifras similares a otras series. En un estudio canadiense, con una mediana de seguimiento de 67 meses, un 11,7 % desarrollaron DM y con una incidencia acumulada a los 5 años del 9,1%²⁵⁰. En otro estudio con 1206 pacientes con una mediana de seguimiento de 7,3 años, un 12,6% desarrollaron DM²⁴⁶. En otra serie con una mediana de seguimiento mayor a la nuestra (13 años), hubo más porcentaje de DM incidente (19,6%)²⁵⁴. En un estudio reciente, con 5 años de seguimiento, el 14,5% de los pacientes desarrollaron DM incidente²⁴⁹. Por último, en un estudio realizado en Corea en el que siguieron a 1216 sujetos, la incidencia acumulada a los 4 años fue del 7,9% y del 14% a los 8 años²⁵⁵.

Distintas series han mostrado un incremento del riesgo de desarrollar DM en pacientes con AOS grave. Kendzerska y col. encontraron que los enfermos con AOS grave tenían un 30% más de riesgo de desarrollar DM con respecto a los pacientes sin AOS²⁵⁰. Este riesgo se incrementa en otros estudios hasta el 71%²⁵⁴. En nuestro estudio, el 38% de los enfermos con AOS moderada-grave desarrollaron DM con respecto al 10% con AOS leve y el 2,7% sin AOS. El riesgo relativo de desarrollar DM en pacientes con AOS grave

fue de 2,95 [IC95% (1,04-8,40); $p=0,042$], cifras similares a las aportadas por Xu y col. que encuentran unos índices de riesgo de 2,01 [IC95% (1,06-3,81)] en AOS moderado y 2,62 [IC 95 % (1,40-4,93)] en AOS grave²⁴⁶. En el estudio de Siddiquee, los participantes con AOS moderado-grave tenían un riesgo 1,5 veces mayor de desarrollar DM al final del seguimiento de 8 años, tras ajustar las posibles covariables²⁵⁵.

Aunque distintos estudios recientes relacionan la AOS con la DM incidente^{52,244,251}, existe, sin embargo, escasa información con respecto a la relación entre AOS con la preDM incidente. En nuestra serie, el 12,1% desarrollan preDM tras una mediana de seguimiento de 98 meses y al contrario que en la DM, no hemos encontrado asociación entre la gravedad de la AOS y la preDM incidente. Sin embargo, sí que hemos comprobado que la preDM es una situación que padecen muchos pacientes y que posteriormente pasan a desarrollar DM, siendo la AOS un factor que puede intervenir en este desarrollo. De hecho, 41 de los 47 enfermos con DM incidente (87,2%) tenían preDM en la muestra inicial. De esos 41 pacientes, 38 padecían una AOS. Esta evolución de preDM a DM ha sido también observada en otros estudios^{52,256}. Todo ello enfatiza la importancia de la preDM e identifica los vínculos con la AOS. De los 38 enfermos con AOS, 11 (30%), seguían ya tratamiento con CPAP y a pesar de ello evolucionaron a DM. Por tanto, es posible que estos pacientes pudieran beneficiarse del tratamiento con antidiabéticos orales. Solo uno de los enfermos seguía tratamiento con metformina. Son escasos los estudios sobre este tema. Tang y col. en 36 pacientes seguidos durante 24 meses, encontraron que la combinación de dapagliflozina y metformina optimizó el control glucémico en pacientes con AOS y DM, además de mejorar la sintomatología asociada a la AOS. En otro estudio, la metformina mejoró el control glucémico, pero no ayudó al manejo de la AOS^{257,258}. Es de destacar también la mayor presencia de comorbilidad según el índice de Charlson y enfermedad cardiovascular, como HTA en el grupo con DM incidente con respecto al grupo preDM incidente. Por tanto, el tratamiento de la AOS es un factor esencial para prevenir patología metabólica y cardiovascular. Entre los tratamientos, la CPAP es la que ha demostrado un claro beneficio en estos enfermos²⁴³.

El uso regular de CPAP, que se logró en aproximadamente un tercio de los sujetos con AOS moderada-grave, se asoció con una reducción de la DM incidente²⁴⁶. En nuestro estudio, un 26% completaron el tratamiento con CPAP durante todo el seguimiento, de acuerdo con las indicaciones de nuestras guías². Este tratamiento se asoció a la reducción del riesgo de DM en nuestros enfermos.

Distintos estudios han informado de efectos metabólicos beneficiosos de la CPAP en pacientes con una alta adherencia a la terapia y a muy corto plazo²⁵⁹⁻²⁶¹. Recientemente, a largo plazo, en un estudio de seguimiento durante 5 años, se encontró que la CPAP reduce el desarrollo de DM en pacientes con AOS²⁶². Sin embargo, en un estudio de Loffler con

888 participantes, con una mediana de seguimiento de 4,3 años, no se observó evidencia de que la terapia con CPAP años afectara al control glucémico en aquellos pacientes con DM o preDM, en comparación con el tratamiento estándar⁶². Múltiples factores pueden contribuir a la heterogeneidad de los resultados, incluidos diferentes niveles de cumplimiento de la CPAP, o diversas duraciones de esta terapia.

Hay algunas limitaciones que deben ser consideradas en la interpretación de nuestros hallazgos. El número de pacientes tratados con CPAP no es elevado, y es posible que el tamaño de la muestra sea reducido para este análisis. Por otra parte, la generalización de los resultados debe hacerse con precaución al ser un estudio de un solo centro. Finalmente, la valoración de la gravedad de la AOS, basada únicamente en el IAH, no refleja la heterogeneidad de la enfermedad, aunque nosotros hemos tenido en cuenta también el CT90 como reflejo de la hipoxemia, el grado de obesidad medido por el IMC y las comorbilidades.

En definitiva, nuestro estudio muestra que la presencia de AOS es un factor de riesgo de DM incidente, que se incrementa en los pacientes con AOS grave y este disminuye tras el tratamiento con CPAP en los casos moderados y graves. Estos hallazgos sugieren que los proveedores de atención médica que trabajan en los campos de diabetes y AOS deberían evaluar a los pacientes que presentan una afección para detectar la presencia de la otra. La intervención temprana puede prevenir eventos cardiovasculares al realizar un diagnóstico temprano de AOS en pacientes con DM o preDM y disminuir la morbilidad en este segmento de la población.

CAPÍTULO 5

Discusión

CAPÍTULO 5

Discusión

5.1 DISCUSIÓN DE LA HIPÓTESIS

La AOS y la DM son dos de las patologías más prevalentes en la población y su combinación no es infrecuente, lo que las convierte en un motivo de consulta habitual y en un problema de salud pública de primera magnitud. Como se ha destacado con anterioridad, algunos estudios han puesto de manifiesto la plausibilidad de dicha asociación de manera bidireccional, lo que de manera directa o indirecta podría repercutir en una mayor morbicomorbilidad de los pacientes, especialmente si existe un mal control de alguna de ellas.

Tanto la AOS como la DM influyen en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares de manera individual y es de esperar que en combinación estas se potencien, y con ello aumente el consumo de recursos sociosanitarios. Por este motivo, es importante confirmar si la presentación simultánea de ambas patologías aumenta el riesgo de secuelas cardiovasculares y si esta situación requiere de una mayor atención por parte de las autoridades sanitarias.

En el primero de los estudios presentados, se realiza una revisión sistemática para identificar si existe mayor riesgo de neuropatía diabética, periférica y autonómica entre los pacientes con AOS y DM, dado que, si esto se confirmara, nos permitiría realizar un abordaje más intenso de ambas patologías de manera multidisciplinar, tanto previo como a posteriori de su desarrollo, y los gestores sanitarios deberían dimensionar la atención de estos enfermos y optimizar los recursos para ello. Por otro lado, la AOS y la DM son enfermedades que pueden desarrollarse de manera independiente por factores de riesgo intermedios comunes como, por ejemplo, la obesidad y la edad. La existencia de estos elementos confusores es común en muchos estudios que valoran la unión AOS-DM, de manera que para confirmar esta asociación sería necesario eliminarlos.

El segundo de los estudios presentados trata, por una parte, de responder a esta pregunta estudiando la asociación de la AOS con la DM y la preDM controlando posibles factores confusores y, por otra, de identificar los elementos predictores independientes de

la DM y de la preDM en los pacientes con AOS. De esta forma se establecería una red de comunicación más fluida entre especialidades que permitiría mejorar la calidad asistencial.

Por último, según los estudios publicados, tanto la AOS como la DM podrían ser factores de riesgo recíprocos. Así, presentar una AOS implicaría mayor riesgo de DM y mayor riesgo de mal control de ésta, y a su vez la DM, a través de sus complicaciones, podría influir en una mayor prevalencia e incidencia de AOS. Es de esperar que el tratamiento óptimo, tanto de la DM como de la AOS, influiría favorablemente en suprimir este riesgo recíproco, que en el caso de la AOS sería la CPAP. Por tanto, en el tercero de los estudios se investiga la relación entre la AOS y la DM en una cohorte clínica de enfermos y se evalúa el efecto del tratamiento de la AOS con CPAP a largo plazo, lo que permitiría ser eficientes en el manejo precoz de este grupo de enfermos.

5.2 DISCUSIÓN DEL MÉTODO

Para la revisión sistemática del primer artículo se realizó una búsqueda bibliográfica en los principales buscadores: *Pubmed (Medline)*, *EMBASE* y *Cochrane databases*, y se utilizó la metodología *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)^{173,174} con revisión en tres etapas en base al título, resumen y texto completo. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda fueron «diabetes complications» [Mesh] AND «Sleep Apnea, Obstructive» [Mesh]. Los resultados se completaron además con una búsqueda manual. La amplitud y exhaustividad de la búsqueda y la metodología seguida nos permiten alcanzar una alta fiabilidad en los datos extraídos. Con respecto a los criterios de selección se tuvieron en cuenta los artículos originales que estudian la AOS junto con la DM, ya sea tipo 1 o 2, y las complicaciones microvasculares en forma de neuropatía, tanto periférica como autonómica. Los límites de búsqueda empleados fueron: estudios realizados en humanos publicados entre los años 2000 y diciembre de 2019 (ambos incluidos) en inglés, francés, portugués o español. Se excluyeron todos los artículos que no cumplieran estos criterios. Los datos fueron revisados por 2 autores que resolvieron por consenso cualquier discrepancia. Además, se desarrolló una escala de calidad para evaluar los artículos incluidos y poder comparar la calidad de estos. En la escala se tuvo en cuenta el tamaño muestral, el número de centros participantes, el período de reclutamiento, el tiempo de evolución de la DM, el método de estudio de la neuropatía y de la AOS.

El objetivo de nuestro estudio planteaba una cuestión clara, identificar si existe mayor riesgo de neuropatía diabética, periférica y autonómica, entre los pacientes con AOS y DM. La existencia de una pregunta concreta y estructurada permitía establecer una estrategia de búsqueda bibliográfica detallada, una evaluación fijada de la calidad de los

trabajos incluidos y una presentación de los resultados con las características metodológicas de los estudios analizados, por lo que se decidió realizar una revisión sistemática en lugar de una revisión no sistemática tipo “narrativa”. Si bien ésta última podría llegar a conclusiones muy semejantes, no nos permitía, en primer lugar, asegurar la validez de la búsqueda y garantizar haber hallado e incluido todos los estudios y, en segundo lugar, podría dar la misma importancia a estudios de una calidad diferente. La realización de un metaanálisis se excluyó, dada la heterogeneidad de los estudios revisados que no posibilitaba la síntesis cuantitativa de las variables.

Con respecto al segundo artículo, se analizaron un total de 1803 poligrafías respiratorias (PR) basales entre marzo de 2011 y agosto de 2013 de las cuales se seleccionaron 208 con resultado positivo (casos) y 208 con resultados negativo (controles) de forma aleatoria. Ambos grupos se eligieron de manera uniforme teniendo en cuenta el IMC ($\pm 2 \text{ kg/m}^2$), la edad (± 2 años) y el género, para evitar sesgos de confusión, dado que las tres variables pueden influir tanto en la prevalencia como en la incidencia de DM y preDM. Para el tamaño muestral de los grupos se consideró una proporción de datos expuestos de un 26% para una OR de 2, un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%. Se excluyeron las personas con diabetes tipo 1 y enfermedad respiratoria, cardiovascular, renal o psiquiátrica graves. En el algoritmo inicial de selección, de las 1803 PR revisadas se eliminaron 82 por fallo técnico, 21 por enfermedad respiratoria, 19 por enfermedad cardiovascular, 5 por enfermedad psiquiátrica y 4 por enfermedad renal graves. El siguiente paso fue analizar si las PR eran positivas o negativas para AOS, siendo 1130 compatibles con AOS y 542 no compatibles. De cada muestra se seleccionaron de manera aleatoria los grupos finales teniendo en cuenta la uniformidad de los criterios demográficos y antropométricos que hemos señalado con anterioridad.

El registro poligráfico fue realizado con un sistema de poligrafía Embletta® con Software Embla® RemLogic® que monitoriza el flujo nasal, la SaO_2 , los movimientos torácicos, la actimetría, el sonido del ronquido y la posición. Los criterios diagnósticos fueron definidos según los criterios de las normativas Separ^{2,3}. Así, se consideró apnea como la interrupción del flujo de aire al menos 10 segundos y la hipopnea como una disminución del flujo de al menos 10 segundos acompañada de una desaturación $\geq 3\%$ en comparación con el valor previo al evento. La frecuencia de eventos se presentó como el IAH. Se consideró AOS aquellos con un $\text{IAH} \geq 15/\text{h}$ o con un $\text{IAH} \geq 5/\text{h}$ acompañado de sintomatología consistente en: somnolencia, sueño no reparador, cansancio excesivo diurno y/o deterioro calidad de vida no justificable por otras causas. Para definir la gravedad se consideró leve cuando el IAH estaba entre 5 y 14, moderada cuando el IAH estaba entre 15 y 30, y grave con valores de IAH mayores a 30. Además, se registraron las AO, las AC y las hipopneas totales junto con el CT90 y el CT80.

Para la definición de la DM y de la preDM se tuvieron en cuenta los criterios de la asociación americana de diabetes¹⁷⁵. DM: ≥ 126 mg/dl de glucosa en ayunas y/o HbA1c% $\geq 6,5\%$; y preDM: niveles de glucosa en ayunas entre 100 y 125 mg/dl y/o HbA1c% 5,7-6,4.

Para el estudio se tuvieron en cuenta variables demográficas como la edad y el género, antropométricas como el IMC y los antecedentes personales, que incluyen entre otros, los hábitos tóxicos, la HTA, la DM y la preDM. La comorbilidad se midió a través del índice de Charlson. Las complicaciones asociadas a la DM como la neuropatía, la nefropatía o la retinopatía también fueron registradas. Así mismo, se evaluaron los síntomas propios de la AOS tales como el ronquido, la pausa respiratoria presenciada, la ESD y la cefalea matutina. Con respecto a las variables analíticas se eligieron los datos más cercanos a la fecha de realización de la PR (glucosa, urea, creatinina, HbA1C%, TSH y perfil lipídico entre otros parámetros analíticos).

Para el análisis se empleó una regresión logística binaria que permitió identificar aquellas variables asociadas a la AOS. Las variables dependientes fueron la DM y la preDM, y las independientes los parámetros demográficos, clínicos y poligráficos señalados con anterioridad.

Con respecto al tercer artículo, al ser un estudio de seguimiento, tanto la metodología de elección de la muestra, como las variables registradas (criterios diagnósticos de la PR, definición de la AOS, definición de DM y preDM, historia clínica y parámetros analíticos), son las mismas que las explicadas para el segundo artículo con la salvedad de incluir también entre las variables la terapia con CPAP. La terapia con CPAP se prescribió siguiendo los criterios y guías habituales^{2,3} en aquellos pacientes con AOS moderada-grave o con AOS leves con síntomas u comorbilidades de riesgo. Todos los pacientes fueron instruidos en la técnica a través de un técnico de sueño especializado. Los datos de uso fueron descargados en cada visita con la finalidad de evaluar el IAH residual, la fuga y el cumplimiento. Se consideró cumplimiento si presentaba un uso promedio de 4 horas/noche durante más del 70% de las noches del periodo evaluado. Sin embargo, se consideró no cumplimiento en los siguientes supuestos: rechazo de terapia, uso menor al habitual o suspendieron su uso y abandonaron seguimiento.

La utilización de los modelos de regresión de Cox multivariantes en el tercer artículo permitió investigar las relaciones entre los predictores relacionados con la AOS y la incidencia de DM.

Tanto en el segundo artículo como en el tercero, el amplio número de PR basales analizadas, junto con disponer de toda la información en una historia clínica electrónica,

permitió clasificar adecuadamente a los grupos, eliminar los factores de confusión y realizar un largo seguimiento para extraer resultados razonablemente ciertos.

Por último, gracias a disponer de una consulta monográfica de patología del sueño con registro electrónico se ha podido realizar un seguimiento equitativo y con los mismos criterios para todos los pacientes, tanto en relación con el diagnóstico como con el tratamiento, lo que implica que los resultados del análisis sean aún más veraces.

5.3 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En el primer estudio se realizó una revisión sistemática para valorar si en los pacientes con AOS y DM existe un mayor riesgo de presentar ND, periférica y autonómica. Se evaluaron un total de 140 artículos de los cuales solamente 12 cumplían los criterios de inclusión y exclusión: 8 se realizaron en Europa^{197,198,200,204-208}, 3 en Asia^{199,201,202} y sólo 1 en América²⁰³. Su tamaño muestral osciló entre 18 y 880 enfermos (total = 3.564 pacientes). La mayoría son estudios transversales y sólo dos son de casos y controles^{203,207}. En general, los estudios son muy heterogéneos, ya no sólo en el diseño, sino también en los objetivos y las diferentes definiciones de la AOS, así como los métodos diagnósticos empleados tanto para su detección como la de la ND. La sensibilidad y la especificidad pueden ser diferentes según los métodos, de manera que algún paciente puede ser clasificado erróneamente. Los estudios se publicaron en un período relativamente corto de tiempo 2009-2018 (9 años). El tiempo medio de seguimiento de la DM en años sólo estaba especificado en 9 de los estudios con un rango de seguimiento de 7,6 a 29 años^{197,198,200-205,208}. La población de la mayoría de los estudios es DM tipo 2¹⁹⁷⁻²⁰², si bien en 3 presentan DM tipo 1²⁰³⁻²⁰⁵ y en otros 3 ambas²⁰⁶⁻²⁰⁸. En 3 de los estudios, el tiempo medio de evolución de la DM en los pacientes con AOS fue significativamente mayor que en los no AOS^{198,204,205}. La ND periférica se valoró en un total 5 estudios^{197,198,200-202}, en 3 la autonómica^{203,206,207} y en otros 3 ambas^{199,204,205}. En 1 no se especificó el tipo de ND²⁰⁸. En relación al método de estudio de la AOS, predominan los estudios de nivel III. En cuanto a la calidad, la máxima puntuación fue de 7/10 en 2 de los estudios^{201,204}, siendo la menor puntuación 2/10 en otros 2^{203,207}.

Hasta la fecha de publicación no había otras revisiones que valoraran el riesgo de desarrollo de ND en la asociación entre DM y AOS y llamaba especialmente la atención el escaso número de publicaciones basadas en dicha complicación microvascular en comparación con las complicaciones macrovasculares u otras microvasculares de igual equidad como la nefropatía y retinopatía diabética. En un metaanálisis²⁰⁹, la AOS se asoció a mayor riesgo de DM tipo 2, lo que implica que los pacientes con DM tipo 2 tengan mayor prevalencia de AOS. Esto podría explicarse por el mayor IMC de los pacientes con

DM tipo 2, sin embargo, se ha sugerido la existencia de otros mecanismos. La ND puede ser una complicación grave asociada a una DM de larga data mal controlada y es probable que impacte negativamente en el control central de la respiración o afectar a los músculos de la VAS, con mayor riesgo de su colapso y en consecuencia de AOS⁵⁸. Esta teoría se basa en un estudio de 30 pacientes con DM tipo 2 hospitalizados para intensificar el control glucémico. A los 5 días, la mejoría del perfil glucémico nocturno se acompañó de una reducción del 32% el IDO sin que experimentaran cambios ponderales o en la circunferencia del cuello²¹⁰. Si miramos en sentido inverso, la AOS también puede alterar el metabolismo de la glucosa a través de mecanismos intermedios, ya señalados en otro capítulo, como son el estrés oxidativo, el sueño fragmentado, los microdespertares y la inflamación, que favorecen tanto el desarrollo de DM como su mal control fomentando el aumento de complicaciones tanto macrovasculares como microvasculares entre las que se encuentra la ND²¹⁹⁻²²¹.

De manera global, esta revisión observó una relación entre la DM y la AOS en la aparición de la ND frente a aquellos pacientes sin AOS. La ND fue más frecuente en los pacientes con AOS en 9 estudios^{197-200,203-205,207,208} aunque sólo en 4 de manera significativa (60 vs. 27%, $p < 0,001$ ¹⁹⁸; 64,5 vs. 36%, $p = 0,03$ ²⁰⁴; 37 vs. 23,4%, $p < 0,02$ ²⁰⁵ y 66 vs. 0%, $p = 0,007$ ²⁰⁷). En el de Laaban et al¹⁹⁷ no agruparon a todos los pacientes AOS para compararlos con los no AOS. Sin embargo, el porcentaje de ND en los distintos tipos de gravedad de la AOS fue mayor que en los no AOS. En el estudio de Tahrani et al¹⁹⁸, tras ajustes de factores de confusión, el AOS se mantuvo independientemente asociado a la presencia de ND (OR 2,82 [IC95%: 1,44-5,52]; $p=0,003$). No obstante, en otra serie, el porcentaje de ND era más elevado en los pacientes no AOS, aunque sin diferencias significativas²⁰⁶. La mayoría de los estudios realizan comparaciones entre grupos AOS y no AOS sin diferenciar el género, salvo en uno²⁰⁰. No obstante, destaca que la ND fue más habitual en los AOS (41/129 [32%] frente a 175/686 [25,5%], respectivamente; $p = 0,139$). Por otro lado, en otro estudio²⁰¹ no compararon a los pacientes con AOS vs no AOS. En él, el 42% de los pacientes de la muestra (359/850) tenían ND, que pusieron en relación con los parámetros de desaturación nocturna más que con el IAH. Por último, en otra serie²⁰², pese a no especificar si presentaban AOS o no, el 23,3% de la muestra tenían ND. A mayor gravedad, mayor probabilidad de tener complicaciones relacionadas con la DM, hasta tres veces, si bien existía un posible factor confusor, la hipertensión. Algunos estudios mostraron mayor porcentaje de hombres^{197,198,200,205}, mayor edad media^{198,205}, mayor tiempo medio de la DM^{198,204,205} y mayor IMC^{197-199,205} en el grupo de pacientes con AOS. Con respecto a la hemoglobina glicosilada (HbA1c%) y a la ESD en la mayoría no estaban reflejadas, y en las que sí, sólo en 1 había diferencias significativas [HbA1c% 8,3 AOS vs 7,3 no AOS ($p=0,05$) y ESD 8 AOS vs 5 no AOS ($p=0,03$)¹⁹⁸].

Se ha visto que por cada 10 años, el riesgo de AOS en la población general aumenta 1,24 veces²¹⁵. Un metanálisis reciente ha puesto de manifiesto que los pacientes con ND tienen dos veces más prevalencia de AOS que los que no la presentan²¹⁶, lo que significa que puedan desarrollar la AOS 30 años antes en comparación con aquellas personas sin ND. En un metanálisis posterior, esto sólo sucedía para los estudios que incluían DM tipo 1 (OR=1,84, IC 95%: 1,18-2,87)²¹⁷ y no para los de DM tipo 2 o cuando incluían ambas; sin embargo, en nuestra revisión se encuentra asociación para todos los tipos de DM (tipo 1^{204,205}, 2¹⁹⁸ y ambos²⁰⁷)

En resumen, según los resultados objetivados en la revisión se puede aseverar que los estudios incluidos son muy heterogéneos por varias razones. El primer motivo es la falta de uniformidad en la definición de la AOS y en el diseño de los estudios, así como la variedad de los métodos diagnósticos utilizados tanto para la detección de la AOS como de la ND. El segundo motivo es el tipo de ND que se tiene en cuenta, periférica vs autonómica. Por último, destaca la falta de equidad en la distribución de las muestras en cuanto a género, edad, IMC, tipo de DM o incluso en relación con el tiempo de evolución de ésta última. Todo ello podría establecer desde el inicio sesgos de selección que repercutirían en los resultados y las conclusiones finales. A pesar de todas las limitaciones, todo parece indicar que la ND es más frecuente en el binomio AOS-DM.

Debido a las limitaciones de los estudios incluidos en la revisión sistemática surge la necesidad de plantear un trabajo que disminuya en la medida de lo posible la existencia de factores confusores, como la edad y el IMC, debido a su implicación tanto en el desarrollo de la AOS como de la DM y que podrían llevar a conclusiones erróneas de la relación AOS-DM. Además, de esta revisión no se puede establecer una direccionalidad, es decir, ¿la ND de los pacientes con DM puede causar AOS, o son los AOS los que desarrollan DM y ND a posteriori?

El segundo artículo tiene como objetivo indagar en la asociación de la AOS con la DM y la preDM, controlando factores confusores como la edad, el género y el IMC, e identificar los factores predictores independientes de la DM y de la preDM en los pacientes con AOS. Se realizó un estudio de casos y controles con cohorte retrospectiva en donde se definieron como casos a los pacientes con AOS confirmado por PR y como controles a los pacientes en los que se excluyó el AOS por el mismo método diagnóstico.

Los datos publicados hasta la fecha señalan que entre el 15-30%^{47,48} de los AOS tienen DM, y con respecto a la preDM, este porcentaje puede alcanzar hasta un 44%⁴⁹. Estos datos podrían variar en función de la población estudiada, la gravedad de la AOS o los niveles de corte empleados para el diagnóstico de las alteraciones del metabolismo de la glucosa^{47,48}. Si se analizan los datos en sentido inverso, es decir, la prevalencia de AOS

en una muestra con diagnóstico de DM y preDM, ésta podría variar entre un 60 y un 85% para la DM^{47,50} y entre un 44 y un 78% para la segunda^{49,51}. La existencia de obesidad y mayor longevidad son *per se* variables de riesgo tanto para el desarrollo de DM como de AOS, de manera que actúan como factores confusores en la mayoría de las muestras estudiadas y limitan la interpretación final de los resultados. Desde el punto de vista clínico, los diferentes estudios señalan la presencia de somnolencia diurna en la AOS como factor de riesgo independiente para el desarrollo de DM. En esa misma dirección, se destaca que a mayor grado de desaturación nocturna (hipoxemia) mayor riesgo de presentar DM^{50,54,55}.

Con respecto a nuestros resultados, en primer lugar, observamos que tal y como se pretendía a la hora de seleccionar las muestras de AOS (casos) y no AOS (controles), las dos son uniformes en cuanto edad, género e IMC, lo que limita los sesgos de confusión en el análisis final. En segundo lugar, se observó que tanto la DM como la preDM eran, al igual que en los estudios publicados, más prevalentes en pacientes con AOS que sin AOS [18,8% AOS vs 10,1% sin AOS ($p=0,00$) y 41,8% AOS vs 10,6% sin AOS ($p=0,00$) respectivamente] y en esa misma línea, se objetivó que a mayor gravedad de la AOS mayor era la prevalencia DM y preDM. Si bien es cierto que algunos estudios encontraron porcentajes de DM más elevados^{228,229}, en otros los resultados fueron similares (22%)⁴⁹, probablemente porque la edad media de nuestros pacientes ($48,1 \pm 13,3$ años en los casos y $47,2 \pm 12,9$ en los controles) es inferior. Es probable que el impacto nocivo sobre la respiración nocturna durante el sueño empiece en la fase de preDM. Además, las personas con preDM también tiene una mayor prevalencia de AOS, así como deterioro de la SaO₂ nocturna. En la muestra, las personas con AOS se clasificaban de la siguiente manera: 90 (43,3%) leves, 57 (27,4%) moderados y 61 (29,3%) graves, cifras similares a la de otros estudios²³². En otras series también aumentó el número de diabéticos y prediabéticos a medida que lo hacía la apnea^{232,234,235}. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la clasificación de la gravedad de la AOS, debido a la heterogeneidad de la patología, no debería basarse exclusivamente en el IAH². Con respecto a otras comorbilidades, no hubo diferencias significativas entre las muestras. En tercer lugar, las cifras de glucosa fueron más elevadas en los pacientes con AOS, sin embargo, el resto de los parámetros analíticos estudiados no mostraron diferentes entre los grupos.

Como era esperable, las variables poligráficas (IAH, IDO, AO, hipopneas, CT90 y CT80) fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con AOS, al igual que en el grupo de personas diabéticas, frente a las que no lo eran, con una correlación positiva entre la glucemia y esas variables. Si analizamos por separado a los pacientes con DM, sin tener en cuenta la AOS, vemos que la edad y el IMC son significativamente mayores en el grupo de diabéticos. En cuanto a la somnolencia y los parámetros de hipoxemia también

eran más frecuentes en ellos. La obstrucción repetida de la VAS en la AOS conduce a una hipoxemia nocturna crónica intermitente, que juega un papel importante en la patogenia de las complicaciones de la AOS²³⁷. Nuestro estudio asocia el riesgo de presentar DM a la edad, a la hipoxemia y a la presencia de somnolencia diurna, independientemente de los factores de riesgo tradicionales, como el género y el IMC. La AOS, con una OR de 2,05; IC95% (1,16-3,6), se asoció de manera independiente con la DM. Estos resultados van en la línea de los encontrados por un metaanálisis²³⁷ que objetivó que la AOS era un factor de riesgo independiente de DM. Otros estudios son también concordantes con estos resultados^{52,232,238}. El 58% de los pacientes con DM presentaron ESD y un IAH muy elevado ($25,5 \pm 27,9$), resultados en la línea de otro estudio en el que la AOS se asoció con la DM en las personas somnolientas (OR 2,59; IC 95%: 1,35-4,97) vs (1,16; IC95%: 0,31-4,37) en sujetos sin ESD²³².

Se ha descrito que en pacientes con DM y AOS moderado/grave, la asociación entre somnolencia y valores más elevados de HbA1c, varía en función del IMC y el género, ya que solamente se encontró en hombres con un IMC $<35 \text{ kg/m}^2$ ²³⁹. Según Lindberg, la ESD puede ser un factor de riesgo independiente para la DM en mujeres en la población general²⁴⁰. En nuestro estudio, un 44% de los hombres presentaron ESD con respecto al 38% de las mujeres, con Epworth $8.5 \pm 3,7$ vs. $8,8 \pm 3,3$, sin significación estadística.

En pacientes con AOS, la ESD se ha asociado con resistencia insulínica (independiente de la obesidad) y el tratamiento con CPAP mejora tanto la resistencia insulínica como la ESD. Parece que, en el AOS, ambas pueden compartir mecanismos patogénicos comunes, como la hipoxia tisular. El hecho de que las personas con ESD tuvieran una SaO₂ nocturna media y mínima más baja que las personas sin ESD, a pesar de valores similares de IMC e IAH, apoya esta hipótesis⁵⁵. Nuestros datos muestran que las personas con ESD tienen SaO₂ nocturna media y mínima más bajas y un CT90 más elevado que las personas sin ESD. Además, se ha encontrado una correlación significativa entre los valores de insulina e índices de hipoxemia nocturna, lo que sugiere que la hipoxemia nocturna puede influir tanto en la ESD como en la resistencia insulínica en los pacientes con AOS⁵⁵.

En nuestro estudio, el 47% de los pacientes con AOS grave presentaban HTA. Existe evidencia sólida de que el AOS puede asociarse a comorbilidades cardiovasculares y metabólicas a través de mecanismos como el estrés oxidativo y la inflamación sistémica²⁴¹. Estos fenómenos oxidativos e inflamatorios asociados a hipoxemia intermitente pueden producir daños neuronales en regiones del cerebro que promueven la vigilia facilitando un estado de somnolencia diurna^{234,242}, por lo que se ha sugerido que la ESD puede ser un marcador de enfermedad cardiovascular en el AOS²³³.

En relación con los preDM se repite que la somnolencia diurna y las alteraciones de la poligrafía basal respiratoria son más frecuentes en ellos. La preDM se relacionó con el IAH y con el IMC únicamente. En un estudio reciente, la preDM (después de ajustar por edad, género y presencia de obesidad) se asoció de manera independiente con el IAH. Estos autores encontraron en los sujetos con preDM un aumento de hipopneas, pero no de apneas⁵¹. Sin embargo, en nuestro estudio se observó un aumento tanto de las AOS, como de las hipopneas y del IAH.

En definitiva, nuestros resultados sugieren que existe una relación directa entre la AOS y la DM o la preDM. Además, ponen de manifiesto que la existencia de determinados factores como la somnolencia o mayor hipoxemia en el estudio de AOS nos pueden alertar del riesgo de desarrollo de alteraciones del metabolismo de la glucosa, lo que facilitaría el diagnóstico precoz y, por lo tanto, un mejor manejo temprano entre las diferentes especialidades para evitar consecuencias a largo plazo y así disminuir el riesgo cardiovascular y el gasto sanitario. No obstante, queda por determinar cómo estas medidas terapéuticas pueden repercutir en la incidencia tanto de preDM como de DM.

El tercer trabajo tuvo como objetivo investigar el impacto de la AOS en el desarrollo de alteraciones del metabolismo glucémico a través de un estudio de seguimiento de una cohorte retrospectiva de pacientes procedentes de una consulta monográfica de patología del sueño. Así mismo, se indagó sobre si el tratamiento de la AOS con CPAP tenía un efecto protector en la incidencia de complicaciones relacionadas con la glucosa.

Hasta la actualidad en los estudios publicados sobre la materia no queda claro si la AOS está asociada a mayor riesgo de desarrollo de preDM (incidencia)⁵⁶. Sin embargo, en cuanto a la DM^{52,53} son varios los metaanálisis que afirman que su incidencia está relacionada de forma directa con la AOS e incluso de manera gradual, es decir, a mayor gravedad de la AOS mayor riesgo de DM, independientemente del IMC, de la edad y del género⁵⁷. La hipoxemia intermitente junto con los cambios de presión a nivel intratorácico y la privación de sueño que produce la AOS en el organismo serían el punto de partida para su desarrollo, dado que promueven, entre otros, la activación del sistema nervioso simpático, del estrés oxidativo y de la hipercoagulabilidad favoreciendo la falta de sensibilidad a la insulina con el consiguiente estado hiperglucémico y riesgo metabólico. El tiempo de seguimiento de la AOS es un factor que también podría influir en su desarrollo.

En nuestra muestra se objetiva que los pacientes con AOS presentan mayor riesgo de tener DM y preDM, siendo el IMC, el IAH, y los parámetros de desaturación, el CT90 y el IDO, los principales factores de riesgo que inciden en la DM. Estos resultados van en la línea de varios estudios prospectivos^{246,249,250} y metaanálisis^{52,251}.

La mediana de seguimiento de nuestro estudio fue de 98 meses y el 13,2% de los enfermos presentaron DM a lo largo del tiempo con una incidencia acumulada a los 5 años del 10,7% [IC95% (6,5-13,9)], cifras similares a otras series. En un estudio canadiense, con una mediana de seguimiento de 67 meses, un 11,7 % desarrollaron DM, con una incidencia acumulada a los 5 años del 9,1%²⁵⁰. En otro estudio con 1206 pacientes con una mediana de seguimiento de 7,3 años, un 12,6% desarrollaron DM²⁴⁶. En otra serie con una mediana de seguimiento mayor a la nuestra (13 años), hubo un mayor porcentaje de DM incidente (19,6%)²⁵⁴. En un estudio reciente, con 5 años de seguimiento, el 14,5% de los pacientes desarrollaron DM incidente²⁴⁹. Por último, en un estudio realizado en Corea en el que siguieron a 1216 sujetos, la incidencia acumulada a los 4 años fue del 7,9% y del 14% a los 8 años²⁵⁵.

En nuestro trabajo existe relación entre la gravedad de la AOS y el riesgo de tener DM (2,7% pacientes sin AOS, 10% AOS leve y 38% AOS moderado-grave). El riesgo relativo de presentar DM en AOS grave fue 2,95 [IC95% (1,04-8,40)], cifra similar a la aportada por Xu y col. que encuentran unos índices de riesgo de 2,01 [IC95% (1,06-3,81)] en AOS moderado y 2,62 [IC 95 % (1,40-4,93)] en AOS grave²⁴⁶. En el estudio de Siddiquee, los participantes con AOS moderado-grave tenían un riesgo 1,5 veces mayor de desarrollar DM al final del seguimiento de 8 años, tras ajustar las posibles covariables²⁵⁵. Distintas series han mostrado un incremento del riesgo de desarrollar DM en pacientes con AOS grave. Kendzerska y col. encontraron que los enfermos con AOS grave tenían un 30% más de riesgo de desarrollar DM con respecto a los pacientes sin AOS²⁵⁰. Este riesgo se incrementa en otros estudios hasta el 71%²⁵⁴.

Con respecto a la preDM, si bien existe escasa información con respecto a la relación entre la AOS y la preDM incidente, en nuestra serie su incidencia fue de 12,1%. Sin embargo, a diferencia de la DM, no se encontró relación con la gravedad de la AOS. No obstante, muchos de los pacientes que presentaron antes preDM acaban desarrollando DM en el contexto de la AOS, por lo que esta condición sería un factor a tener en cuenta. De hecho, 41 de los 47 enfermos con DM incidente (87,2%) tenían preDM en la muestra inicial. De esos 41 pacientes, 38 padecían un AOS. Esta evolución de preDM a DM ha sido también observada en otros estudios^{52,256}. Todo ello enfatiza la importancia de la preDM e identifica los vínculos con el AOS. De los 38 enfermos con AOS, 11 (30%), seguían ya tratamiento con CPAP y, a pesar de ello, evolucionaron a DM. Por tanto, es posible que estos pacientes pudieran beneficiarse del tratamiento con antidiabéticos orales. Solo uno de los enfermos seguía tratamiento con metformina. Son escasos los estudios sobre este tema. Tang y col. en 36 pacientes seguidos durante 24 meses, encontraron que la combinación de dapagliflozina y metformina optimizó el control glucémico en pacientes con AOS y DM, además de mejorar la sintomatología asociada al AOS. En otro estudio, la metformina

mejoró el control glucémico, pero no ayudó al manejo del AOS^{257,258}. Es de destacar también la mayor presencia de comorbilidad según el índice de Charlson y enfermedad cardiovascular, como HTA, en el grupo con DM incidente con respecto al grupo preDM incidente. Por tanto, el tratamiento de la AOS es un factor esencial para prevenir patología metabólica y cardiovascular. Entre los tratamientos, la CPAP es la que ha demostrado un claro beneficio en estos enfermos²⁴³.

Los datos existentes en la actualidad son ambiguos sobre si el tratamiento con CPAP disminuye la resistencia a la insulina y con ello, el riesgo de preDM y de DM, con sus complicaciones cardiovasculares^{59,60}, probablemente por la disparidad de criterios utilizados. Si bien diferentes estudios han informado sobre los efectos metabólicos beneficiosos de la CPAP en la disminución del riesgo de desarrollo de DM en pacientes con alta adherencia a la terapia tanto a corto plazo²⁵⁹⁻²⁶¹ como a largo plazo²⁶², un estudio de Loffler con 888 participantes, con una mediana de seguimiento de 4,3 años, no objetivó que el tratamiento con CPAP afectara al control glucémico en aquellos pacientes con preDM y con DM, en comparación con tratamiento estándar⁶². En nuestro estudio sólo un 26% completó el tratamiento con CPAP durante el seguimiento y su uso regular se alcanzó en cerca de un tercio de los pacientes con AOS moderada-grave asociándose a una disminución de la incidencia de DM.

En resumen, los resultados objetivados en nuestra muestra señalan a la AOS como un factor de riesgo de DM incidente especialmente en los de mayor gravedad, siendo el tratamiento con CPAP beneficioso para disminuir este riesgo sobre todo en los casos moderados-graves. Se establece, por tanto, la importancia de seguir un protocolo multidisciplinar para atender de manera precoz y eficiente a este grupo de pacientes para evitar tanto el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa como, una vez establecidas, mejorar el control de la patología metabólica y cardiovascular.

5.4 FORTALEZAS

En el primer estudio, una de las principales ventajas es que se trata de la primera revisión sistemática que valora la asociación entre la DM y la AOS en el riesgo de desarrollar de ND. Al tratarse de una revisión sistemática la probabilidad de excluir información relevante es muy pequeña debido a la búsqueda detallada de la información. Además, se evaluó la misma información en cada uno de los estudios incluidos y los resultados fueron evaluados por dos revisores por separado. El desarrollo de una escala de calidad que permite evaluar de manera objetiva los estudios incluidos es otra de las ventajas de este trabajo con un puntaje promedio de 4,5 (rango 2-7). La tercera ventaja es la validez externa de la revisión, que es aceptable, dado que incluye estudios de áreas

geográficas diferentes (Europa, Asia, America). Por último, destaca el elevado número de pacientes incluidos (3564, 1599 con AOS).

En el segundo estudio, las fortalezas son varias. En primer lugar, se han eliminado los factores confusores (la edad, el género y la obesidad) que pueden repercutir tanto en la AOS como en la DM y las variables estudiadas procedían de un registro electrónico de una consulta monográfica de patología del sueño. Los pacientes con AOS y ESD parecen tener una resistencia a la insulina e hiperglucemia más pronunciadas. En consecuencia, es plausible que la identificación de estos pacientes en la clínica diaria les permita recibir atención médica inmediata con respecto a la prevención del aumento de peso, el control de la glucemia y el diagnóstico precoz de la DM. El enfoque en detectar precozmente la asociación entre AOS y DM también puede contribuir a la reducción de las enfermedades cardiovasculares. Las investigaciones futuras que examinen los beneficios cardiometabólicos del tratamiento de los pacientes con AOS, deben considerar la ESD como un modificador potencial de la asociación entre los resultados adversos para la salud de estas personas.

En el tercero, al igual que en el segundo, se han suprimidos los factores confusores y el registro electrónico de las variables procede de una consulta específica de patología de sueño. En nuestro estudio se establece la posibilidad de que a mayor gravedad de AOS mayor beneficio de tratamiento con CPAP para evitar el desarrollo de resistencia a la insulina e hiperglucemia elevada. De estos hallazgos se deduce que los especialistas en los campos de diabetes y AOS deberían evaluar a los pacientes que presentan una afección para detectar la presencia de la otra, dado que la intervención temprana puede prevenir eventos cardiovasculares al realizar un diagnóstico temprano de AOS en pacientes con DM o preDM y disminuir la morbilidad en este segmento de la población.

5.1 LIMITACIONES

El primer artículo presenta algunas limitaciones. En primer lugar, este tipo de revisiones no permite acceder a datos individuales, por lo que no es factible ajustar por los posibles factores de confusión que asocian la ND y la AOS. Además, en algunos estudios no se excluyeron los pacientes con otras enfermedades (insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc)^{200,204-208}, que de alguna manera también pueden actuar de factores confusores e influir así en los resultados de la posible asociación entre ND y AOS. En segundo lugar, este tipo de estudios no permite diferenciar la direccionalidad de la posible asociación (la ND de los pacientes diabéticos puede causar AOS o los enfermos con AOS desarrollan DM y luego ND). La información aportada no es uniforme por varias razones: por el diseño, por los objetivos y por las diferentes definiciones de la AOS, así como los métodos diagnósticos empleados tanto para su detección como la de la ND. Por

último, algunos estudios no explican la forma de inclusión de los participantes^{200,202,203,205-207}.

En el segundo, las principales limitaciones del estudio vienen asociadas al tipo de diseño del estudio, retrospectivo, por lo que es esperable, que existan datos incompletos en alguna de las variables, lo que puede afectar al análisis final de la muestra. Así mismo, la validez externa está limitada al incluir sólo pacientes de un centro. Por su diseño, no es posible hacer suposiciones considerando la causalidad. Algunas cuestiones metodológicas están relacionadas con la disponibilidad de datos. Variables como la somnolencia por la escala de Epworth no estaban disponibles en todos los enfermos ya que alguna de las actividades solicitadas en la escala no es realizada por los pacientes.

En el tercer trabajo existen algunas limitaciones que deben ser consideradas en la interpretación de nuestros hallazgos. En primer lugar, al igual que en el segundo, el tipo de diseño del estudio, retrospectivo por la posible pérdida de datos de algunas variables, así como, ser realizado sólo con población de un único centro, por lo que la validez externa disminuye. Hay que destacar también el reducido número de enfermos que recibieron tratamiento con CPAP. Este pequeño tamaño muestral implica que los resultados tengan que ser analizados con prudencia y establece la premisa de realizar un ensayo clínico aleatorio para confirmar dicha plausibilidad, aunque probablemente no sería ético dejar sin tratamiento a los pacientes, sobre todo a los de mayor gravedad. Por otro lado, basar la gravedad de la AOS en exclusiva en el IAH no ejemplifica la heterogeneidad de la enfermedad, aunque sí es cierto que en nuestros estudios hemos tenido en cuenta también los índices de desaturación de oxígeno, el IMC y las comorbilidades.

En definitiva, serán necesarios estudios con mayor tamaño muestral, homogéneos y de carácter prospectivo que incluyan más centros.

CAPÍTULO 6

Conclusiones

CAPÍTULO 6

Conclusiones

1. Los resultados observados sugieren una relación entre DM y AOS en la aparición de neuropatía diabética.
2. La AOS, controlando múltiples factores de confusión, se asocia a la DM y a la preDM.
3. En los pacientes con AOS existen factores predictores tanto de DM como de preDM.
4. A igual edad, sexo e IMC, si se tiene AOS, es más probable tener DM o preDM, que si no se tiene. El tratamiento precoz de estos factores puede contribuir a la reducción de las enfermedades cardiovasculares.
5. La presencia de AOS es un factor de riesgo de DM incidente, que se incrementa en los pacientes con AOS grave y este disminuye tras el tratamiento con CPAP en los casos moderados y graves.

CAPÍTULO 7

Bibliografía

CAPÍTULO 7

Bibliografía

1. Abelleira R, Zamarrón C, Ruano A, et al. Impact of sleep apnoea-hypopnoea syndrome on diabetic neuropathy. A systematic review. *Med Clin (Barc)*. 2021;157:106-13.
2. Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, et al. International Consensus Document on Obstructive Sleep Apnea. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:52-68.
3. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:143-56.
4. Durán-Cantolla J, Puertas-Cuesta FJ, Pin-Arboledas G y el Grupo Español de Sueño (GES). Documento de consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:1-110.
5. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí 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.
6. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleepapnoea: A literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7:687–98.
7. Karkoulas K, Lykouras D, Sampsonas F, et al. The impact of obstructive sleep apnea syndrome severity on physical performance and mental health. The use of SF-36 questionnaire in sleep apnea. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17: 531-6.
8. Quan SF, Howard BV, Iber C, et al. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. *Sleep*. 1997;20:1077-85.
9. Montserrat-Canal JM, Puertas-Cuesta FJ. *Patología Básica del sueño*. 1ª Ed. Barcelona: Elsevier;2015.

10. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90:47-112.
11. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ.* 2009;108:246-9.
12. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J.* 2009;33:907-14.
13. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 2004;291:2013-6.
14. Campos-Rodríguez F, Masdeu-Margalef MJ, Martínez MÁ. OSA in Women and pregnancy. In: Barbé F, Pépin J-L, editors. *Obstructive Sleep APnoea.* ERS Monogr 2015; 67: 66-89.
15. Rabec C, de Luca-Ramos P, Veale D. Complicaciones respiratorias de la obesidad. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:252-61.
16. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, et al. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.* 1994;154:2219-24.
17. Chi L, Comyn FL, Keenan BT, et al. Heritability of Craniofacial Structures in Normal Subjects and Patients with Sleep Apnea. *Sleep.* 2014; 7: 689-98.
18. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep.* 2000;4: 83-602.
19. Billings ME, Gold D, Szpiro A, et al. The Association of Ambient Air Pollution with Sleep Apnea: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16:363-70.
20. Mason M, Cates CJ, Smith I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; CD011090.
21. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea? The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA.* 2013;310:731-41.
22. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, 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.

23. Lehrer E, Langdon C, Vilaseca C. Síndrome de apneas hipopneas durante el sueño. Anatomía de la vía aérea superior. Diagnóstico por imagen y técnicas complementarias. En: Tratado de Medicina del Sueño. 1ª Ed. Editorial Panamericana; 2015. p. 373-83.
24. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J*. 1985;32:429-34.
25. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 1999;109:1901-7.
26. Black JE, Brooks SN, Nishino S. Conditions of primary excessive daytime sleepiness. *Neurol Clin*. 2005;23:1025-44.
27. Chen H, Aarab G, de Ruiter MH, et al. Three-dimensional imaging of the upper airway anatomy in obstructive sleep apnea: a systematic review. *Sleep Med*. 2016;21:19-27.
28. Stuck BA, Maurer JT. Airway evaluation in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2008;12:411-36.
29. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J*. 1985;32:429-34.
30. Kezirian EJ, Hohenhorst W, de Vries N. Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268:1233-6.
31. Genta PR, Drager LF, Lorenzi Filho G. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Patients with Atrial Fibrillation. *Review Sleep Med Clin*. 2017;12:99-105.
32. Johns MW. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1994;17:703-10.
33. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017;36:57.
34. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108:812-21.

35. Tawk M, Goodrich S, Kinasewitz G, Orr W. The effect of 1 week of continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea patients with concomitant gastroesophageal reflux. *Chest*. 2006;130:1003-8.
36. Nesbitt AD, Kosky CA, Leschziner GD. Insular seizures causing sleep-related breathlessness. *Lancet*. 2013;382:1756.
37. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Barbé F, et al. Precision medicine in obstructive sleep apnoea. *Lancet Respir Med*. 2019;7:456–64.
38. Mazzotti DR, Keenan BT, Lim DC, et al. Symptom Subtypes of Obstructive Sleep Apnea Predict Incidence of Cardiovascular Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:493-506.
39. Javaheri S, Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, et al. Continuous Positive Airway Pressure Adherence for Prevention of Major Adverse Cerebrovascular and Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:607-10.
40. Costa LE, Uchôa CH, Harmon RR, et al. Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting. *Heart*. 2015;101:1288-92.
41. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-5.
42. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47.
43. Al-Falahi Z, Williamson J, Dimitri H. Atrial Fibrillation and Sleep Apnoea: Guilt by Association?. *Heart Lung Circ*. 2017;26:902-10.
44. Boulos MI, Dharmakulaseelan L, Brown DL, Swartz RH. Trials in Sleep Apnea and Stroke: Learning From the Past to Direct Future Approaches. *Stroke*. 2021;52:366-72.
45. Alonso-Fernández A, de la Peña M, Romero D, et al. Association between obstructive sleep apnea and pulmonary embolism. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:579-87.
46. Sajkov D, McEvoy RD. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51:363-70.

47. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*. 2017;152:1070-86.
48. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care*. 2017;40:1-42.
49. Bruyneel M, Kleynen P, Poppe K. Prevalence of undiagnosed glucose intolerance and type 2 diabetes in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2020;24:1389-95.
50. Martínez Cerón E, Casitas Mateos R, García-Río F. Sleep Apnea–Hypopnea Syndrome and Type 2 Diabetes. A Reciprocal Relationship?. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:128-39.
51. Sánchez E, Sapiña-Beltrán E, Gavalda R, et al. Prediabetes Is Associated with Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing. *J Clin Med*. 2022;11:1413.
52. Wang C, Tan J, Miao Y, Zhang Q. Obstructive sleep apnea, prediabetes and progression of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2022;13:1396-411.
53. Xu PH, Hui CKM, Lui MMS, et al. Incident Type 2 Diabetes in OSA and Effect of CPAP Treatment: A Retrospective Clinic Cohort Study. *Chest*. 2019;156:743-53.
54. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diab Res Clin Pract*. 2014;103:137-49.
55. Barceló A, Barbé F, de la Peña M, et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax*. 2008;63:946-50.
56. Kim NH, Cho NH, Yun CH, et al. Association of obstructive sleep apnea and glucose metabolism in subjects with or without obesity. *Diabetes Care*. 2013;36:3909-15.
57. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:235-40.
58. Bottini P, Dottorini ML, Cristina Cordoni M, et al. Sleep-disordered breathing in nonobese diabetic subjects with autonomic neuropathy. *Eur Respir J*. 2003;22:654-60.

59. Shang W, Zhang Y, Wang G, Han D. Benefits of continuous positive airway pressure on glycaemic control and insulin resistance in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea: A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23:540-8.
60. Abud R, Salgueiro M, Drake L, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) preventing type 2 diabetes mellitus in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2019;62:14-21.
61. Shaw JE, Punjabi NM, Naughton MT, et al. The Effect of Treatment of Obstructive Sleep Apnea on Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:486-92.
62. Loffler KA, Heeley E, Freed R, et al. Continuous Positive Airway Pressure Treatment, Glycemia, and Diabetes Risk in Obstructive Sleep Apnea and Comorbid Cardiovascular Disease. *Diabetes Care.* 2020;43:1859-67.
63. Taheri S, Lin L, Austin D, et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 2004;1:e62.
64. Gozal D, Farré R, Nieto FJ. Putative Links Between Sleep Apnea and Cancer: From hypotheses to Evolving Evidence. *Chest.* 2015;148:1140-7.
65. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008;31:1071-8.
66. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, et al. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:190-4.
67. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Martinez M, et al. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:99-105.
68. Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Almendros I, et al. Cancer and Sleep Apnea: Cutaneous Melanoma as a Case Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:1345–53.
69. Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Nagore E, et al. Sleep-Disordered Breathing Is Independently Associated With Increased Aggressiveness of Cutaneous Melanoma: A Multicenter Observational Study in 443 Patients. *Chest.* 2018;154:1348-58.

70. Martínez-García MÁ, Campos-Rodríguez F, Almendros I, Farré R. Relationship Between Sleep Apnea and Cancer. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:456-61.
71. Almendros, I, Gozal D, Farre R. Obstructive Sleep Apnea and Cancer: Insights into Biological Plausibility. *European Respiratory Monograph* edited by Barbé F and Pepín JL. European Respiratory Society; 2015. p. 30-42.
72. Almendros I, Wang Y, Becker L, et al. Intermittent hypoxia-induced changes in tumor-associated macrophages and tumor malignancy in a mouse model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:593–601.
73. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care*. 2010;55:1347-62.
74. Masa JF, Corral J, Alonso ML, et al. Efficacy of Different Treatment Alternatives for Obesity Hypoventilation Syndrome. *Pickwick Study*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:86-95.
75. Neborak JM, Nowalk NC, Mokhlesi B. The Overlap of Obesity-Hypoventilation Syndrome and Obstructive Sleep Apnea: How to Treat?. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:531-32.
76. Emamian F, Khazaie H, Tahmasian M, et al. The Association Between Obstructive Sleep Apnea and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis Perspective. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:78.
77. Bubu OM, Andrade AG, Umasabor-Bubu OQ, et al. Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: A systematic review integrating three decades of multidisciplinary research. *Sleep Med Rev*. 2020;50:101250.
78. Gosselin N, Baril AA, Osorio RS, et al. Obstructive Sleep Apnea and the risk of cognitive decline in older adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:142-8.
79. Kaminska M, Lafontaine AL, Kimoff RJ. The Interaction between Obstructive Sleep Apnea and Parkinson's Disease: Possible Mechanisms and Implications for Cognitive Function. *Parkinsons Dis*. 2015;2015:849472.
80. Gaig C, Iranzo A. Sleep-disordered breathing in neurodegenerative disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12:205-17.

81. Dinkelacker V. Obstructive sleep apnea in drug-resistant epilepsy: A significant comorbidity warranting diagnosis and treatment. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172:361-70.
82. Edwards C, Almeida OP, Ford AH. Obstructive sleep apnea and depression: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2020;142:45-54.
83. Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, et al. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:5308-13.
84. Farajzadeh M, Hosseini M, Mohtashami J, et al. The Association Between Obstructive Sleep Apnea and Depression in Older Adults. *Nurs Midwifery Stud*. 2016;5:e32585.
85. Leszek K. Sleep-wake control of the upper airway by noradrenergic neurons, with and without intermittent hypoxia. *Prog Brain Res*. 2014;209:255-74.
86. Muniesa MJ, Huerva V, Sanchez-de-la-Torre M, et al. The relationship between floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnoea. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:1387-90.
87. Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J, and the Cooperative Group Burgos–Santander. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med*. 1999; 340:847–51.
88. Mulgrew AT, Nasvadi G, Butt A, et al. Risk and severity of motor vehicle crashes in patients with obstructive sleep apnoea/hypopnea. *Thorax*. 2008;63:536-41.
89. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive Sleep Apnea and Risk of Motor Vehicle Crash: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:573–81.
90. Eimar H, Saltaji H, Ghorashi S, et al. Association between sleep apnea and low bone mass in adults: a systematic review and metaanalysis. *Osteoporos Int*. 2017;28:1835-52.
91. Torres M, Laguna-Barraza R, Dalmases M, et al. Male Fertility Is Reduced by Chronic Intermittent Hypoxia Mimicking Sleep Apnea in Mice. *Sleep*. 2014;37:1757–65.

92. Eimar H, Saltaji H, Ghorashi S, et al. Association between sleep apnea and low bone mass in adults: a systematic review and metaanalysis. *Osteoporos Int.* 2017;28:1835-52.
93. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13:479-504.
94. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, 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 Clin. *Sleep Med.* 2007;3:737-47.
95. Yalamanchali S, Farajian V, Hamilton C, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea by peripheral arterial tonometry: meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139:1343-50.
96. Sharkey KM, Waters K, Millman RP, et al. Validation of the Apnea Risk Evaluation System (ARES) Device Against Laboratory Polysomnography in Pregnant Women at Risk for Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2014;10:497–502.
97. Sánchez-Quiroga MÁ, Corral J, Gómez-de-Terreros FJ, et al. Primary Care Physicians Can Comprehensively Manage Patients with Sleep Apnea. A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:648–56.
98. Carberry JC, Amatoury J, Eckert DJ. Personalized Management Approach for OSA. *Chest.* 2018;153:744-55.
99. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, et al. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:996-1004.
100. Hudgel DW, Patel SR, Ahasic AM, et al. The role of weight management in the treatment of adult obstructive sleep apnea: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:e70-e87.
101. Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol and the risk of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2018;42:38-46.

102. Piovezan RD, Kase C, Moizinho R, et al. Gabapentin acutely increases the apnea-hypopnea index in older men: data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sleep Res.* 2017;26:166-70.
103. Grunstein RR, Sullivan CE. Sleep apnea and hypothyroidism: mechanisms and management. *Am J Med.* 1988;85:775-9.
104. Ravesloot MJL, White D, Heinzer R, et al. Efficacy of the New Generation of Devices for Positional Therapy for Patients with Positional Obstructive Sleep Apnea: A systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med.* 2017;13:813-24.
105. An Y, Li Y, Kang D, et al. The effects of nasal decongestion on obstructive sleep apnoea. *Am J Otolaryngol.* 2019;40:52-6.
106. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981;1:862-5.
107. Schwab RJ, Pack AI, Gupta KB, et al. Upper airway and soft tissue structural changes induced by CPAP in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1106-16.
108. Farre R, Montserrat JM. Principles of CPAP and auto-adjusting CPAP devices. *Breathe.* 2008;5:42-50.
109. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2008; 4:157-71.
110. Lloberes P, Rodríguez B, Roca A, Sagales MT, de la Calzada MD, Giménez S, et al. Comparison of conventional nighttime with automatic or manual daytime CPAP titration in unselected sleep apnea patients: study of the usefulness of daytime titration studies. *Respir Med.* 2004; 98:619-25.
111. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, Zak R, Alessi C, Boehlecke B. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep.* 2008;31:141-7.

112. Miljeteig H, Hoffstein V. Determinants of continuous positive airway pressure level for treatment of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147: 1526-30.
113. Hoffstein V, Mateika S. Predicting nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150:486-8.
114. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2019;15: 335–43.
115. Javaheri S, Brown LK, Randerath WJ. Clinical applications of adaptive servoventilation devices: part 2. *Chest.* 2014 ;146:858-68.
116. Riaz M, Certal V, Nigam G, Abdullatif J, Zaghi S, Kushida CA, et al. Nasal expiratory positive airway pressure devices (Provent) for OSA: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Disord.* 2015;2015:734798.
117. Colrain IM, Black J, Siegel LC, Bogan RK, Becker PM, Farid-Moayer M, et al. A multicenter evaluation of oral pressure therapy for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2013;14:830-7.
118. González Mangado N, Egea-Santaolalla CJ, Chiner Vives E, Mediano O. Guía SEPAR de las terapias respiratorias domiciliarias, 2020. Apnea obstructiva del sueño. *Open Respir Arch.* 2021; 2:46–66.
119. Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM, et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *J Clin Sleep Med.* 2015 ;11:773-827.
120. Cunha TCA, Guimarães TM, Schultz TCB, Almeida FR, Cunha TM, Simamoto PC Junior, et al. Predictors of success for mandibular repositioning appliance in obstructive sleep apnea syndrome. *Braz Oral Res.* 2017 5:31:e37.
121. Chen H, Eckert DJ, van der Stelt PF, Guo J, Ge S, Emami E, et al. Phenotypes of responders to mandibular advancement device therapy in obstructive sleep apnea patients: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2020 :49:101229.
122. Graber, LW; Vig, KWL; Vanarsdall, RL; Huang, GJ. Ortodoncia: principios y técnicas actuales. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2017.

123. Manetta IP, Ettlin D, Sanz PM, Rocha I, Meira E Cruz M. Mandibular advancement devices in obstructive sleep apnea: an updated review. *Sleep Sci.* 2022 Apr-Jun;15(Spec 2):398-405.
124. Sutherland K, Vanderveken OM, Tsuda H, Marklund M, Gagnadoux F, Kushida CA, et al. Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. *J Clin Sleep med.* 2014; 10:215-27.
125. Sharples LD, Clutterbuck-James AL, Glover MJ, Bennett MS, Chadwick R, Pittman MA, Meta-analysis of randomised controlled trials of oral mandibular advancement devices and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *Sleep Med Rev.* 2016; 27:108-24.
126. Carvalho B, Hsia J, Capasso R. Surgical Therapy of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *Neurotherapeutics.* 2012;9: 710–6.
127. AACE/TOS/ASMBS Bariatric Surgery Guidelines. *Endocr Pract.* 2008;14(suppl 1):1–83.
128. Hörmann K, Verse T. Surgery for Sleep Disordered Breathing. 2nd. Hörmann K, Verse T, eds. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2010.
129. Powell NB, Zonato AI, Weaver EM, et al. Radiofrequency treatment of turbinate hypertrophy in subjects using continuous positive airway pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical pilot trial. *Laryngoscope.* 2001;111:1783–90.
130. Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1981;89:923-34.
131. Finkelstein Y, Stein G, Ophir D, et al. Laser-assisted uvulopalatoplasty for the management of obstructive sleep apnea: myths and facts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:429-34.
132. Li KK, Powell NB, Riley RW, et al. Radiofrequency volumetric reduction of the palate: An extended follow-up study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122:410-4.
133. Friedman M, Schalch P, Lin HC, et al. Palatal implants for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138:209-16.

134. Maurer JT. Update on surgical treatments for sleep apnea. *Swiss Med Wkly.* 2009;139:624-9.
135. Holty JE, Guilleminault C. Surgical options for the treatment of obstructive sleep apnea. *Med Clin North Am.* 2010;94:479-515.
136. Kezirian EJ, Goldberg AN. Hypopharyngeal surgery in obstructive sleep apnea: an evidence-based medicine review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132:206-13.
137. Nelson LM, Barrera JE. High energy single session radiofrequency tongue treatment in obstructive sleep apnea surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137:883-8.
138. Bowden MT, Kezirian EJ, Utley D, Goode RL. Outcomes of hyoid suspension for the treatment of obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:440-5.
139. Friedman M, Soans R, Gurpinar B, et al. Evaluation of submucosal minimally invasive lingual excision technique for treatment of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139:378-84.
140. Vicini C, Montevecchi F, Gobbi R, et al. Transoral robotic surgery for obstructive sleep apnea syndrome: Principles and technique. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2017;3: 97–100.
141. Vallianou K, Chaidas K. Surgical Treatment Options for Epiglottic Collapse in Adult Obstructive Sleep Apnoea: A Systematic Review. *Life (Basel).* 2022;12:1845.
142. Zaghi S, Holty JE, Certal V, et al. Maxillomandibular Advancement for Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;142:58-66.
143. Suri L, Taneja P. Surgically assisted rapid palatal expansion: a literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008;133:290-302.
144. Yoon A, Guilleminault C, Zaghi S, Liu SY. Distraction Osteogenesis Maxillary Expansion (DOME) for adult obstructive sleep apnea patients with narrow maxilla and nasal floor. *Sleep Med.* 2020;65:172-76.
145. Guilleminault C, Simmons FB, Motta J, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and tracheostomy. Long-term follow-up experience. *Arch Intern Med.* 1981;141:985-8.

146. Kim SH, Eisele DW, Smith PL, et al. Evaluation of patients with sleep apnea after tracheotomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:996-1000.
147. Cano-Pumarega I, García-Sánchez A, Mañas Baena E. La tecnología que viene en apnea del sueño. Nuevos dispositivos y telemedicina. En: *Presente y futuro de la Apnea Obstructiva del Sueño*. Editorial Respira; 2022.p. 82-95.
148. Hypoglossal nerve stimulation systems for treatment of obstructive sleep apnoea. *Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias. Nuevas y Emergentes en la RedETS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) -Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) 2019.*
149. Esmaili S, Vargas-Centanaro G, Rodríguez-Hermosa JL, et al. KaLinux® in the treatment of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea syndrome (OSAHS). *Eur Respir J.* 2020;56:2147.
150. de Felício CM, da Silva Dias FV, Trawitzki LVV. Obstructive sleep apnea: focus on myofunctional therapy. *Nat Sci Sleep.* 2018;10:271–86.
151. Randerath W, Verbraecken J, de Raaff CAL, et al. European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev.* 2021;30:210200.
152. Baillieul S, Tamisier R, Eckert DJ, Pépin JL. Current Knowledge and Perspectives for Pharmacological Treatment in OSA. *Arch Bronconeumol.* 2022;58:681-4.
153. Taranto-Montemurro L, Messineo L, Sands SA, et al. The Combination of Atomoxetine and Oxybutynin Greatly Reduces Obstructive Sleep Apnea Severity. A Randomized, Placebo-controlled, Double-Blind Crossover Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:1267-76.
154. Lim R, Messineo L, Grunstein RR, et al. The noradrenergic agent reboxetine plus the antimuscarinic hyoscine butylbromide reduces sleep apnoea severity: a double-blind, placebo-controlled, randomised crossover trial. *J Physiol.* 2021;599:4183-95.
155. Lechat B, Appleton S, Melaku YA, et al. Comorbid insomnia and sleep apnoea is associated with all-cause mortality. *Eur Respir J.* 2022;60:2101958.
156. Messineo L, Eckert DJ, Lim R, et al. Zolpidem increases sleep efficiency and the respiratory arousal threshold without changing sleep apnoea severity and pharyngeal muscle activity. *J Physiol.* 2020;598:4681-92.

157. Edwards BA, Sands SA, Eckert DJ, et al. Acetazolamide improves loop gain but not the other physiological traits causing obstructive sleep apnoea. *J Physiol.* 2012;590:1199–211.
158. Eskandari D, Zou D, Karimi M, et al. Zonisamide reduces obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled study. *Eur Respir J.* 2014;44:140-9.
159. Gasa M, Tamisier R, Launois SH, et al. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *J Sleep Res.* 2013;22:389-97.
160. Craig S, Pépin JL, Randerath W, et al. Investigation and management of residual sleepiness in CPAP-treated patients with obstructive sleep apnoea: the European view. *Eur Respir Rev.* 2022;31:210230.
161. Kuan YC, Wu D, Huang KW, et al. Effects of modafinil and armodafinil in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther.* 2016;38:874-88.
162. Chapman JL, Vakulin A, Hedner J, et al. Modafinil/armodafinil in obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2016;47:1420-8.
163. Pépin JL, Georgiev O, Tiholov R, et al. Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA Patients Adhering to CPAP: A Randomized Trial. *Chest.* 2021;159:1598-609.
164. Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, et al. Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:1421-31.
165. Strollo PJ Jr, Hedner J, Collop N, et al. Solriamfetol for the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA: A Placebo-Controlled Randomized Withdrawal Study. *Chest.* 2019;155:364-74.
166. Malhotra A, Shapiro C, Pepin JL, et al. Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2020;43:zs220.
167. Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond).* 2016;40:1310-9.

168. Revol B, Jullian-Desayes I, Bailly S, et al. Who May Benefit From Diuretics in OSA? A Propensity Score-Match Observational Study. *Chest*. 2020;158:359-64.
169. Rassameehiran S, Klomjit S, Hosiriluck N, Nugent K. Meta-analysis of the effect of proton pump inhibitors on obstructive sleep apnea symptoms and indices in patients with gastroesophageal reflux disease. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2016;29:3–6.
170. Heatley EM, Harris M, Battersby M, et al. Obstructive sleep apnoea in adults: a common chronic condition in need of a comprehensive chronic condition management approach. *Sleep Med Rev*. 2013;17:349-55.
171. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep*. 2007;30:711-9.
172. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, et al. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev*. 2011;15:343-56.
173. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. For the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
174. Van Es N, Le Gal G, Otten HM, et al. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous tromboembolism. A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*. 2017;167:410–7.
175. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2021 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2021;39:14-43.
176. Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22:667–89.
177. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15015.
178. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:136–43.

179. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, et al. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:185-92.
180. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177:1006-14.
181. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:310-8.
182. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70-81.
183. Figuerola-Pino D, Reynals de Blasis E, Vidal-Puig A, et al. Diabetes Mellitus. En: Farreras & Rozman, eds. *Medicina Interna*. 18ª Ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 1824-62.
184. Bonsignore MR, Baiamonte P, Mazzuca E, et al. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med*. 2019;14: 8.
185. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c5991.
186. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, 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.
187. Campos-Rodriguez F, Navarro-Soriano C, Reyes-Núñez N, et al. Good long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *J Sleep Res*. 2019;28:e12805.
188. Alonso-Fernández A, García-Río F, Racionero MA, 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.
189. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function. Effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation*. 2005;112:375-83.
190. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejáque-Martínez L, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke

- and obstructive sleep apnea: A 5- year follow up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:36-41.
191. Martínez-García MA, Campos-Rodriguez F, Durán-Cantolla J, et al. Obstructive sleep apnea is associated with cancer mortality in younger patients. *Sleep Med*. 2014;15:742–8.
 192. Campos-Rodriguez F, Cruz-Medina A, Selma MJ, et al. Association between sleep-disordered breathing and breast cancer aggressiveness. *PLoS One*. 2018;13: e0207591.
 193. Barbé F, Pericás J, Muñoz A, et al. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:18-22.
 194. Stradling J. Driving and obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2008;63:481-3.
 195. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *Diabetes Care*. 2017;40:1-142.
 196. Mok Y, Tan CW, Wong HS, et al. Obstructive sleep apnoea and Type 2 diabetes mellitus: are they connected?. *Singapore Med J*. 2017;58:179-83.
 197. Laaban JP, Daenen S, Léger D, et al. Prevalence and predictive factors of sleep apnoea syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2019;35:372-7.
 198. Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, et al. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy. A novel association in patients with type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:434-41.
 199. Nomura K, Ikeda H, Mori K, et al. Less variation of R-R interval of electrocardiogram in nonobese type 2 diabetes with nocturnal intermittent hypoxia. *Endocr J*. 2013;60:225-30.
 200. Hermans MP, Mahadeb YP, Katchunga P, et al. Novel sexual dimorphisms of sleep apnea syndrome in diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2014;8:36-44.
 201. Zhang R, Zhang P, Zhao F, et al. Association of diabetic microvascular complications and parameters of obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18:415-20.

202. Siwasaranond N, Nimitphong H, Manodpitipong A, et al. The relationship between diabetes-related complications and obstructive sleep apnea in type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2018;2018: 9269170.
203. Janovsky CC, Rolim LC, de Sá JR, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to sleep apnea in young and lean type 1 diabetes mellitus patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:119.
204. Manin G, Pons A, Baltzinger P, et al. Obstructive sleep apnoea in people with type 1 diabetes: prevalence and association with micro- and macrovascular complications. *Diabet Med.* 2015;32:90-6.
205. Banghøj AM, Nerild HH, Kristensen PL, et al. Obstructive sleep apnoea is frequent in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017;31:156-61.
206. Keller T, Hader C, De Zeeuw J, Rasche K. Obstructive Sleep apnea syndrome: the effect of diabetes and autonomic neuropathy. *J Physiol Pharmacol.* 2017;58:313-8.
207. Bottini P, Redolfi S, Dottorini ML, Tantucci C. Autonomic neuropathy increases the risk of obstructive sleep apnea in obese diabetics. *Respiration.* 2008;75:265-71.
208. Schober AK, Neurath MF, Harsch IA. Prevalence of sleep apnoea in diabetic patients. *Clin Respir J.* 2011;5:165-72.
209. Wang X, Bi Y, Zhang Q, et al. Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Respirology.* 2013;18:1406.
210. Lecube A, Ciudin A, Sampol G, et al. Effect of glycemic control on nocturnal arterial oxygen saturation: a case-control study in type 2 diabetic patients. *J Diabetes.* 2015;7:133-8.
211. Lee KO, Nam JS, Ahn CW, et al. Insulin resistance is independently associated with peripheral and autonomic neuropathy in Korean type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol.* 2012;49:97-103.
212. Munschauer FE, Loh L, Bannister R, et al. Abnormal respiration and sudden death during sleep in multiple system atrophy with autonomic failure. *Neurology.* 1990;40:677-9.
213. Lévy P, Péping JL, Dematteis M. Pharyngeal neuropathy in obstructive sleep apnea: where are we going?. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:241-3.

214. Rosenfeld V. Sleep dysfunction, diabetes, and pain: a troublesome triad. *J Fam Pract.* 2014;63:S18-24.
215. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep disordered breathing in community-dwelling adults: the sleep heart health study. *Arch Intern Med.* 2002;162:893–900.
216. Fujihara K, Kodama S, Horikawa C, et al. The relationship between diabetic neuropathy and sleep apnea syndrome: A Meta-Analysis. *Sleep Disord.* 2013;2013:150371.
217. Gu X, Luo X, Wang X, et al. The correlation between obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: A meta-analysis. *Prim Care Diabetes.* 2018;12:460-6.
218. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2004;27:123-8.
219. Shen H, Zhao J, Liu Y, et al. Interactions between and shared molecular mechanisms of diabetic peripheral neuropathy and obstructive sleep apnea in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Res.* 2018;2018:3458615.
220. Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, et al. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:507- 13.
221. Pallayova M, Banerjee D, Taheri S. Novel insights into metabolic sequelae of obstructive sleep apnoea: a link between hypoxic stress and chronic diabetes complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104:197-205.
222. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, et al. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1978;44:931-8.
223. Lu M, Wang Z, Zhan X, et al. Obstructive sleep apnea increases the risk of cardiovascular damage: a systematic review and meta-analysis of imaging studies. *Syst Rev.* 2021;10:212.
224. Franch Nadal J, Mata Cases M, Mauricio Puente D. Epidemiología y control clínico de la diabetes mellitus tipo 2 y sus comorbilidades en España (estudio e-Control). *Med Clin (Barc).* 2016;147:1-7.
225. Subramanian A, Adderley NJ, Tracy A, et al. Risk of incident obstructive sleep apnea among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42:954-63.

226. Amin A, Ali A, Altaf QA, et al. Prevalence and Associations of Obstructive Sleep Apnea in South Asians and White Europeans with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:583-9.
227. Ding S, Zhang P, Wang L, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in hospitalized patients with type 2 diabetes in Beijing, China. *J Diabetes Investig*. 2022;13:1889-96.
228. Otake K, Sasanabe R, Hasegawa R, et al. Glucose intolerance in Japanese patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med*. 2009;48:1863- 8.
229. Mahmood K, Akhter N, Eldeirawi K, et al. Prevalence of type 2 diabetes in patients with obstructive sleep apnea in a multi-ethnic sample. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:215-21.
230. Adderley NJ, Subramanian A, Toulis K, et al. Obstructive Sleep Apnea, a Risk Factor for Cardiovascular and Microvascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes: Findings From a Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020;43:1868-77.
231. Lecomte P, Criniere L, Fagot-Campagna A, et al. Underdiagnosis of obstructive sleep apnoea syndrome in patients with type 2 diabetes in France: ENTRED 2007. *Diabetes Metab*. 2013;39:139-47.
232. Ronksley PE, Hemmelgarn BR, Heitman SJ, et al. Obstructive sleep apnoea is associated with diabetes in sleepy subjects. *Thorax*. 2009;64:834-9.
233. Xie J, Sert Kuniyoshi FH, Covassin N, et al. Excessive Daytime Sleepiness Independently Predicts Increased Cardiovascular Risk After Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e007221.
234. Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, et al. Sleep apnoea, sleepiness, inflammation and insulin resistance in middle-aged males and females. *Eur Respir J*. 2014;43:145-55.
235. Yu Z, Cheng JX, Zhang D, et al. Association between obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: A dose-response meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:1337118.
236. Chen YC, Hsu PY, Hsiao CC, et al. Epigenetics: A potential mechanism involved in the pathogenesis of various adverse consequences of obstructive sleep apnea. *Int J Mol Sci*. 2019;20:2937.

237. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, et al. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016;30:11-24.
238. Seicean S, Kirchner HL, Gottlieb DJ, et al. Sleep-disordered breathing and impaired glucose metabolism in normal-weight and overweight/obese individuals: the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care.* 2008;31:1001-6.
239. Aurora RN, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea, sleepiness, and glycemic control in type 2 diabetes. *J Clin Sleep Med.* 2019;15:749-55.
240. Lindberg E, Berne C, Franklin KA, et al. Snoring and daytime sleepiness as risk factors for hypertension and diabetes in women--a population-based study. *Respir Med.* 2007;101:1283-90.
241. Meszaros M, Bikov A. Obstructive Sleep Apnoea and Lipid Metabolism: The summary of evidence and future perspectives in the pathophysiology of osa associated dyslipidaemia. *Biomedicines.* 2022;10:2754.
242. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1151-8.
243. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med.* 2019;15:301-34.
244. Qie R, Zhang D, Liu L, et al. Obstructive sleep apnea and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes.* 2020;12:455-64.
245. Kamble PG, Theorell-Haglöw J, Wiklund U, et al. Sleep apnea in men is associated with altered lipid metabolism, glucose tolerance, insulin sensitivity, and body fat percentage. *Endocrine.* 2020;70:48-57.
246. Xu PH, Hui CKM, Lui MMS, et al. Incident type 2 diabetes in OSA and effect of CPAP treatment: A retrospective clinic cohort study. *Chest.* 2019;156:743-53.
247. Cattazzo F, Pengo MF, Giontella A, Soranna D, Bilo G, Zambon A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on glucose and lipid profiles in patients with obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Bronconeumol.* 2023;59:370-6.

248. Abelleira R, Zamarrón C, Riveiro V, et al. Apnea obstructiva del sueño y diabetes mellitus. Un estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc)*. 2023; 2024;162:49-55
249. Ding Q, Qin L, Wojeck B, et al. polysomnographic phenotypes of obstructive sleep apnea and incident type 2 diabetes: Results from the DREAM study. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18:2067-78.
250. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, et al. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:218-25.
251. Yu Z, Cheng JX, Zhang D, et al. Association between obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: A dose-response meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:1337118.
252. Ota H, Fujita Y, Yamauchi M, et al. Relationship between intermittent hypoxia and type 2 diabetes in sleep apnea syndrome. *Int J Mol Sci*. 2019;20:4756.
253. Faria A, Laher I, Fasipe B, et al. Impact of obstructive sleep apnea and current treatments on the development and progression of type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2022;18: e160222201169.
254. Nagayoshi M, Punjabi NM, Selvin E, et al. Obstructive sleep apnea and incident type 2 diabetes. *Sleep Med*. 2016;25:156-61.
255. Siddiquee AT, Kim S, Thomas RJ, et al. Obstructive sleep apnoea and long-term risk of incident diabetes in the middle-aged and older general population. *ERJ Open Res*. 2023;9: 00401-2022.
256. Brunisholz KD, Joy EA, Hashibe M, et al. Incidental risk of type 2 diabetes mellitus among patients with confirmed and unconfirmed prediabetes. *PLoS One*. 2016;11:e0157729.
257. Tang Y, Sun Q, Bai XY, et al. Effect of dapagliflozin on obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes: a preliminary study. *Nutr Diabetes*. 2019;9:32.
258. Lin D, Rein L, Tarima S, et al. The relationship between metformin and obstructive sleep apnea. *J Sleep Med Disord*. 2015;2:1027.
259. Mokhlesi B, Grimaldi D, Beccuti G, et al. Effect of one week of CPAP treatment of obstructive sleep apnoea on 24-hour profiles of glucose, insulin and counter-regulatory hormones in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:452-6.

260. Pamidi S, Wroblewski K, Stepien M, et al. Eight hours of nightly continuous positive airway pressure treatment of obstructive sleep apnea improves glucose metabolism in patients with prediabetes. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:96-105.
261. Ioachimescu OC, Anthony J Jr., Constantin T, et al. VAMONOS (Veterans Affairs' Metabolism, Obstructed and Non-Obstructed Sleep) Study: Effects of CPAP therapy on glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:455-66.
262. O'Connor-Reina C, Alcala LR, Ignacio JM, et al. Risk of diabetes in patients with sleep apnea: comparison of surgery versus CPAP in a long-term follow-up study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;52:16.

CAPÍTULO 8

Anexos

8.1 ANEXO 1. ÍNDICE DE LAS PUBLICACIONES INCLUIDAS EN ESTA TESIS

Todas las publicaciones incluidas en esta tesis reflejan que forman parte de ella.

1. Impacto del síndrome de apnea-hipopnea del sueño en la neuropatía diabética. Revisión sistemática

Año de publicación: 2021

Autores y filiación en orden: Romina Abelleira¹, Carlos Zamarrón², Alberto Ruano³, Tamara Lourido², Nuria Rodríguez-Núñez², Francisco J González-Barcala⁴, María E Toubes², José M Álvarez-Dobaño⁴, Jorge Ricoy², Luis Valdés⁴

¹ Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España. Correo electrónico: abelleiraparis@hotmail.com.

² Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

³ Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; Grupo de Epidemiología, Salud Pública y Evaluación de Servicios de Salud, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

⁴ Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; Grupo Interdisciplinar de Investigación en Neumología, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

Referencia completa de la publicación: Abelleira R, Zamarrón C, Ruano A, Lourido T, Rodríguez-Núñez N, González-Barcala FJ, Toubes ME, Álvarez-Dobaño JM, Ricoy J, Valdés L. Impacto del síndrome de apnea-hipopnea del sueño en la neuropatía diabética. Revisión sistemática. Med Clin (Barc). 2021; 157: 106-13

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.060>

Enlace: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-linkresolver-impacto-del-sindrome-apnea-hipopnea-del-S0025775320305674>

Editorial: Elsevier

Revista: Medicina Clínica

Factor de impacto 2021: 3,2

CITESCORE 2021: 1,8

SJR (*SCImago Journal Rank*) 2021: 0,325

SNIP (*Source-Normalized Impact per Paper*) 2021: 0,532

Contribuciones de la doctoranda a la publicación: La doctoranda participó en la concepción y en el diseño del estudio. Autora principal con recogida de los datos con su análisis e interpretación. Revisión crítica del artículo y su aprobación final

Autorización de la revista/editorial para el uso de la publicación en la tesis doctoral: se encuentra reflejada en el anexo 4



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original

Impacto del síndrome de apnea-hipopnea del sueño en la neuropatía diabética. Revisión sistemática

Romina Abelleira^{a,*}, Carlos Zamarrón^a, Alberto Ruano^{b,c,d}, Tamara Lourido^a,
Nuria Rodríguez-Núñez^a, Francisco J. González-Barcala^{a,e}, María E. Toubes^a,
José M. Álvarez-Dobaño^{a,e}, Jorge Ricoy^a y Luis Valdés^{a,e}

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^b Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^c CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^d Grupo de Epidemiología, Salud Pública y Evaluación de Servicios de Salud, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^e Grupo Interdisciplinar de Investigación en Neumología, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de enero de 2020

Aceptado el 14 de mayo de 2020

On-line el xxx

Palabras clave:

Síndrome apnea-hipopnea obstructiva del sueño
Diabetes mellitus
Neuropatía diabética

R E S U M E N

Introducción: La diabetes mellitus y el síndrome de apnea-hipopnea del sueño parecen estar relacionados, pero no está bien definido si en los pacientes con ambas enfermedades existe un mayor riesgo de neuropatía periférica. Para ello, realizamos una revisión sistemática.

Métodos: Búsqueda bibliográfica en 3 bases de datos electrónicas usando una estrategia predefinida y la metodología PRISMA. Solamente se incluyeron estudios originales (cualquier tipo de diseño) y publicados a partir del año 2000 en inglés, francés, portugués o español. Se estableció una escala de calidad de los estudios.

Resultados: Se seleccionaron 12 artículos, de los que 6 estudiaban pacientes diabéticos tipo 2. La prevalencia global de síndrome de apnea-hipopnea del sueño fue del 43,7% (1.559/3.564 pacientes). La neuropatía diabética fue más frecuente en los pacientes con síndrome de apnea-hipopnea del sueño en 9 estudios, aunque solo en 4 de manera significativa (60 vs. 27%, $p < 0,001$; 64,5 vs. 36%, $p = 0,03$; 37 vs. 23,4%, $p < 0,02$; 66,6 vs. 0%, $p = 0,007$). En un estudio, la neuropatía diabética fue más frecuente en los pacientes sin síndrome de apnea-hipopnea del sueño (aunque sin significación estadística) y en 2 no se hizo la comparación entre pacientes con/sin síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

Conclusiones: Los resultados observados indican una relación entre diabetes mellitus y síndrome de apnea-hipopnea del sueño en la aparición de neuropatía diabética.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Impact of sleep apnoea-hypopnoea syndrome on diabetic neuropathy. A systematic review

A B S T R A C T

Introduction: Diabetes mellitus and sleep apnoea-hypopnoea syndrome appear to be related, but it is not well defined whether there is an increased risk of peripheral neuropathy in patients with both diseases. For this reason, we conducted a systematic review.

Methods: Bibliographic search in 3 electronic databases using a predefined strategy and the PRISMA methodology. Only original studies (any type of design) published from 2000 onwards in English, French, Portuguese or Spanish were included. A study quality scale was established.

Keywords:

Obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome
Diabetes mellitus
Diabetic neuropathy

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: abelleiraparis@hotmail.com (R. Abelleira).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.060>

0025-7753/© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Abelleira R, et al. Impacto del síndrome de apnea-hipopnea del sueño en la neuropatía diabética. Revisión sistemática. Med Clin (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.060>

Descargado para Anonymous User (n/a) en Xunta de Galicia Consellería de Sanidade de ClinicalKey.es por Elsevier en agosto 25, 2020.

Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2020. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Results: Twelve articles were selected, of which six studied type 2 diabetic patients. The overall prevalence of sleep apnoea-hypopnoea syndrome was 43.7% (1,559/3,564 patients). Diabetic neuropathy was more frequent in patients with sleep apnoea-hypopnoea syndrome in nine studies, although significantly only in four (60% vs 27%, $P < .001$; 64.5% vs 36%, $P = .03$; 37% vs 23.4%, $P < .02$; 66.6% vs 0%, $P = .007$). In one study, diabetic neuropathy was more frequent in patients without sleep apnoea-hypopnoea syndrome (although not statistically significant) and in 2 no comparison was made between patients with/without sleep apnoea/hypopnoea syndrome.

Conclusions: The observed results suggest a relationship between diabetes mellitus and sleep apnoea-hypopnoea syndrome in the occurrence of diabetic neuropathy.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHS) es un trastorno caracterizado por obstrucciones totales (apneas) o parciales (hipopneas) de la vía aérea¹⁻³ y supone un importante problema de salud pública con una prevalencia en torno al 3-17% de la población general⁴⁻⁷. El riesgo aumenta en las personas de edad avanzada, de sexo masculino y con índice de masa corporal (IMC) elevado⁸.

La diabetes mellitus (DM) es un desorden metabólico de causas múltiples caracterizado por la hiperglucemia crónica asociada a alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y grasas, que se producen como consecuencia de defectos en la secreción de insulina o de su acción o de ambas cosas a la vez⁹. Está considerada una epidemia global, con 382 millones de diabéticos en el mundo, cifra que se estima que seguirá aumentando hasta alcanzar los 600 millones dentro de unos años¹⁰. La DM tipo 2 representa el 90-95% de todos los casos de diabetes¹¹.

La obstrucción de la vía aérea por el SAHS ocasiona hipoxemia intermitente e hipercapnia, aumento del estrés oxidativo, microdespertares, inflamación y fragmentación del sueño, lo que favorece el aumento de enfermedades metabólicas (síndrome metabólico y DM¹¹), cardiovasculares (hipertensión, cardiopatía isquémica, arritmias o disfunción ventricular¹²⁻¹⁸), neurológicas (accidentes cerebrovasculares)^{11,19} y neoplásicas²⁰⁻²³, al igual que mayor riesgo de accidentes de tráfico^{24,25}.

En 2017, la Asociación Americana de Diabetes reconoce que el SAHS es una comorbilidad relevante en los pacientes con DM^{11,26} y varias revisiones han puesto de manifiesto la relación entre ambas^{11,27,28}. El SAHS, a través de los mecanismos anteriormente expuestos, puede dar lugar a un aumento de la resistencia a la insulina y a la aparición de la DM con el consiguiente desarrollo de complicaciones macro- y microvasculares, entre las que se encuentra la neuropatía^{11,29}. A su vez, si la neuropatía causada por una DM pobremente controlada afecta a los músculos de la vía aérea superior, existe un mayor riesgo de que esta se colapse, lo que favorecería el desarrollo del SAHS. Se establece así una relación bidireccional²⁹.

El objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática para valorar si en los pacientes con SAHS y DM existe un mayor riesgo de presentar neuropatía diabética (ND), periférica y autonómica.

Material y métodos

Revisión bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed (Medline), EMBASE y Cochrane databases usando una estrategia predefinida a través de palabras clave: «diabetes complications» [Mesh] AND «Sleep Apnea, Obstructive» [Mesh]. Para ello, se usó la metodología Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA),

por la que los artículos se revisan en 3 etapas en base al título, resumen y texto completo^{30,31}. Además, también se llevó a cabo una búsqueda manual de las referencias de los artículos incluidos.

Criterios de selección

En esta revisión se incluyeron los estudios originales que valoran el SAHS, la DM (tipo 1 y/o 2) y las complicaciones microvasculares en forma de neuropatía (autonómica/periférica). Se excluyeron los que no cumplían estos criterios y los publicados en formato de abstracts de congresos, editoriales, casos clínicos aislados, revisiones, metaanálisis o cartas al director. Se incluyó cualquier tipo de diseño de estudio, excepto revisiones sistemáticas y metaanálisis y no se fijaron límites por tamaño muestral. Los límites de búsqueda empleados fueron: estudios realizados en humanos y publicados entre los años 2000 y diciembre de 2019 (ambos incluidos) en inglés, francés, portugués o español.

Extracción de datos y evaluación de calidad

Los datos de los estudios incluidos fueron revisados por 2 autores que resolvieron por consenso cualquier discrepancia que pudiera surgir de la interpretación de los mismos. Como no todos los estudios tienen la misma calidad, se desarrolló una escala para poder comparar la calidad de los artículos incluidos. Se otorgó una puntuación más alta para las investigaciones con tamaños de muestra más altos, o que se realizaron en más de un hospital, ya que su validez externa es potencialmente mayor. También se otorgó una puntuación más elevada a los estudios con menor período de reclutamiento, como forma de dar mayor consideración a los centros con un número anual de casos más alto, y a los que tenían mayor tiempo de evolución de la DM, al existir más probabilidades de que se desarrolle neuropatía. También se valoraron los criterios establecidos en cada estudio para definir la existencia de neuropatía, otorgando mayor puntuación a los que esta se demostró de acuerdo a los criterios ampliamente reconocidos, y el método utilizado para el diagnóstico del SAHS (nivel I, polisomnografía convencional; nivel II, polisomnografía no vigilada; nivel III, poligrafía respiratoria; y nivel IV, métodos simplificados)³². A cada característica de estas variables se le asignó un peso diferente con el fin de crear una escala continua de 0 a 10 puntos (tabla 1). Las características clinicodemográficas que se tuvieron en cuenta fueron: sexo, edad media, IMC (en kg/m²), raza caucásica, tiempo medio de evolución de la diabetes, hemoglobina glucosilada, escala de somnolencia de Epworth y la presencia de ND. La escala de calidad empleada figura en la tabla 1.

Síntesis de información

Se realizó una síntesis cualitativa de la información obtenida, valorando como resultados principales la frecuencia de aparición de neuropatía en diabéticos con SAOS vs. diabéticos sin SAOS y

Cómo citar este artículo: Abelleira R, et al. Impacto del síndrome de apnea-hipopnea del sueño en la neuropatía diabética. Revisión sistemática. Med Clin (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.060>

Descargado para Anonymous User (174) en Xunta de Galicia Consellería de Sanidade de ClinicalKey.es por Elsevier en agosto 25, 2020.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2020. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 1

Escala de calidad utilizada para evaluar los estudios incluidos

Ítem evaluado	Característica	Peso
Tamaño muestral	≤ 50 pacientes	0
	51-500 pacientes	1
	> 500 pacientes	2
Número de centros	Uno	0
	Dos	1
	Tres o más	2
Período de reclutamiento	No especificado	0
	> 12 meses	1
	≤ 12 meses	2
Tiempo de evolución de la diabetes mellitus	No especificado o ≤ 10 años	0
	11-20 años	1
	> 20 años	2
Método de estudio de la neuropatía	No especificado o no MNSI	0
	MNSI y/o electromiografía confirmatoria	1
Método estudio SAHS	Nivel IV o no especificado	0
	Nivel I, II o III	1
Total		10

MNSI: Michigan Neuropathy Screening Instrument; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

comparando también la gravedad de dicha neuropatía en ambos casos. Los datos de los estudios incluidos se presentan en una tabla de evidencia, con sus características principales y con la valoración de la escala de calidad (valor medio obtenido por los 2 evaluadores).

Resultados

Resultados de la búsqueda

La búsqueda electrónica y manual obtuvo un total de 140 artículos, de los cuales finalmente solamente se incluyeron 12³³⁻⁴⁴. El diagrama de flujo con el desglose completo puede observarse en la figura 1. Los estudios se publicaron en un período de 9 años, se llevaron a cabo en Europa^{33,34,36,40-44}, Asia^{35,37,38} y América³⁹, y su tamaño muestral osciló entre 18 y 880 enfermos (total = 3.564 pacientes). El criterio de exclusión más frecuente fue que en la mayoría de los artículos el objetivo no era estudiar el desarrollo de neuropatía (periférica/autonómica) como complicación microvascular en los pacientes con SAHS y DM.

Resultados de los estudios incluidos

En la tabla 2 se describen las características de los estudios incluidos (año de publicación, país en el que se llevó a cabo, diseño del estudio, número de pacientes, tipo de DM, período de reclutamiento, tipo de ND y su método diagnóstico, método de estudio del SAHS y puntuación otorgada a cada estudio en la escala de calidad construida).

En la tabla 3 se comparan las características más relevantes de los 12 estudios incluidos, entre los pacientes con SAHS y no SAHS, especificando las diferentes frecuencias de ND. Solo 3 estudios consideraron pacientes con DM tipo 1 en exclusividad. Los estudios incluidos fueron 10 transversales y 2 de casos y controles, y se llevaron a cabo en pacientes diabéticos tipo 2³³⁻³⁸, tipo 1³⁹⁻⁴¹, o ambos⁴²⁻⁴⁴ que, posteriormente, en la mayoría de los estudios, se agrupaban según tuvieran un trastorno respiratorio del sueño asociado o no. En algunos casos, la inclusión de pacientes se hizo a partir de enfermos diabéticos hospitalizados por mal control glucémico^{33,35,37,43}, mientras que en otros se seleccionaban desde la consulta externa de Endocrinología^{34,36,38,40,41,44,45}, o de la unidad del sueño⁴². La prevalencia global de SAHS en los sujetos incluidos en esta revisión sistemática fue del 43,7% (1.559/3.564).

Los estudios son heterogéneos en el sentido de que algunos dividen a los pacientes con SAHS en grupos de gravedad (sin comparar directamente todos los SAHS frente a los no SAHS)³³ y otros valoran la neuropatía autonómica cardíaca³⁵, las diferencias entre sexos en pacientes con SAHS³⁶, o si la relación entre SAHS y las complicaciones crónicas de la DM puede estar condicionada por la presencia de hipertensión arterial³⁸. Solamente un estudio valora la raza de los enfermos y muestra que en los que presentan SAHS el porcentaje de caucásicos es significativamente mayor que en los no SAHS (64 vs. 39%, $p < 0,001$)³⁴. Los estudios de casos y controles son también distintos entre sí. En uno, los casos son pacientes con DM tipo 1 y los controles son jóvenes sanos no obesos³⁹; en el de Bottini et al.⁴³, los casos son enfermos obesos con DM tipo 1 y 2 y los controles son obesos sin DM.

En 4 estudios, el porcentaje de ND en los pacientes con SAHS fue significativamente mayor que en los no SAHS^{34,40,41,43} (tabla 3). En el de Tahrani et al.³⁴, tras el ajuste por factores de confusión, el SAHS se mantuvo independientemente asociado con la presencia de ND (OR 2,82 [IC95%: 1,44-5,52]; $p = 0,003$). En otros 5 estudios, el porcentaje de ND en los pacientes con SAHS fue mayor, pero sin llegar a alcanzar la significación estadística^{33,35,36,39,44}. Por el contrario, en un estudio, el porcentaje de ND era más alto en los pacientes sin SAHS, también sin diferencias significativas⁴². Hermans et al.³⁶ valoran fundamentalmente las diferencias de sexo (hombres frente a mujeres) y los análisis estadísticos de SAHS frente a no SAHS se realizaron entre sexos. Sin embargo, si especifican que la ND fue más frecuente en los SAHS que en los no SAHS, aunque sin significación estadística (41/129 [32%] frente a 175/686 [25,5%], respectivamente; $p = 0,139$). En otro estudio, el porcentaje de ND en los distintos tipos de gravedad del SAHS (leve, moderado y grave) fue mayor que en los no SAHS, aunque sin diferencias significativas. Sin embargo, no agruparon a todos los pacientes con SAHS para compararlos con los no SAHS³³. Por último, 2 estudios no aportaron ese dato^{37,38}, aunque introducen aspectos relevantes. En el de Zhang et al.³⁷ el 42% de los pacientes de la muestra (359/850) tenían ND, pero no se llevaron a cabo comparaciones entre enfermos con/sin SAHS. Su conclusión es que la asociación entre SAHS y las complicaciones microvasculares de la DM se reflejaron más sensiblemente con los parámetros que medían hipoxemia (es decir, con la desaturación nocturna), que con el índice apnea-hipopnea. Siwasaranond et al.³⁸ observaron que 30 enfermos (23,3%) presentaron una ND pero no especifican si tenían SAHS o no. Los pacientes con un SAHS moderado/grave tenían 3 veces más probabilidades de tener complicaciones relacionadas con la DM, aunque esta relación parece estar mediada por la presencia de hipertensión, y recomiendan que se lleven a cabo más estudios que valoren si el tratamiento del SAHS puede retrasar o reducir las complicaciones relacionadas con la DM.

Otras diferencias fueron que algunos estudios mostraron, en los pacientes con SAHS, un mayor IMC^{33-35,41}, un mayor porcentaje de hombres^{33,34,36,41} y un mayor tiempo de evolución de la DM^{34,40,41}. Por último, mientras en algún estudio existían valores más elevados de hemoglobina glucosilada y escala de somnolencia de Epworth en los enfermos con SAHS³⁴, en otros no se encontraron^{33,35,40,41}.

Calidad de los estudios incluidos

Las puntuaciones en la escala de calidad de los estudios incluidos oscilaron entre 2 y 7 puntos (tabla 2), siendo los estudios de Zhang et al.³⁷ y Manin et al.⁴⁰ los que obtuvieron mayor puntuación (7 cada uno).

Cómo citar este artículo: Abelleira R, et al. Impacto del síndrome de apnea-hipopnea del sueño en la neuropatía diabética. Revisión sistemática. Med Clin (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.060>

Descargado para Anonymous User (n/a) en Xunta de Galicia Consellería de Sanidade de ClinicalKey.es por Elsevier en agosto 25, 2020.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2020. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 2
Características de los estudios incluidos

Autores	Año	País	Diseño estudio	n	Centros	Tipo DM	Período reclutamiento (meses)	Tiempo DM ^a (años)	Método estudio ND	Tipo ND	Método estudio SAHS	Puntuación
Laaban et al. ³³	2009	Francia	Transversal	303	1	Tipo 2	6	14,5	No especificado	Periférica	Nivel III	5
Tahrani et al. ³⁴	2012	Reino Unido	Transversal	234	2	Tipo 2	NE	10	MNSI	Periférica	Nivel III	4
Nomura et al. ³⁵	2013	Japón	Transversal	261	1	Tipo 2	24	NE	Periférica: No MNSI Autonómica: análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco, neuropatía autonómica cardíaca	Periférica Autonómica	Nivel III	3
Hermans et al. ³⁶	2014	Bélgica	Transversal	815	1	Tipo 2	NE	15,5	No MNSI. Confirmado por EMG miembros inferiores	Periférica	Nivel I	5
Zhang et al. ³⁷	2016	China	Transversal	880	12	Tipo 2	6	7,6	No MNSI	Periférica	Nivel III	7
Siwasaranond et al. ³⁸	2018	Tailandia	Transversal	131	3	Tipo 2	NE	10,3	No MNSI	Periférica	Nivel III	5
Janovsky et al. ³⁹	2014	Brasil	Casos- controles	20	1	Tipo 1	NE	15,7	Análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco ^b y presión arterial sistólica ^c	Autonómica	Nivel I	2
Manin et al. ⁴⁰	2015	Francia	Transversal	67	2	Tipo 1	12	29	Periférica: No MNSI Autonómica: hipotensión ortostática ^d y/o gastroparesias ^e	Periférica Autonómica	Nivel I (54) Nivel III (13)	7
Banghøj et al. ⁴¹	2017	Dinamarca	Transversal	199	1	Tipo 1	15	24	Periférica: No MNSI Autonómica: análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco ^b	Periférica Autonómica	Nivel III	5
Keller et al. ⁴²	2007	Alemania	Transversal	80	2	Tipo 1 y 2	NE	NE	Análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco ^b y presión arterial sistólica ^c	Autonómica	Nivel I	3
Bottini et al. ⁴³	2008	Italia	Casos- controles	18	1	Tipo 1 y 2	NE	NE	Análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco ^b , y cambios en presión arterial sistólica y diastólica ^f	Autonómica	Nivel III	2
Schober et al. ⁴⁴	2011	Alemania	Transversal	556	15	Tipo 1 y 2	13	12,6	NE	NE	Nivel IV	6

DM: diabetes mellitus; EMG, electromiografía; MNSI: Michigan Neuropathy Screening Instrument; ND: neuropatía diabética; NE: no especificado; SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

^a Tiempo diagnóstico medio de DM de la muestra.^b Cambio postural, respiración profunda, maniobra Valsalva.^c Caida postural de presión arterial sistólica.^d Disminución de la presión arterial sistólica ≥ 20 mmHg o de la presión arterial diastólica ≥ 10 mmHg, tras pasar de posición supina a bipedestación.^e Retardación de la digestión por lesión neuronal con aparición de náuseas, vómitos o plenitud gástrica.^f Cambio postural y respiración profunda.^g Caida postural de presión arterial sistólica y aumento de presión arterial diastólica con agarre sostenido.Cómo citar este artículo: Abelleira R, et al. Impacto del síndrome de apnea-hipopnea del sueño en la neuropatía diabética. Revisión sistemática. Med Clin (Barc). 2020; <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.060>

Descargado para Anonymous User (174) en Xunta de Galicia Consellería de Sanidade de ClinicalKey.es por Elsevier en agosto 25, 2020. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2020. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 3
Características clinicodemográficas de los pacientes incluidos en los estudios seleccionados, comparando la población SAHS con la no SAHS

	N	Hombres (%)	Edad media (años)	IMC (kg/m ²)	Tiempo medio evolución DM (años)	HbA1c (%)	ESE	ND (%)
Laaban, et al ³³	SAHS 191 No SAHS 112	55 ^a 40	60±11 ^a 60±12	31,1±4,9 ^c 62±13 ^c	16±9 ^b 14±11 ^b	9,2 ^a 9,1 ^b	9,3 ^c 7,4±4,9 ^a	46 ^a 45 ^b
Tahrani, et al ³⁴	SAHS 151 No SAHS 83	<0,01 41	NS 54,7	<0,01 58,5	NS 30,2	NS 8,3	NS 7,7	NS 27
Nomura, et al ³⁵	SAHS 64 No SAHS 197	<0,001 61,4	62,4 62,7	62,9 24,4	0,02 24,4	0,05 9	0,003 NS	<0,001 55,6
Hermans, et al ³⁶	SAHS 129 No SAHS 686	77,5 64,3	NS 64,3	NS 64,3	NS 64,3	NS 64,3	NS 64,3	NS 64,3
Zhang, et al ³⁷	SAHS 528 No SAHS 352	NE NE	NE NE	NE NE	NE NE	NE NE	NE NE	NE NE
Siwasaranond, et al ³⁸	SAHS 99 No SAHS 32	NE NE	NE NE	NE NE	NE NE	NE NE	NE NE	NE NE
Janovsky, et al ³⁹	SAHS 9 No SAHS 11	NE NE	NE NE	NE NE	NE NE	NE NE	NE NE	NE NE
Manin, et al ⁴⁰	SAHS 31 No SAHS 36	68 53	56 53	26,6 25	34 25	7,7 7,4	5 5	66,6 27,3
Banghoej, et al ⁴¹	SAHS 92 No SAHS 107	NS 60	NS 46	NS 24,4	0,01 20	NS 7,7	NS NE	NS 23,4
Keller, et al ⁴²	SAHS 45 No SAHS 35	0,015 NE	<0,001 NE	<0,001 NE	<0,001 NE	NS NE	NE NE	<0,02 28,9
Bottini, et al ⁴³	SAHS 12 No SAHS 6	100 66,3	58 56	35 66,3	13 NE	NE NE	NE NE	NS 66,6
Schober, et al ⁴⁴	SAHS 204 No SAHS 348	NE NE	NE NE	31,9 NE	9,3 NE	NE NE	NE NE	0,007 37,5
	P	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NS

DM: diabetes mellitus; ESE: escala de somnolencia de Epworth; HbA1c%: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal. ND: neuropatía diabética; NE: no especificado; NS: no significativa; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

^a entre SAHS leve (IAH 5-15) y no SAHS.

^b entre SAHS moderado (IAH 16-29) y no SAHS.

^c entre SAHS grave (IAH ≥ 30) y no SAHS.

Cómo citar este artículo: Abelleira R, et al. Impacto del síndrome de apnea-hipopnea del sueño en la neuropatía diabética. Revisión sistemática. Med Clin (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.060>

Descargado para Anonymous User (n/a) en Xunta de Galicia Consellería de Sanidade de ClinicalKey.es por Elsevier en agosto 25, 2020. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2020. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

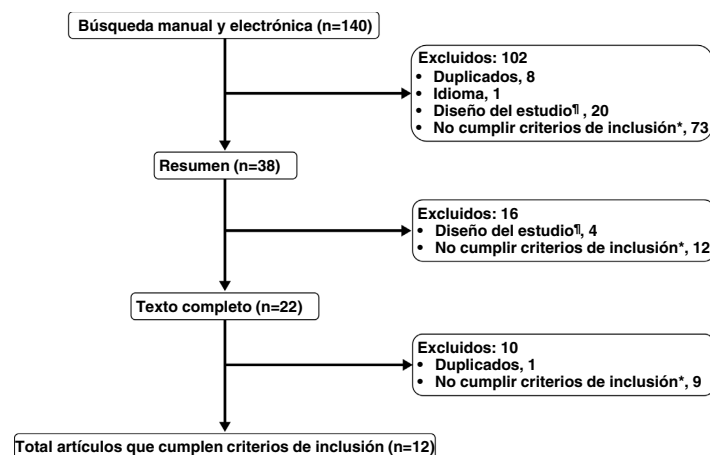


Figura 1. Diagrama de flujo Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) de la literatura revisada.

*Diseño del estudio, artículos publicados en formato de abstracts de congresos, editoriales, casos clínicos aislados, revisiones, metaanálisis o cartas al director.

*No cumplir criterios de inclusión, artículos cuyo objetivo no es el estudio de la relación del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y la diabetes con el desarrollo de neuropatía (periférica/autónoma) como complicación microvascular.

Discusión

Esta es la primera revisión sistemática que valora la asociación entre la DM y el SAHS en el riesgo de desarrollo de ND y los resultados indican que, de forma general, existe una mayor prevalencia de ND en los que presentan SAHS frente a la de enfermos sin SAHS. Si consideramos la alta prevalencia de estas 2 enfermedades, es llamativo el pequeño número de estudios publicados en la literatura médica centrados en la relación de esta asociación con la afectación microvascular, en comparación con lo publicado con otras complicaciones de igual entidad, como son la nefropatía y la retinopatía diabéticas.

Los estudios incluidos son, en su mayoría, transversales y solamente 2 lo son de casos y controles. Sin embargo, existe mucha heterogeneidad entre ellos, incluidos sus objetivos. Así, el rango de participantes es muy amplio (18-880); aunque la población de la mayoría de los estudios son pacientes con DM tipo 2³³⁻³⁸, en 3 se estudian los que presentan DM tipo 1³⁹⁻⁴¹ y en otros 3 se incluyen ambos tipos de DM⁴²⁻⁴⁴; unos valoran la neuropatía periférica y otros la autónoma cardíaca³⁵; un estudio divide a los pacientes con SAHS en subgrupos, en función de su gravedad (sin comparar directamente todos los SAHS frente a los no SAHS)³³; el objetivo principal de un estudio es valorar las diferencias entre sexos, tanto en los pacientes con SAHS como sin él³⁷ y, por último, otro estudia si la relación entre SAHS y las complicaciones crónicas de la DM puede estar condicionada por la presencia de hipertensión arterial³⁸. Además, las definiciones de SAHS y los métodos diagnósticos utilizados, para detectar tanto esta enfermedad como la ND, fueron muy dispares. Estos métodos tienen diferente sensibilidad y especificidad, por lo que no se puede descartar que algunos de los sujetos incluidos se hayan asignado incorrectamente tanto como SAHS como con ND.

En un metaanálisis, el SAHS se asocia con un mayor riesgo de DM tipo 2, indicando que los pacientes con DM tienen una mayor prevalencia de SAHS⁴⁵. Esto podría explicarse, al menos en parte, por la mayor obesidad de los enfermos con DM, pero se ha sugerido que otros mecanismos también podrían contribuir. Así, una DM mal controlada puede empeorar la apnea obstructiva y central del sueño al impactar negativamente en el control central de la respiración o en los reflejos neurales de los músculos de la vía aérea superior que facilitan la permeabilidad de las vías aéreas. Esta teoría se apoya en

los resultados de un estudio de 30 pacientes con DM tipo 2 hospitalizados para intensificación de su control glucémico. A los 5 días, la mejoría del perfil glucémico nocturno se acompañó de una reducción del 32% del índice de desaturación de oxígeno del 4%, sin que los enfermos experimentaran cambios en el peso corporal o en la circunferencia del cuello⁴⁶.

La presencia de ND también puede contribuir al desarrollo del SAHS⁴⁷. La neuropatía que causa la DM puede afectar a los nervios de los músculos de la vía aérea superior, lo que también ocasionaría una mayor colapsabilidad de la vía aérea⁴⁸. Además, la ND también podría influir en el desarrollo del SAHS⁴⁹ al causar daño sensitivo y motor. La neuropatía dolorosa y la nicturia pueden producir, per se, una mala higiene y calidad del sueño⁵⁰. En nuestra serie, la ND fue más frecuente en los pacientes con SAHS en 9 estudios^{33-36,39-41,43,44}, aunque solo en 4 de manera significativa (60 vs. 27%, $p < 0,001$ ³⁴; 64,5 vs. 36%, $p = 0,03$ ⁴⁰; 37 vs. 23,4%, $p < 0,02$ ⁴¹ y 66 vs. 0%, $p = 0,007$ ⁴³). En 3 de estos estudios, el tiempo medio de evolución de la DM en los pacientes con SAHS fue significativamente mayor que en los que no presentaban SAHS^{34,40,41}. Como la ND es una complicación grave de la diabetes de larga duración, a medida que aumenta el número de enfermos con ND, es probable que también lo haga el número de pacientes que desarrollen SAHS. En el otro estudio con mayor frecuencia de ND en los pacientes con SAHS, no se aportó este dato⁴³.

Se ha visto que por cada 10 años de edad el riesgo de SAHS en la población general aumenta en 1,24 veces⁵¹. Un metaanálisis reciente ha puesto de manifiesto que los pacientes con ND tenían una prevalencia de SAHS casi 2 veces mayor que los diabéticos sin neuropatía⁵². Esto supondría que las personas con ND podrían desarrollar SAHS 30 años antes que las personas sin ND. Sin embargo, en un metaanálisis posterior, aunque también detecta que los pacientes con SAHS tienen significativamente más ND que los enfermos sin SAHS, esto solamente sucede en la DM tipo 1 (OR = 1,84, IC95%: 1,18-2,87), pero no en pacientes con DM tipo 2, ni en los estudios que incluyen ambos tipos de diabetes⁵³. En nuestra revisión se encontró asociación para todos los tipos de DM (1^{40,41}, 2³⁴ y ambos⁴³).

En la otra dirección, el SAHS puede favorecer el desarrollo de DM ya que la presencia de hipoxemia intermitente, hipercapnia, aumento del estrés oxidativo, microdespertares, inflamación y fragmentación del sueño podría producir un incremento de la

resistencia a la insulina y a la aparición de DM^{54,55}, con el consiguiente desarrollo de complicaciones macro- y microvasculares, entre las que se encuentra la neuropatía¹¹. Además, también se ha descrito el impacto negativo del SAHS en el control de la glucemia en los pacientes con DM^{56,57}.

Esta revisión tiene algunas fortalezas. En primer lugar, es una revisión sistemática por lo que la probabilidad de no incluir información relevante es muy pequeña, debido a la exhaustividad de la estrategia de búsqueda. Además, se evaluó la misma información en cada uno de los estudios incluidos y los resultados los evaluaron 2 autores por separado. En segundo lugar, se diseñó una escala de calidad para evaluar de una manera objetiva los estudios incluidos. El puntaje promedio fue de 4,5 (rango 2-7). La validez externa de la revisión fue aceptable, ya que los estudios incluyeron poblaciones de áreas geográficas diferentes. Por último, el número de pacientes incluidos (3.564, 1.599 con SAHS) fue elevado. Se decidió excluir 2 metaanálisis^{52,53}. Uno, porque solo incluía 5 estudios, 3 de los cuales ya formaban parte de la búsqueda y los otros 2 estudios habían sido publicados antes de 2000 y en un idioma diferente a los de inclusión⁵²; el otro, porque de los 11 estudios que incluía, 4 ya formaban parte de la búsqueda y los otros 7 no cumplían los criterios de inclusión⁵³.

Esta revisión sistemática tiene algunas limitaciones. En primer lugar, este tipo de revisiones no permite acceder a datos individuales, por lo que no es factible ajustar por los posibles factores de confusión que asocian la ND y el SAHS. Además, en algunos estudios no se excluyeron los pacientes con otras enfermedades (insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc.)^{36,40-44}, que de alguna forma también pueden actuar de factores confusores e influir así en los resultados de la posible asociación entre ND y SAHS. En segundo lugar, este tipo de estudios no permite diferenciar la direccionalidad de la posible asociación (la ND de los pacientes diabéticos puede causar SAHS o los enfermos con SAHS desarrollan DM y posteriormente ND). La información aportada es heterogénea, por lo que algunos estudios no proporcionan toda la información requerida, lo que hace difícil la correcta interpretación de los resultados. Por último, algunos estudios no explican la forma de inclusión de los participantes (seleccionados o al azar)^{36,38,39,41-43}.

En resumen, los resultados observados indican una relación entre DM y SAHS en la aparición de ND. Serán necesarios nuevos estudios de amplio tamaño muestral, que sean homogéneos, tanto en la definición como en los métodos diagnósticos de SAHS y ND, y con un diseño prospectivo en el que idealmente una gran población de diabéticos con y sin SAHS debería ser seguida en el tiempo para valorar la incidencia diferencial de ND y clarificar estos aspectos.

Autoría

Romina Abelleira. Concepción y diseño del estudio. Autora. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Carlos Zamarrón. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Alberto Ruano. Concepción y diseño del estudio. Autor. Análisis e interpretación del estudio. Estudio estadístico. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Tamara Lourido. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Nuria Rodríguez-Núñez. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Francisco J. González-Barcala. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

María Elena Toubes. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

José M. Álvarez-Dobaño. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Jorge Ricoy. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Luis Valdés. Concepción y diseño del estudio. Autor. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Financiación

Los autores declaramos no haber recibido financiación externa para la publicación de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22:667-89.
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. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:143-56.
3. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15015.
4. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:136-43.
5. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea: Pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:185-92.
6. Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177:1006-14.
7. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andrieu D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: The HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:310-8.
8. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70-81.
9. Figuerola-Pino D, Reynals de Blas E, Vidal-Puig A, Aschner-Montoya P. Diabetes mellitus. En: Farreras & Rozman, editor. *Medicina Interna*. 18.ª ed Barcelona: Elsevier; 2016. p. 1824-62.
10. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 for the IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103:137-49.
11. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea and diabetes. *Chest*. 2017;152:1070-86.
12. Bonsignore MR, Baiaumont P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: A dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med*. 2019;14:8.
13. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, Ballester E, Terán-Santos J, Aguirregomezcorra JL, et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341, c5991.
14. 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.
15. Campos-Rodriguez F, Navarro-Soriano C, Reyes-Núñez N, Torres G, Caballero-Eraso C, Lloberes P, et al. Good long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *J Sleep Res*. 2019;28:e12805.
16. 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.
17. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic

Cómo citar este artículo: Abelleira R, et al. Impacto del síndrome de apnea-hipopnea del sueño en la neuropatía diabética. Revisión sistemática. *Med Clin (Barc)*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.060>

Descargado para Anonymous User (n/a) en Xunta de Galicia. Consultoría de Sanidade de ClinicalKey.es por Elsevier en agosto 25, 2020. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2020. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

- function. Effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation*. 2005;112:375–83.
18. Alonso-Fernández A, de la Peña M, Romero D, Piérola J, Carrera M, Barceló A, et al. Association between obstructive sleep apnea and pulmonary embolism. *May Clin Proc*. 2013;88:579–87.
 19. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa F, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: A 5-year follow up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:36–41.
 20. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farré R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: Results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:190–4.
 21. Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Martínez M, Durán-Cantolla J, Peña Mde L, Masdeu MJ, et al. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:99–105.
 22. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Durán-Cantolla J, de la Peña M, Masdeu MJ, González M, et al. Obstructive sleep apnea is associated with cancer mortality in younger patients. *Sleep Med*. 2014;15:742–8.
 23. Campos-Rodríguez F, Cruz-Medina A, Selma MJ, Rodríguez-de-la-Borbolla-Artacho M, Sánchez-Vega A, Ripoll-Orts F, et al. Association between sleep-disordered breathing and breast cancer aggressiveness. *PLoS One*. 2018;13:e0207591.
 24. Barbé F, Pericás J, Muñoz A, Findley L, Antó JM, Agustí AG. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:18–22.
 25. Stradling J. Driving and obstructive sleep apnea. *Thorax*. 2008;63:481–3.
 26. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care*. 2017;40:1–42.
 27. Martínez-Cerón E, Casitas-Mateos R, García-Río F. Sleep apnea-hypopnea syndrome and type 2 diabetes. A reciprocal relationship? *Arch Bronconeumol*. 2015;51:128–39.
 28. Mok Y, Tan CW, Wong HS, How CH, Alvin-Tan KL, Hsu PP. Obstructive sleep apnoea and Type 2 diabetes mellitus: Are they connected? *Singapore Med J*. 2017;58:179–83.
 29. Bottini P, Dottorini ML, Cristina Cordoní M, Casucci G, Tantucci C. Sleep-disordered breathing in nonobese diabetic subjects with autonomic neuropathy. *Eur Respir J*. 2003;22:654–60.
 30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, for the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
 31. Van Es N, Le Gal G, Otten HM, Robin P, Piccoli A, Lecumberri R, et al. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism. A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*. 2017;167:410–7.
 32. González-Martínez M, Martínez-Martínez MA, Puertas-Cuesta FJ, Montserrat-Canal JM. Métodos para la evaluación clínica de los trastornos del sueño. En: Montserrat-Canal JM, Puertas-Cuesta FJ, editores. *Patología básica del sueño*. 1.ª ed Barcelona: Elsevier; 2015. p. 47–81.
 33. Laaban JP, 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*. 2019;35:372–7.
 34. Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, Begum S, Dubb K, Mughal S, et al. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy. A novel association in patients with type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:434–41.
 35. Nomura K, Ikeda H, Mori K, Hamamoto Y, Honjo S, Kawasaki Y, et al. Less variation of R-R interval of electrocardiogram in nonobese type 2 diabetes with nocturnal intermittent hypoxia. *Endocr J*. 2013;60:225–30.
 36. Hermans MP, Mahadeb YP, Katchunga P, Cikomola Cirhuza J, Ahn SA, Rousseau MF. Novel sexual dimorphisms of sleep apnea syndrome in diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2014;8:36–44.
 37. Zhang R, Zhang P, Zhao F, Han X, Ji L. Association of diabetic microvascular complications and parameters of obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18:415–20.
 38. Siwasaranond N, Nimitphong H, Manodpitpong A, Saetung S, Chirakalwasan N, Thakkestian A, et al. The relationship between diabetes-related complications and obstructive sleep apnea in type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2018;2018:9269170.
 39. Janovsky CC, Rolim LC, de Sá JR, Poyares D, Tufik S, Silva AB, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to sleep apnea in young and lean type 1 diabetes mellitus patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:119.
 40. Manin G, Pons A, Baltzinger P, Moreau F, Lamandi C, Wilhelm JM, et al. Obstructive sleep apnoea in people with type 1 diabetes: Prevalence and association with micro- and macrovascular complications. *Diabet Med*. 2015;32:90–6.
 41. Banghøj AM, Nerild HH, Kristensen PL, Pedersen-Bjergaard U, Fleischer J, Kryger Jensen AE, et al. Obstructive sleep apnoea is frequent in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017;31:156–61.
 42. Keller T, Hader C, de Zeeuw J, Rasche K. Obstructive Sleep apnea syndrome: The effect of diabetes and autonomic neuropathy. *J Physiol Pharmacol*. 2017;58:313–8.
 43. Bottini P, Redolfi S, Dottorini ML, Tantucci C. Autonomic neuropathy increases the risk of obstructive sleep apnea in obese diabetics. *Respiration*. 2008;75:265–71.
 44. Schober AK, Neurath MF, Harsch IA. Prevalence of sleep apnoea in diabetic patients. *Clin Respir J*. 2011;5:165–72.
 45. Wang X, Bi Y, Zhang Q, Pan F. Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Respirology*. 2013;18:1406.
 46. Lecube A, Ciudin A, Sampol G, Valladares S, Hernández C, Simó R. Effect of glycaemic control on nocturnal arterial oxygen saturation: A case-control study in type 2 diabetic patients. *J Diabetes*. 2015;7:133–8.
 47. Lee KO, Nam JS, Ahn CW, Hong JM, Kim SM, Sunwoo IN, et al. Insulin resistance is independently associated with peripheral and autonomic neuropathy in Korean type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol*. 2012;49:97–103.
 48. Munschauer FE, Loh L, Bannister R, Newsom-Davis J. Abnormal respiration and sudden death during sleep in multiple system atrophy with autonomic failure. *Neurology*. 1990;40:677–9.
 49. Lévy P, Péping JL, Dematteis M. Pharyngeal neuropathy in obstructive sleep apnea: Where are we going? *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:241–3.
 50. Rosenfeld V. Sleep dysfunction, diabetes, and pain: A troublesome triad. *J Fam Pract*. 2014;63:S18–24.
 51. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep disordered breathing in community-dwelling adults: The sleep heart health study. *Arch Intern Med*. 2002;162:893–900.
 52. Fujihara K, Kodama S, Horikawa C, Yoshizawa S, Sugawara A, Hidrasawa R, et al. The relationship between diabetic neuropathy and sleep apnea syndrome: A meta-analysis. *Sleep Disord*. 2013;2013:150371.
 53. Gu X, Luo X, Wang X, Tang J, Yang W, Cai C, et al. The correlation between obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: A meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2018;12:460–6.
 54. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2004;27:123–8.
 55. Shen H, Zhao J, Liu Y, Sun G. Interactions between and shared molecular mechanisms of diabetic peripheral neuropathy and obstructive sleep apnea in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res*. 2018;2018:3458615.
 56. Aronson 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.
 57. Pallayova M, Banerjee D, Taheri S. Novel insights into metabolic sequelae of obstructive sleep apnoea: A link between hypoxic stress and chronic diabetes complications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104:197–205.

2. Diabetes y apnea obstructiva del sueño. Un estudio de casos y controles

Año publicación: 2024

Autores y filiación en orden: Romina Abelleira¹, Carlos Zamarrón², Vanessa Riveiro², Ana Casal², María E Toubes², Carlos Rábade², Jorge Ricoy², Adriana Lama², Nuria Rodríguez-Núñez², Lucía Ferreiro³, Luis Valdés⁴

¹ Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España. Correo electrónico: abelleiraparis@hotmail.com.

² Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España.

³ Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España; Grupo Interdisciplinar de Investigación en Neumología, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, A Coruña, España.

⁴ Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España; Grupo Interdisciplinar de Investigación en Neumología, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, A Coruña, España; Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España.

Referencia completa de la publicación: Abelleira R, Zamarrón C, Riveiro V, Casal A, Toubes ME, Rábade C, Ricoy J, Lama A, Rodríguez-Núñez N, Ferreiro L, Valdés L. Diabetes y apnea obstructiva del sueño. Un estudio de casos y controles. Med Clin (Barc). 2024; 162:49-55

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.07.031>

Enlace: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-linkresolver-diabetes-apnea-obstructiva-del-sueno--S0025775323005225>

Editorial: Elsevier

Revista: Medicina Clínica

Factor de impacto en la última actualización del *ranking* (2022) y a la espera de su valoración en el año de publicación: 3,9

CITESCORE en la última actualización del *ranking* (2022) y a la espera de su valoración en el año de publicación: 2,4

SJR (*SCImago Journal Rank*) en la última actualización del *ranking* (2022) y a la espera de su valoración en el año de publicación: 0,347

SNIP (*Source-Normalized Impact per Paper*) en la última actualización del *ranking* (2022) y a la espera de su valoración en el año de publicación: 0,526

Contribuciones de la doctoranda a la publicación: La doctoranda participó en la concepción y en el diseño del estudio. Autora principal con recogida de los datos con su análisis e interpretación. Revisión crítica del artículo y su aprobación final

Autorización de la revista/editorial para el uso de la publicación en la tesis doctoral: se encuentra reflejada en el anexo 4



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original

Diabetes y apnea obstructiva del sueño. Un estudio de casos y controles

Romina Abelleira^{a,*}, Carlos Zamarrón^a, Vanessa Riveiro^a, Ana Casal^a, María E. Toubes^a, Carlos Rábade^a, Jorge Ricoy^a, Adriana Lama^a, Nuria Rodríguez-Núñez^a, Lucía Ferreiro^{a,b} y Luis Valdés^{a,b,c}

^a Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^b Grupo Interdisciplinar de Investigación en Neumología, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, A Coruña, España

^c Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de junio de 2023

Aceptado el 29 de julio de 2023

On-line el xxx

Palabras clave:

Apnea obstructiva del sueño

Diabetes mellitus tipo 2

Prediabetes

R E S U M E N

Introducción: La apnea obstructiva del sueño (AOS) y la diabetes mellitus (DM) son enfermedades muy prevalentes frecuentemente asociadas. Su coexistencia se asocia de forma independiente con un aumento de la prevalencia de comorbilidades cardiovasculares. Al existir un infradiagnóstico de esta asociación, es necesario optimizar la sospecha clínica mediante el estudio de predictores independientes de DM o de prediabetes (preDM) en pacientes con AOS.

Método: Estudio de casos y controles, seleccionados de manera aleatoria simple y emparejados por sexo, índice de masa corporal (IMC) y edad, que pretende estudiar la asociación de la AOS con la DM y la preDM e identificar factores predictores independientes para ambas enfermedades, en las personas con AOS.

Resultados: Incluimos 208 casos con AOS y 208 controles, sin AOS. En los primeros, el 18,8% tenían DM, por solo el 10,1% en los segundos ($p = 0,00$). La prevalencia de preDM fue del 41,8% vs el 10,6%, respectivamente ($p = 0,00$). Ciento veinticuatro casos (59,6%) refirieron excesiva somnolencia diurna (ESD) (escala Epworth, $10,5 \pm 3,1$) vs el 24,5% del grupo control (escala Epworth, $6,6 \pm 2,9$). El índice de apnea-hipopnea (IAH) y los índices de desaturación de O_2 (IDO, CT90 y CT80) fueron significativamente mayores en el grupo de casos. El riesgo de presentar DM se relacionó con la edad, la hipoxemia nocturna y la ESD. El riesgo de presentar preDM, con el IMC y con el IAH.

Conclusiones: La AOS se asocia a la DM y a la preDM. La edad, la hipoxemia nocturna y la ESD son predictores de DM. El IMC y el IAH lo son de la preDM.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Diabetes and obstructive sleep apnoea: A case-control study

A B S T R A C T

Introduction: Obstructive sleep apnoea (OSA) and diabetes mellitus (DM) are very prevalent diseases frequently associated. Their coexistence is independently associated with an increased prevalence of cardiovascular comorbidities. As this association is underdiagnosed, it is necessary to optimise clinical suspicion by studying independent predictors of DM or prediabetes (preDM) in patients with OSA.

Method: A simple randomised case-control study, matched for sex, body mass index (BMI) and age, aimed to study the association of OSA with DM and preDM and to identify independent predictors for both diseases in people with OSA.

Keywords:

Obstructive sleep apnoea

Type 2 diabetes

Prediabetes

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abelleiraparis@hotmail.com (R. Abelleira).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.07.031>

0025-7753/© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: R. Abelleira, C. Zamarrón, V. Riveiro et al., Diabetes y apnea obstructiva del sueño. Un estudio de casos y controles, Med Clin (Barc), <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.07.031>

Results: We included 208 cases with OSA and 208 controls without OSA. In the former, 18.8% had DM compared to only 10.1% in the latter ($P=.00$). Prevalence of preDM was 41.8% vs. 10.6%, respectively ($P=.00$). One hundred and twenty-four cases (59.6%) reported excessive daytime sleepiness (EDS) (Epworth scale, 10.5 ± 3.1) vs. 24.5% of the control group (Epworth scale, 6.6 ± 2.9). Apnoea-hypopnoea index (AHI) and O_2 desaturation indices (IDO, CT90 and CT80) were significantly higher in the case group. The risk of MD was related to age, nocturnal hypoxaemia and EDS. The risk of pre-MD was related to BMI and AHI.

Conclusions: OSA is associated with DM and preDM. Age, nocturnal hypoxaemia and EDS are predictors of DM. BMI and AHI are predictors of pre-MD.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno caracterizado por episodios de oclusión total o parcial de la vía aérea superior, que cursa con hipoxemia, microdespertares y fragmentación del sueño¹. Es una enfermedad con una prevalencia entre el 6 y el 17% asociada a la edad, al género masculino y a la obesidad², así como a un incremento de la morbilidad cardiovascular³.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM) es la enfermedad metabólica crónica más frecuente. En España su prevalencia es del 13,8% de la población adulta, siendo su principal factor de riesgo la obesidad⁴.

Diversos autores han puesto de manifiesto la asociación de la AOS y la DM^{5,6}, hecho no sorprendente, considerando que las dos condiciones comparten factores de riesgo comunes, como la obesidad. Los estudios sugieren una relación bidireccional entre ambas, por lo que la propia DM también podría incrementar el riesgo de AOS⁶. Por eso, los pacientes diabéticos con síntomas que sugieran AOS deben derivarse a un especialista del sueño para una evaluación adicional⁷.

La alta prevalencia de AOS en la población con DM (entre el 36-66%^{8,9} y el 44-78% en la prediabetes [preDM])^{10,11} confirma esta fuerte asociación. Asimismo, la prevalencia de DM entre pacientes con AOS es muy superior a la observada en la población general (entre el 26 y el 30%)^{12,13}. La prevalencia de preDM en la AOS se eleva al 44%¹⁰. La coexistencia basal de AOS y DM se asocia de forma independiente con un aumento de la prevalencia de comorbilidades cardiometabólicas y a una mayor incidencia de morbilidad cardiovascular¹⁴, por lo que es de suma importancia el diagnóstico de AOS en pacientes con DM, con el fin de mejorar la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares en estos pacientes. Diferentes estudios muestran un infradiagnóstico de la asociación de AOS y DM^{10,15}, por lo que se hace obligatorio encontrar predictores independientes de DM o de preDM en pacientes con AOS, controlando factores de confusión como el peso, la edad o el género, que se asocian a ambas enfermedades.

Desde hace años conocemos que existe relación entre la AOS y la DM en pacientes con excesiva somnolencia diurna (ESD)^{16,17}, lo que sugiere que debería investigarse el impacto de la AOS en la DM en los pacientes somnolientos, ya que se ha demostrado que la ESD es un importante pronosticador independiente de eventos cardíacos adversos en pacientes con AOS¹⁸. Nuestro objetivo es estudiar la asociación de la AOS con la DM y la preDM, controlando los factores confusores, e identificar los factores predictores independientes de la DM y de la preDM en los pacientes con AOS.

Metodología

Diseño

Se trata de un estudio de casos y controles. Se incluyeron personas remitidas por sospecha de AOS a la consulta del Hospital Clínico Universitario de Santiago a los que se les realizó una poligrafía respiratoria (PR) para confirmar/excluir esta enfermedad. El paciente con una PR positiva se consideró un caso mientras, que la presencia

de PR negativa se consideró control. Se excluyeron las personas con diabetes tipo 1, enfermedad respiratoria grave, enfermedad cardiovascular, renal o psiquiátrica grave.

Para el cálculo del tamaño muestral hemos considerado como proporción de datos expuestos un 26%¹². Para detectar una OR de 2, con un nivel de confianza 95% y una potencia del 80%, asumiendo un número igual de casos y controles, necesitamos una muestra mínima de 208 casos y 208 controles.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo (código de registro: 2019/219).

Entre marzo de 2011 y agosto de 2013 se realizaron 1.803 poligrafías respiratorias basales. Se eliminaron 82 por fallo técnico, 21 por enfermedad respiratoria grave, 19 por enfermedad cardiovascular grave, 5 por enfermedad psiquiátrica grave y 4 por enfermedad renal grave. El siguiente paso fue analizar si estas eran compatibles con AOS (casos) o no AOS (controles), siendo 1.130 respectivamente positivas para AOS y 542 negativas para AOS. De cada grupo se seleccionaron 208 pacientes de manera aleatoria, teniendo en cuenta previamente el índice de masa corporal (IMC) ($\pm 2 \text{ kg/m}^2$), la edad (± 2 años) y el género, para evitar sesgos de confusión, dado que las tres variables pueden influir tanto en la prevalencia como en la incidencia de DM y de preDM.

Historia clínica y análisis bioquímico

Se registraron variables demográficas como la edad, el género e el IMC y los antecedentes personales, incluyendo la presencia de hipertensión arterial (HTA), el hábito tabáquico y el consumo de alcohol, la preDM y la DM. Asimismo, se registró la presencia de complicaciones asociadas a la DM, como son la neuropatía, la nefropatía o la retinopatía. La comorbilidad se valoró mediante el índice de Charlson, que consta de 19 elementos correspondientes a afecciones médicas, que se ponderan para proporcionar una puntuación total de la suma de las diferentes patologías. Se valoraron los síntomas obtenidos en la historia clínica, como el ronquido, las pausas respiratorias presenciadas, la cefalea matutina y la ESD. La ESD se valoró mediante el test de Epworth validado en español y se consideró patológico un valor superior a 10. Dado que muchos casos no aportan la información para completar esta prueba, también se valoró la ESD si el paciente presentaba somnolencia en situaciones donde se requiere alerta.

Se registraron variables analíticas como glucosa, urea, creatinina, hemoglobina glucosilada (HbA1c%), colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos y TSH (se eligieron los datos más cercanos a la fecha de realización de la poligrafía respiratoria).

Poligrafía respiratoria y variables asociadas

El registro se realizó mediante el sistema de poligrafía Embletta® con Software Embla® RemLogic™ que monitoriza el flujo nasal, la saturación de oxígeno (SaO_2), los movimientos torácicos, la actimetría, el sonido de ronquido y la posición. La apnea se definió como la interrupción del flujo de aire de al menos 10" y la hipopnea como una disminución del flujo de aire de al menos 10" combinada con

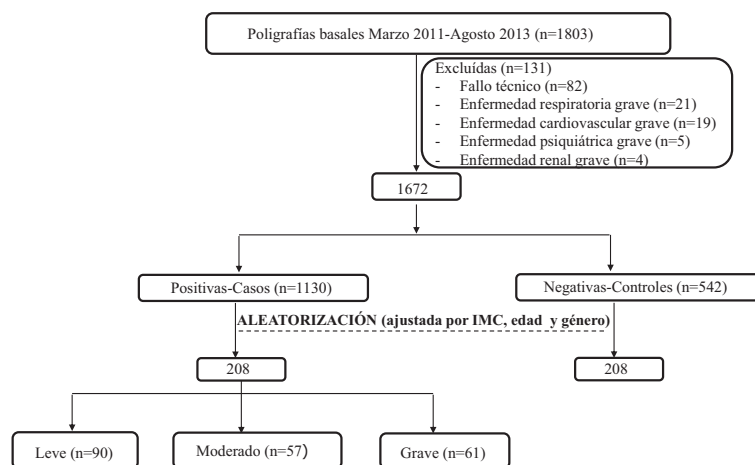


Figura 1. Algoritmo de selección de la muestra.

una desaturación $\geq 3\%$ en comparación con el valor inicial previo al evento durante el sueño. La frecuencia de eventos obstructivos se informó con el índice de apnea-hipopnea (IAH). Se consideró AOS la presencia de un IAH $\geq 15/h$, predominantemente obstructivas, o la presencia de un IAH $\geq 5/h$ acompañado de uno o más de los siguientes factores: ESD, sueño no reparador, cansancio excesivo y/o deterioro de la calidad de vida relacionada con el sueño, no justificables por otras causas¹⁹. Si en la PR el IAH era <5 , se consideró que la prueba era negativa. La gravedad de la AOS se expresó de acuerdo con el IAH: leve para valores entre 5 y 14, moderada entre 15 y 30, y grave, con valores mayores de 30. Además del IAH, se registró el número total de apneas obstructivas durante el registro (AO), centrales (AC), el número total de hipopneas, la SaO_2 media y mínima y el tiempo acumulado con SaO_2 por debajo del 90% (CT90) y del 80% (CT80).

Diabetes o prediabetes. Criterios diagnósticos

Se consideró diabetes a la presencia de unos niveles mayores de ≥ 126 mg/dl de glucosa en plasma en ayunas y/o $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5$, y preDM la presencia de unos niveles entre 100 y 125 mg/dl de glucosa en plasma en ayunas y/o $\text{HbA}_{1c} 5,7-6,4$ ²⁰.

Análisis estadístico

Los datos se presentan como media (DE) para variables distribuidas normalmente y mediana (rango) para distribuciones no normales. El IAH se analizó como datos categóricos basados en puntos de corte clínicamente predefinidos. Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba t de Student y la prueba U de Mann Whitney, según correspondiera. Los parámetros categóricos se compararon con una prueba de χ^2 .

Para el análisis de la somnolencia diurna, se consideró como variable continua, teniendo en cuenta la escala de Epworth, o como variable categórica, considerando la presencia de ESD, o no.

Para identificar variables asociadas con AOS se realizaron análisis de regresión logística binaria. Se consideró variable dependiente la presencia de DM (1 = ausente o 2 = presente) y las variables independientes fueron parámetros demográficos, clínicos y poligráficos. El mismo proceso se siguió con la preDM. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático IBM SPSS para Windows (versión 22.; SPSS, Chicago, IL, EE.UU.).

Resultados

En la figura 1 se muestra el algoritmo de selección de la muestra. Se excluyeron 131 casos al no cumplir los criterios de selección o por fallo técnico, ya sea por el tiempo de registro o por pérdida de señal de alguno de los canales.

Las características demográficas, los síntomas referidos y las comorbilidades se presentan en la tabla 1. No se encontraron diferencias entre los grupos con respecto a la edad, el género y el IMC. Como era de esperar, las personas del grupo de casos presentaron significativamente mayor porcentaje de ronquidos, pausas respiratorias, cefaleas matutinas, ESD, valores más elevados de la escala Epworth, mayor número de preDM y de DM, así como mayores valores de glucosa. Hay que destacar que la escala Epworth la completaron solamente 275 pacientes, de los que globalmente 123 (29,6%) presentaban valores por encima de 10 (92 casos [64%] y 31 controles [25%], siendo esta diferencia significativa).

Los datos de los estudios poligráficos respiratorios durante el sueño se muestran en la tabla 2. El IAH, el índice de desaturación de O_2/h (IDO), las apneas obstructivas (AO), las apneas centrales, las hipopneas, el CT90 y el CT80 tenían valores significativamente mayores en el grupo de estudio con respecto al grupo control.

Con respecto al nivel de gravedad de la AOS, 90 casos (43,3%) se consideraron leves; 57 (27,4%), moderados, y 61 (29,3%), graves. En la tabla 3 se relaciona el nivel de gravedad de la AOS con la prevalencia de DM y preDM, observándose una elevación del porcentaje de casos con DM o preDM a medida que aumenta el nivel de gravedad. Además, 29 pacientes con AOS grave eran hipertensos (47,5%), con respecto a 88 (24,8%) con AOS no grave, siendo esta diferencia significativa.

En la tabla 4 se describen las características demográficas, los síntomas respiratorios referidos durante el sueño y los datos de la poligrafía respiratoria nocturna de las personas con DM en la muestra global, en el grupo de casos y en el grupo control. En la muestra global, la edad y el IMC fueron significativamente mayores en el grupo con DM. Esta diferencia se mantiene en el grupo de casos y controles, aunque en el grupo de casos el IMC no alcanza significación estadística. No existen diferencias en ninguno de los grupos entre DM y no DM en el género. Tanto en el grupo global como en el grupo de casos los pacientes con DM presentaban más ESD. En el grupo global, de los 60 enfermos con DM, 35 (58,3%) tenían ESD y 140 (39,3%) la tenían en el grupo sin DM. En el grupo de casos, de los 39 enfermos con DM, 32 (82,1%) tenían ESD y 92 (54,4%) la tenían

Tabla 1

Características demográficas, síntomas referidos y comorbilidades de la muestra

Variable	AOS (n=208)	No AOS (n=208)	p
<i>Características demográficas</i>			
Edad (años)	48,1 ± 13,3	47,2 ± 12,9	p = 0,48
Género (varón/mujer)	133♂/75♀	122♂/86♀	p = 0,26
IMC (kg/m ²)	30,1 ± 5,8	30,2 ± 5,9	p = 0,84
<i>Síntomas</i>			
Ronquido (%)	202 (97,1%)	180 (86,5%)	p = 0,00
Pausas respiratorias (%)	192 (92,3%)	151 (72,6%)	p = 0,00
Cefalea matutina (%)	29 (13,9%)	12 (5,8%)	p = 0,00
Somnolencia diurna (%)	124 (59,6%)	51 (24,5%)	p = 0,03
Escala Epworth	10,5 ± 3,1	6,6 ± 2,9	p = 0,00
<i>Comorbilidades</i>			
Prediabetes (%)	87 (41,8%)	22 (10,6%)	p = 0,00
Diabetes mellitus (%)	39 (18,8%)	21 (10,1%)	p = 0,00
HTA (%)	63 (30,3%)	56 (26,9%)	p = 0,33
Tabaquismo (%)	73 (35,1%)	71 (34,1%)	p = 0,95
Enolismo (%)	31 (14,9%)	22 (10,6%)	p = 0,06
EPOC (%)	20 (9,6%)	19 (9,1%)	p = 0,42
Índice de Charlson	0,6 ± 1,3	0,6 ± 1,1	p = 0,93
<i>Características analíticas</i>			
Glucosa (mg/dl)	108,7 ± 33,5	97,1 ± 29,3	p = 0,00
Urea (mg/dl)	39,1 ± 11,5	38,3 ± 11,4	p = 0,48
Creatinina (mg/dl)	0,86 ± 0,21	0,867 ± 0,41	p = 0,82
HbA1c%	6,1 ± 1,01 (n=44)	5,9 ± 1,1 (n=54)	p = 0,63
Colesterol total (mg/dl)	207,1 ± 39,4	200,7 ± 43,4	p = 0,11
LDL (mg/dl)	132,6 ± 34,1 (n=154)	125,4 ± 36,1 (n=148)	p = 0,07
HDL (mg/dl)	50,7 ± 15,3 (n=154)	50,3 ± 18,72 (n=148)	p = 0,87
Triglicéridos (mg/dl)	136,0 ± 73,1	134,7 ± 79,8	p = 0,86
TSH (mUI/l)	2,4 ± 1,6 (n=153)	2,7 ± 1,6 (n=163)	p = 0,06

♂: hombre; ♀: mujer; Hb: hemoglobina; HbA1c%: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; HTA: hipertensión arterial; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

Tabla 2

Características de la poligrafía basal

Variable	AOS (n=208)	No AOS (n=208)	p
IAH	26,0 ± 22,0	2,6 ± 1,5	p = 0,00
IDO	21,2 ± 21,6	3,2 ± 2,8	p = 0,00
AO	111,4 ± 147,3	6,3 ± 7,5	p = 0,00
AC	2,9 ± 8,0	0,4 ± 0,9	p = 0,00
Hipopneas	74,7 ± 62,4	14,2 ± 13,5	p = 0,00
SaO ₂ media (%)	93,3 ± 2,7	94,1 ± 2,1	p = 0,00
SaO ₂ mínima (%)	80,8 ± 8,6	87,1 ± 5,0	p = 0,00
CT90 (%)	8,7 ± 18,6	4,9 ± 15,8	p = 0,02
CT80 (%)	1,2 ± 6,1	0,11 ± 0,9	p = 0,01

AO: apneas obstructivas; CT80: tiempo del registro con SaO₂ por debajo del 80%; CT90: tiempo de registro con SaO₂ por debajo del 90%; IAH: índice apnea hipopnea; IDO: índice de saturación oxígeno/h.

Tabla 3

Diabetes y prediabetes en relación con el nivel de gravedad de la AOS

	No AOS (n=208)	AOS leve (n=90)	AOS moderado (n=57)	AOS grave (n=61)
Diabetes mellitus	21 (10,1%)	10 (11,1%)	12 (21,1%)	17 (28,3%)
Prediabetes	22 (10,6%)	35 (38,9%)	23 (40,3%)	29 (47,5%)

en el grupo sin DM. No había diferencias en la ESD en el grupo control entre paciente, IAH, IDO, hipopneas, CT90 y CT80 fueron significativamente mayores en cuanto a DM en los tres grupos. En el grupo global los pacientes con DM presentan más AO y AC que los no DM.

En la [tabla 5](#) se describen las características demográficas, los síntomas respiratorios referidos durante el sueño y los datos de la poligrafía respiratoria nocturna de las personas con preDM en la muestra global, en el grupo de casos y en el grupo control. No existían diferencias en la edad y en el género, aunque sí en el IMC en los tres grupos, entre personas con preDM y sin preDM. No existen diferencias en ninguno de los grupos entre DM y no DM. De los 109 enfermos con preDM, 49 (47,6%) tenían ESD, por 73 (28,9%) en el grupo sin preDM. No existían diferencias en los otros grupos. El IAH, el IDO, las AO, las hipopneas, CT90 y CT80 fueron significativamente

mayores en el grupo de preDM, sin diferencias en las AC, tanto en el grupo global como en los grupos de casos.

Existe una correlación positiva entre la escala Epworth con el IAH (R=0,42; p=0,00), IDO (R=0,36; p=0,00), CT90 (R=0,16; p=0,00), CT80 (R=0,2; p=0,00), número de AO (R=0,36; p=0,00), número de hipopneas (R=0,38; p=0,00) y los valores de glucosa (R=0,175; p=0,00) y una correlación negativa con la SaO₂ mínima (R=-0,26; p=0,00).

Existe una correlación positiva entre la glucemia y el IAH (R=0,30; p=0,00), el IDO (R=0,31; p=0,00), el número de AO (R=0,38; p=0,001), las hipopneas (R=0,28; p=0,00) y la CT90 (R=0,38; p=0,000).

El riesgo de presentar DM para el grupo global se relacionó con la edad (OR: 1,03; IC 95%: 1,00-1,05; p=0,026), CT90 (OR: 1,03; IC 95%: 1,02-1,05; p=0,00) y ESD (OR: 1,9; IC 95%: 1,04-3,44; p=0,01). El

Tabla 4

Características demográficas, síntomas y datos de la poligrafía respiratoria nocturna de los pacientes con diabetes mellitus

Variable	DM (total) (n = 60)	No DM (total) (n = 356)	DM (grupo casos) n = 39	No DM (grupo casos) n = 169	DM (grupo control) n = 21	No DM (grupo control) n = 187
Características demográficas						
Edad (años)	53,3 ± 11,1	46,7 ± 13,2**	52,1 ± 12,4	47,1 ± 13,4*	55,5 ± 7,9	46,2 ± 13,3**
Género (varón/mujer)	36♂ / 24♀	219♂ / 137♀	25♂ / 14♀	108♂ / 61♀	11♂ / 10♀	111♂ / 76♀
IMC (kg/m ²)	32,1 ± 6,9	29,8 ± 5,6*	31,4 ± 6,3	29,7 ± 5,6	33,5 ± 7,9	29,8 ± 5,5**
Síntomas						
Ronquido (%)	55 (91,7%)	327 (91,9%)	38 (97,4%)	164 (97,0%)	17 (81,0%)	163 (87,2%)
Pausas respiratorias (%)	51 (85,0%)	292 (82,0%)	38 (97,4%)	154 (91,1%)	13 (61,9%)	138 (73,8%)
Somnolencia diurna (%)	35 (58,3%)	140 (39,3%)**	32 (82,1%)	92 (54,4%)**	3 (14,3%)	48 (25,7%)
Datos de la poligrafía basal						
IAH	25,5 ± 27,9	12,4 ± 17,0**	37,5 ± 28,0	23,3 ± 19,5**	3,3 ± 1,3	2,5 ± 1,5*
IDO	23,9 ± 27,7	10,2 ± 14,7**	33,5 ± 30,3	18,4 ± 18,1**	6,3 ± 4,4	2,9 ± 2,4**
AO	120,3 ± 180,2	48,3 ± 98,6**	181,1 ± 198,9	95,2 ± 127,8**	7,6 ± 9,1	6,1 ± 7,3
AC	2,8 ± 7,4	1,4 ± 5,5**	4,3 ± 8,9	2,6 ± 7,8	0,2 ± 0,5	0,4 ± 1,0
Hipopneas	74,3 ± 76,7	39,3 ± 47,9**	103,6 ± 80,7	68,0 ± 55,5**	19,8 ± 13,8	13,5 ± 13,4*
SaO ₂ media (%)	91,8 ± 3,4	94,1 ± 2,1**	92,1 ± 3,5	93,6 ± 2,4**	91,3 ± 3,3	94,5 ± 1,7**
SaO ₂ mínima (%)	78,7 ± 9,9	84,9 ± 6,9**	77,4 ± 10,3	81,1 ± 9,0**	81,1 ± 9,5	87,8 ± 3,7**
CT90 (%)	22,2 ± 31,3	4,2 ± 12,0**	19,0 ± 29,2	6,4 ± 14,3**	28,3 ± 34,7	2,3 ± 9,0**
CT80 (%)	2,2 ± 5,5	0,4 ± 4,2**	2,8 ± 6,5	0,8 ± 6,0**	0,9 ± 2,6	0,1 ± 0,2**

* p < 0,05; ** p < 0,01 entre grupo de diabéticos (DM) y no diabéticos (No DM) del total de la muestra.

* p < 0,05; ** p < 0,01 entre DM y No DM del grupo de casos.

* p < 0,05; ** p < 0,01 entre DM y No DM del grupo control.

Tabla 5

Características demográficas, síntomas y datos de la poligrafía respiratoria nocturna de los pacientes con prediabetes

Variable	preDM (total) (n = 109)	No preDM (total) (n = 247)	preDM (grupo casos) n = 87	No preDM (grupo casos) n = 82	preDM (grupo control) n = 22	No preDM (grupo control) n = 165
Características demográficas						
Edad (años)	47,6 ± 12,0	46,3 ± 13,7	47,1 ± 12,6	47,1 ± 14,1	49,3 ± 9,0	45,8 ± 13,4
Género (varón/mujer)	71♂ / 38♀	148♂ / 99♀	60♂ / 27♀	48♂ / 34♀	11♂ / 11♀	100♂ / 65♀
IMC (kg/m ²)	31,6 ± 6,2	29,0 ± 5,1*	31,1 ± 6,1	28,5 ± 4,8**	34,2 ± 6,3	29,2 ± 5,2**
Síntomas						
Ronquido (%)	105 (96,3%)	222 (90,0%)	85 (97,7%)	79 (96,3%)	20 (90,9%)	143 (86,7%)
Pausas respiratorias (%)	95 (87,1%)	183 (74,1%)	82 (94,3%)	72 (87,8%)	21 (95,5%)	117 (70,9%)*
Somnolencia diurna (%)	49 (47,6%)	73 (28,9%)**	48 (55,2%)	43 (52,4%)	8 (36,4%)	37 (22,4%)
Datos de la poligrafía basal						
IAH	22,1 ± 22,0	8,1 ± 12,0**	27,0 ± 22,2	19,5 ± 15,5*	3,1 ± 1,4	2,5 ± 1,5
IDO	19,1 ± 19,7	6,4 ± 9,6**	22,5 ± 20,6	14,0 ± 13,7**	4,9 ± 2,6	2,6 ± 2,2**
AO	95,0 ± 141,9	27,6 ± 61,4**	117,5 ± 150,97	71,2 ± 92,5*	6,0 ± 7,9	6,2 ± 7,3
AC	2,7 ± 8,6	0,9 ± 3,1	3,3 ± 9,5	1,7 ± 5,2	0,2 ± 0,5	0,4 ± 1,0
Hipopneas	69,0 ± 66,1	28,5 ± 33,6**	75,5 ± 67,1	60,1 ± 38,4*	19,5 ± 13,8	12,7 ± 13,2
SaO ₂ media (%)	93,3 ± 2,6	94,4 ± 1,7**	93,2 ± 2,8	94,1 ± 1,8*	93,6 ± 1,6	94,6 ± 1,7*
SaO ₂ mínima (%)	81,5 ± 8,1	86,4 ± 5,7**	80,4 ± 8,6	82,8 ± 7,3*	85,9 ± 3,5	88,1 ± 3,7
CT90 (%)	8,1 ± 16,7	2,6 ± 8,7	8,8 ± 17,4	3,8 ± 9,4*	4,8 ± 13,4	1,9 ± 8,3
CT80 (%)	1,0 ± 7,3	0,14 ± 1,4*	1,2 ± 8,1	0,4 ± 2,3	0,0 ± 0,0	0,2 ± 0,12

* p < 0,05; ** p < 0,01 entre grupo de prediabéticos (preDM) y no diabéticos (No preDM) del total de la muestra.

* p < 0,05; ** p < 0,01 entre preDM y No preDM del grupo de casos.

* p < 0,05; ** p < 0,01 entre preDM y No preDM del grupo control.

riesgo de presentar DM para el grupo de casos se relacionó con el CT90 (OR: 1,03; IC95%: 1,01-1,04; p = 0,00). El riesgo de presentar DM para el grupo de controles se relacionó con la edad (OR: 1,04; IC95%: 1,00-1,08; p = 0,043) y con el CT90 (OR: 1,05; IC95%: 1,03-1,08; p = 0,00).

El riesgo de presentar preDM para el grupo global se relacionó con el IMC (OR: 1,08; IC95%: 1,04-1,14; p = 0,00) y el IAH (OR: 1,06; IC95%: 1,04-1,08; p = 0,00). El riesgo de presentar preDM para el grupo de casos se relacionó con el IMC (OR: 1,08; IC95%: 1,04-1,14; p = 0,00) y el IAH (OR: 1,06; IC95%: 1,04-1,08; p = 0,00). El riesgo de presentar preDM para el grupo de controles no se relacionó con ninguna variable.

Discusión

Nuestros resultados muestran que la AOS se asocia con la DM y a la preDM. Aunque algunos estudios encontraron porcentajes de

DM más elevados que los nuestros en los pacientes con AOS^{12,13}, en otros los resultados fueron similares (22%)¹⁰, probablemente porque la edad media de nuestros pacientes (48,1 ± 13,3 años en los casos y 47,2 ± 12,9 en los controles) es inferior. Es probable que el impacto nocivo previamente evidenciado de la DM sobre la respiración nocturna durante el sueño comience en la etapa de preDM, y que cualquier grado de trastorno en el metabolismo de la glucosa pueda influir en este proceso. Además, las personas con preDM también muestran una mayor prevalencia de AOS, así como un deterioro de la SaO₂ nocturna.

La AOS se consideró leve en 90 casos (43,3%), moderada en 57 (27,4%) y grave en 61 (29,3%), cifras similares a las de otros estudios¹⁷. También, como en otras series^{17,21,22}, el porcentaje de personas con DM o con preDM aumentó a medida que lo hacía el nivel de apnea²³. No obstante, hay que tener en cuenta que la clasificación de la gravedad de la AOS, basada únicamente en el IAH, no refleja la heterogeneidad de la enfermedad¹⁹, y podrían tenerse en

cuenta también las mediciones que reflejan la hipoxemia durante el sueño o hallazgos clínicos como la ESD.

Como era previsible, las variables poligráficas (IAH, IDO, AO, hipopneas, CT90 y CT80) fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con AOS, al igual que en el grupo de personas diabéticas, frente a las que no lo eran, con una correlación positiva entre la glucemia y esas variables. La obstrucción repetida de la vía aérea superior en la AOS conduce a una hipoxia crónica intermitente, nocturna, que juega un papel importante en la patogenia de las complicaciones de la AOS²⁴.

Nuestro estudio mostró que, en la DM, la hipoxemia nocturna, la edad y la ESD son predictores de DM, independientemente de sus factores de riesgo tradicionales, como el sexo y el IMC. En la preDM, el IMC y el IAH son los predictores independientes encontrados. La AOS, con una OR de 2,05; IC95% (1,16-3,6), se asoció de forma independiente con la DM. Estos resultados concuerdan con los de un metaanálisis reciente en el que se observó que la AOS era un factor de riesgo independiente de DM²⁵. Otros estudios también obtuvieron resultados concordantes con los nuestros^{17,23,26}.

En otro estudio reciente, la preDM (después de ajustar por edad, sexo y presencia de obesidad) se asoció de forma independiente con el IAH. Es de destacar que estos autores encontraron en los sujetos con preDM un aumento en el número de hipopneas, pero no de apneas¹¹. En nuestro estudio se observó un aumento tanto de las AOS, como de las hipopneas y del IAH.

El 58% de los pacientes con DM presentaron ESD y nivel de alteración respiratoria muy elevada (IAH: $25,5 \pm 27,9$), resultados en la línea de otro estudio en el que la AOS se asoció con la DM en las personas somnolientas (OR: 2,59; IC95%: 1,35-4,97) vs (1,16; IC95%: 0,31-4,37) en sujetos sin ESD¹⁷.

Se ha descrito que en pacientes con DM y AOS moderada/grave, la asociación entre somnolencia y valores más elevados de HbA1c varía en función del IMC y del género, ya que solamente se encontró en hombres con un IMC $< 35 \text{ kg/m}^2$ ²⁷. Según Lindberg, la ESD puede ser un factor de riesgo independiente para la DM en mujeres en la población general²⁸. En nuestro estudio, el 44% de los hombres presentaron ESD con respecto al 38% de las mujeres, con Epworth $8,5 \pm 3,7$ vs. $8,8 \pm 3,3$, sin significación estadística.

En pacientes con AOS, la ESD se ha asociado con resistencia insulínica (independiente de la obesidad), y el tratamiento con CPAP mejora tanto la resistencia insulínica como la ESD. Parece que, en la AOS, ambas pueden compartir mecanismos patogénicos comunes, como la hipoxia tisular. El hecho de que las personas con ESD tuvieran una SaO₂ nocturna media y mínima más baja que las personas sin ESD, a pesar de valores similares del IMC y del IAH, apoya esta hipótesis¹⁶. Nuestros datos muestran que las personas con ESD tienen SaO₂ nocturna media y mínima más bajas y un CT90 más elevado que las personas sin ESD. Además, se ha encontrado una correlación significativa entre los valores de insulina y los índices de hipoxemia nocturna, lo que sugiere que la hipoxemia nocturna puede influir tanto en la ESD como en la resistencia insulínica en los pacientes con AOS¹⁶.

En nuestro estudio, el 47% de los pacientes con AOS grave presentaban HTA. Existe evidencia sólida de que la AOS puede asociarse a comorbilidades cardiovasculares y metabólicas a través de mecanismos como el estrés oxidativo y la inflamación sistémica²⁹. Estos fenómenos oxidativos e inflamatorios asociados a hipoxemia intermitente pueden producir daños neuronales en regiones del cerebro que promueven la vigilia, facilitando un estado de somnolencia diurna^{21,30}, por lo que se ha sugerido que la ESD puede ser un marcador de enfermedad cardiovascular en la AOS¹⁸.

Las principales limitaciones del estudio vienen asociadas al tipo de diseño del estudio, retrospectivo, por lo que es esperable que existan datos incompletos en alguna de las variables, lo que puede afectar al análisis final de la muestra. Por su diseño, no es posible hacer suposiciones considerando la causalidad. Algunas cuestiones

metodológicas están relacionadas con la disponibilidad de datos. Variables como la somnolencia por la escala de Epworth no estaban disponibles en todos los enfermos, ya que alguna de las actividades solicitadas en la escala no es realizada por los enfermos.

No obstante, encontrar nuevas oportunidades para mitigar las consecuencias adversas de la DM es primordial. Los resultados encontrados apuntan a que un subconjunto potencial de personas con AOS pueden beneficiarse de un diagnóstico precoz y la subsiguiente intervención rápida como parte de las medidas de prevención secundaria para la DM.

Las implicaciones prácticas del presente trabajo son varias. Los pacientes con AOS y ESD parecen tener una resistencia a la insulina y una hiperglucemia más pronunciadas. En consecuencia, es plausible que la identificación de estos pacientes en la clínica diaria les permita recibir atención médica inmediata con respecto a la prevención del aumento de peso, el control de la glucemia y el diagnóstico precoz de la DM. El enfoque en detectar precozmente la asociación entre AOS y DM también puede contribuir a la reducción de las enfermedades cardiovasculares. Las investigaciones futuras que examinen los beneficios cardiometabólicos del tratamiento de los pacientes con AOS deben considerar la ESD como un modificador potencial de la asociación entre los resultados adversos para la salud de estas personas.

Conclusiones

Nuestro estudio muestra que la AOS, controlando múltiples factores de confusión, se asocia a la DM y a la PreDM. Además, en los pacientes con AOS existen factores predictores tanto de DM como de preDM. A igual edad, sexo e IMC, si se tiene AOS, es más probable tener DM o preDM, que si no se tiene. El tratamiento precoz de estos factores puede contribuir a la reducción de las enfermedades cardiovasculares.

Consideraciones éticas

Consentimiento informado según Dictamen del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo. Código de registro: 2019/219.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación externa para la publicación de este artículo.

Actividad del equipo investigador

Romina Abelleira. Concepción y diseño del estudio. Autora. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Carlos Zamarrón. Recogida de los datos. Concepción y diseño del estudio. Autor. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Vanessa Riveiro. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Ana Casal. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

María E. Toubes. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Carlos Rábade. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Jorge Ricoy. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Adriana Lama. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Nuria Rodríguez-Núñez. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Lucía Ferreiro. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Luis Valdés. Concepción y diseño del estudio. Autor. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1978;44:931–8.
- Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70–81.
- Lu M, Wang Z, Zhan X, Wei Y. Obstructive sleep apnea increases the risk of cardiovascular damage: A systematic review and meta-analysis of imaging studies. *Syst Rev*. 2021;10:212.
- Franch Nadal J, Mata Cases M, Mauricio Puente D. Epidemiología y control clínico de la diabetes mellitus tipo 2 y sus comorbilidades en España (estudio e-Control). *Med Clin (Barc)*. 2016;147:1–7.
- Abelleira R, Zamarrón C, Ruano A, Lourido T, Rodríguez-Núñez N, González-Barcala FJ, et al. Impact of sleep apnoea-hypopnoea syndrome on diabetic neuropathy. A systematic review. *Med Clin (Barc)*. 2021;157:106–13.
- Subramanian A, Adderley NJ, Tracy A, Taverner T, Hanif W, Toulis KA, et al. Risk of incident obstructive sleep apnea among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42:954–63.
- Mok Y, Tan CW, Wong HS, How CH, Tan KL, Hsu PP. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: Are they connected? *Singapore Med J*. 2017;58:179–83.
- Amin A, Ali A, Altaf QA, Piya MK, Barnett AH, Raymond NT, et al. Prevalence and associations of obstructive sleep apnea in South Asians and White Europeans with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:583–9.
- Ding S, Zhang P, Wang L, Wang D, Sun K, Ma Y, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in hospitalized patients with type 2 diabetes in Beijing, China. *J Diabetes Investig*. 2022;13:1889–96.
- Bruyneel M, Kleynen P, Poppe K. Prevalence of undiagnosed glucose intolerance and type 2 diabetes in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2020;24:1389–95.
- Sánchez E, Sapiña-Beltrán E, Gavalda R, Barbé F, Torres G, Sauret A, et al. Pre-diabetes is associated with increased prevalence of sleep-disordered breathing. *J Clin Med*. 2022;11:1413.
- Otake K, Sasanabe R, Hasegawa R, Banno K, Hori R, Okura Y, et al. Glucose intolerance in Japanese patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med*. 2009;48:1863–8.
- Mahmood K, Akhter N, Eldeirawi K, Onal E, Christman JW, Carley DW, et al. Prevalence of type 2 diabetes in patients with obstructive sleep apnea in a multi-ethnic sample. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:215–21.
- Adderley NJ, Subramanian A, Toulis K, Gokhale K, Taverner T, Hanif W, et al. Obstructive sleep apnea, a risk factor for cardiovascular and microvascular disease in patients with type 2 diabetes: Findings from a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2020;43:1868–77.
- Lecomte P, Criniere L, Fagot-Campagna A, Druet C, Fuhrman C. Underdiagnosis of obstructive sleep apnoea syndrome in patients with type 2 diabetes in France: ENTRED 2007. *Diabetes Metab*. 2013;39:139–47.
- Barceló A, Barbé F, de la Peña M, Martínez P, Soriano JB, Piérola J, et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax*. 2008;63:946–50.
- Ronskley 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.
- Xie J, Sert Kuniyoshi FH, Covassin N, Singh P, Gami AS, Chahal CAA, et al. Excessive daytime sleepiness independently predicts increased cardiovascular risk after myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e007221.
- Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Álvarez ML, Almendros I, Alonso-Fernández A, et al. International consensus document on obstructive sleep apnea. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:52–68.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes–2021 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2021;39:14–43.
- Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, Pejovic S, Liao D, Tsaousoglou M, et al. Sleep apnoea, sleepiness, inflammation and insulin resistance in middle-aged males and females. *Eur Respir J*. 2014;43:145–55.
- Yu Z, Cheng JX, Zhang D, Yi F, Ji Q. Association between obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: A dose-response meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:1337118.
- Wang C, Tan J, Miao Y, Zhang Q. Obstructive sleep apnea, prediabetes and progression of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2022;13:1396–411.
- Chen YC, Hsu PY, Hsiao CC, Lin MC. Epigenetics: A potential mechanism involved in the pathogenesis of various adverse consequences of obstructive sleep apnea. *Int J Mol Sci*. 2019;20:2937.
- Anothaisintawee T, Reutrakul S, van Cauter E, Thakkinian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016;30:11–24.
- Seicean S, Kirchner HL, Gottlieb DJ, Punjabi NM, Resnick H, Sanders M, et al. Sleep-disordered breathing and impaired glucose metabolism in normal-weight and overweight/obese individuals: The Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care*. 2008;31:1001–6.
- Aurora RN, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea, sleepiness, and glycemic control in type 2 diabetes. *J Clin Sleep Med*. 2019;15:749–55.
- Lindberg E, Berne C, Franklin KA, Svensson M, Janson C. Snoring and daytime sleepiness as risk factors for hypertension and diabetes in women – a population-based study. *Respir Med*. 2007;101:1283–90.
- Meszaros M, Bikov A. Obstructive sleep apnoea and lipid metabolism: The summary of evidence and future perspectives in the pathophysiology of OSA-associated dyslipidaemia. *Biomedicines*. 2022;10:2754.
- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: Relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1151–8.

3. Relación entre la apnea obstructiva del sueño y la diabetes mellitus tipo 2

Año publicación: 2024

Autores y filiación en orden: Romina Abelleira¹, Carlos Zamarrón², Vanessa Riveiro², Ana Casal², María Elena Toubes², Carlos Rábade², Jorge Ricoy², Adriana Lama², Nuria Rodríguez-Núñez², Lucía Ferreiro³, Juan Rodríguez-Ozores², Luis Valdés⁴

¹ Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España. Correo electrónico: abelleiraparis@hotmail.com.

² Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

³ Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; Grupo Interdisciplinar de Investigación en Neumología, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, España.

⁴ Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; Grupo Interdisciplinar de Investigación en Neumología, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, España; Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

Referencia completa de la publicación: Abelleira R, Zamarrón C, Riveiro V, Casal A, Toubes ME, Rábade C, Ricoy J, Lama A, Rodríguez-Núñez N, Ferreiro L, Rodríguez-Ozores J, Valdés L. Relación entre la apnea obstructiva del sueño y la diabetes mellitus tipo 2. Med Clin (Barc). 2024;162: 363-9

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.11.014>

Enlace: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-linkresolver-relacion-entre-apnea-obstructiva-del-S0025775323007145>

Editorial: Elsevier

Revista: Medicina Clínica

Factor de impacto en la última actualización del *ranking* (2022) y a la espera de su valoración en el año de publicación: 3,9

CITESCORE en la última actualización del *ranking* (2022) y a la espera de su valoración en el año de publicación: 2,4

SJR (*SCImago Journal Rank*) en la última actualización del *ranking* (2022) y a la espera de su valoración en el año de publicación: 0,347

SNIP (*Source-Normalized Impact per Paper*) en la última actualización del *ranking* (2022) y a la espera de su valoración en el año de publicación: 0,526

Contribuciones de la doctoranda a la publicación: La doctoranda participó en la concepción y en el diseño del estudio. Autora principal con recogida de los datos con su análisis e interpretación. Revisión crítica del artículo y su aprobación final

Autorización de la revista/editorial para el uso de la publicación en la tesis doctoral: se encuentra reflejada en el anexo 4



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original

Relación entre la apnea obstructiva del sueño y la diabetes mellitus tipo 2

Romina Abelleira^{a,*}, Carlos Zamarrón^a, Vanessa Riveiro^a, Ana Casal^a, María Elena Toubes^a, Carlos Rábade^a, Jorge Ricoy^a, Adriana Lama^a, Nuria Rodríguez-Núñez^a, Lucía Ferreiro^{a,b}, Juan Rodríguez-Ozores^a y Luis Valdés^{a,b,c}

^a Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^b Grupo Interdisciplinar de Investigación en Neumología, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, España

^c Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de septiembre de 2023

Aceptado el 15 de noviembre de 2023

On-line el xxx

Palabras clave:

Apneas obstructivas

Apnea obstructiva del sueño

Presión positiva continua en las vías respiratorias

Diabetes mellitus

Prediabetes

Poligrafía respiratoria

RESUMEN

Introducción: La asociación entre la apnea obstructiva del sueño (AOS) y el metabolismo de la glucosa sigue siendo controvertida. Este estudio investiga la relación entre la AOS y la diabetes mellitus tipo 2 (DM) y prediabetes (preDM) incidentes, así como el efecto del tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) a largo plazo.

Métodos: Estudio de seguimiento en cohorte retrospectiva clínica de pacientes con AOS y controles seleccionados de manera aleatoria. Los datos sobre DM incidente y preDM, así como de la CPAP se obtuvieron de los registros hospitalarios. La relación entre AOS basal y la DM incidente se examinó con modelos de regresión de Cox.

Resultados: De un total de 356 pacientes, 169 con AOS y 187 controles fueron seguidos por una mediana de 98 meses; 47 enfermos (13,2%) desarrollaron DM y 43 (12,1%) preDM. La incidencia acumulada a los cinco años de DM fue de 10,7% (6,5–13,9%). De los sujetos con preDM en la muestra basal, 87% evolucionaron a DM incidente. Se demuestra que el índice de masa corporal (IMC), la hipoxia nocturna y el índice de apnea hipopnea (IAH) son factores de riesgo para el desarrollo de DM, y que la CPAP los disminuye.

Conclusiones: Los pacientes con AOS tienen mayor probabilidad de desarrollar DM. Los factores de riesgo implicados son el IMC, la hipoxia nocturna y el IAH. El uso regular de CPAP a largo plazo se asoció con una disminución de estos.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Relationship between obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus

ABSTRACT

Introduction: The association between obstructive sleep apnea (OSA) and glucose metabolism remains controversial. This study investigates the relationship between OSA and incident type 2 diabetes (DM) and prediabetes (preDM), as well as the effect of long-term CPAP (continuous positive airway pressure) treatment.

Methods: Follow-up study in a retrospective clinical cohort of patients with OSA and randomly selected controls. Data on incident DM and preDM as well as CPAP were obtained from hospital records. The relationship between baseline OSA and incident DM was examined using COX regression models.

Results: Three hundred and fifty-six patients, 169 with OSA and 187 controls were followed for a median of 98 months; 47 patients (13.2%) developed DM and 43 (12.1%) developed preDM. The 5-year cumulative incidence of DM was 10.7% (6.5–13.9%). 87% of subjects with preDM in the baseline sample progressed to incident DM. It is shown that body mass index (BMI), nocturnal hypoxia and apnea hypopnea index (AHI) are risk factors for the development of DM and that CPAP reduces this risk.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abelleiraparis@hotmail.com (R. Abelleira).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.11.014>

0025-7753/© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: R. Abelleira, C. Zamarrón, V. Riveiro et al., Relación entre la apnea obstructiva del sueño y la diabetes mellitus tipo 2, Med Clin (Barc)., <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.11.014>

Conclusions: Patients with OSA have a higher risk of developing DM. The risk factors involved are BMI, nocturnal hypoxia and AHI. Regular long-term CPAP use was associated with a decreased risk.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno caracterizado por episodios de oclusión total o parcial de la vía aérea superior, que cursa con hipoxemia, fragmentación del sueño y excesiva somnolencia diurna (ESD)¹. El tratamiento habitual para la AOS es la presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) que previene la obstrucción de las vías respiratorias y reduce la repercusión clínica de la enfermedad².

Diferentes estudios han demostrado que el AOS se asocia a la diabetes mellitus tipo 2 (DM)³ siendo la obesidad un factor común para el desarrollo de ambas condiciones⁴. La asociación entre AOS y DM incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular, en parte debido a la coexistencia de factores de riesgo vascular, tales como la hipertensión arterial (HTA) y/o la dislipidemia^{5,6}.

En distintos metaanálisis se observa que la presencia de AOS corresponde a un mayor riesgo de desarrollar DM^{7–9}, aunque existe discusión sobre si incrementa el de padecer prediabetes (preDM) incidente¹⁰. Tampoco hay información definitiva sobre los parámetros asociados con el riesgo de presentar DM o preDM en personas con AOS⁸. Por otra parte, la CPAP no ha demostrado de manera consistente que mejore el control glucémico o reduzca la resistencia a la insulina. Mientras que en algunos estudios no se encuentra relación^{11,12}, sí que la hay en otros^{13,14}. Son necesarias nuevas investigaciones para establecer con claridad si la CPAP pudiera tener un efecto clínicamente relevante e independiente sobre los trastornos metabólicos¹⁵. Este estudio tiene como objetivo analizar la conexión entre la AOS y la DM en una cohorte clínica de pacientes y evaluar el efecto de la terapia CPAP a largo plazo.

Metodología

Diseño

Estudio de seguimiento de una cohorte retrospectiva de pacientes. Se incluyeron personas remitidas por sospecha de AOS a la consulta del Hospital Clínico Universitario de Santiago a los que se les realizó una poligrafía respiratoria (PR) para confirmar/excluir esta enfermedad. La metodología de elección de la muestra, así como las variables registradas, ha sido expuesta en un estudio previo¹⁶. El trabajo fue aprobado por el Comité Ético del hospital (código de registro: 2019/219).

Historia clínica y análisis bioquímico

Se registraron variables demográficas como la edad, género e índice de masa corporal (IMC), así como los antecedentes personales, incluyendo la presencia de HTA, hábitos tabáquicos y de alcohol y preDM. La comorbilidad se valoró mediante el índice de Charlson. Se evaluaron los síntomas obtenidos en la historia clínica como el ronquido, las pausas respiratorias presenciadas, cefalea matutina y la ESD.

Se registraron variables analíticas como glucosa, urea, creatinina, hemoglobina glicosilada (HbA1c), colesterol total, lipoproteína de baja densidad (LDL), lipoproteína de alta densidad (HDL), triglicéridos y hormona estimulante del tiroides (TSH) (se eligieron los datos más cercanos a la fecha de realización de la PR).

Poligrafía respiratoria y variables asociadas

El registro se realizó mediante el sistema de poligrafía Embletta® con software Embla® (Embla Systems Kanata, Canadá) RemLogic™ que monitoriza el flujo nasal, la saturación de oxígeno (SaO₂), los movimientos torácicos, la actimetría, el sonido de ronquido y la posición. La apnea se definió como la interrupción del flujo de aire de al menos 10 s y la hipopnea como una disminución de este de al menos 10 s combinada con una desaturación $\geq 3\%$ en comparación con el valor inicial previo al evento durante el sueño. La frecuencia de momentos obstructivos se informó con el índice de apnea hipopnea (IAH). Se consideró AOS a la presencia de un IAH $\geq 15/h$, predominantemente obstructivas, o la observación de un IAH $\geq 5/h$ acompañado de uno o más de los siguientes factores: ESD, sueño no reparador, cansancio excesivo y/o deterioro de la calidad de vida relacionada con el sueño no justificables por otras causas^{16,17}. Si en la PR el IAH era < 5 , se contempló la prueba como negativa. La gravedad de la AOS se expresó de acuerdo con el IAH: leve para valores entre 5 y 14, moderada entre 15 y 30 y grave mayores de 30. Además del IAH, se tomó en cuenta el número total de apneas obstructivas (AO) durante el registro, la cantidad total de hipopneas, la SaO₂ media y mínima, el índice de desaturación de O₂ (IDO) por hora y el tiempo acumulado con SaO₂ por debajo de 90% (CT90).

Terapia con presión positiva continua en la vía aérea

La terapia con CPAP se prescribió con base en los criterios y guías habituales a personas con AOS moderada o grave y a pacientes con AOS leve, ESD u otros síntomas o riesgos significativos¹⁷.

Un técnico del sueño calificado instruyó a los de la terapia CPAP sobre el manejo del dispositivo y el médico le brindó la atención habitual. Los datos de uso de CPAP se obtuvieron del sistema electrónico de administración de salud y fueron descargados en cada visita a la clínica para ser proporcionados, al igual que las fugas e IAH residual.

Se consideró como cumplimiento a un uso promedio de 4 h/noche en más de 70% de estas durante todo el periodo de seguimiento. Los sujetos que rechazaron el empleo de CPAP en el momento del diagnóstico de AOS, aquellos con un manejo menor al habitual o que suspendieron su uso durante el curso de la supervisión en la clínica del sueño, y los que abandonaron dicha observación, fueron clasificados como «no tratados».

Diabetes o prediabetes. Criterios diagnósticos

Se consideró DM a la presencia de niveles ≥ 126 mg/dL de glucosa en plasma en ayunas y/o HbA1c $\geq 6,5$, y preDM a la de valores entre 100 y 125 mg/dL de glucosa en plasma en ayunas y/o HbA1c de 5,7–6,4¹⁸.

Análisis de los datos

Los datos se presentan como media (desviación estándar [DE]) para variables distribuidas normalmente y mediana (rango) para no normales. Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba *t* de Student y la *U* de Mann Whitney, según correspondiera. Los parámetros categóricos se cotejaron con una prueba de χ^2 . El IAH se trató como una variable continua y categórica.

Utilizamos modelos de regresión de Cox multivariable para investigar las relaciones entre los predictores relacionados con la AOS y la incidencia de DM y expresamos los resultados como cocientes de riesgos.

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa informático *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows (versión 11.5.1; SPSS, Chicago, IL, EE. UU.).

Resultados

De los 416 pacientes elegidos entre marzo del 2011 hasta agosto del 2013, se retiraron 60 enfermos diagnosticados de DM. De esta forma, se siguieron 169 del grupo de casos y 187 controles hasta junio del 2020.

Las características demográficas, los síntomas referidos, comorbilidades, datos analíticos y poligráficos de los pacientes con y sin AOS se presentan en la [tabla 1](#). No se encontraron diferencias entre los grupos con respecto a la edad, género e IMC. Como era previsible, los casos presentaron significativamente más porcentaje de ronquido, pausas respiratorias, ESD y mayor número de preDM y de valores de glucosa. El IAH, el IDO, las AO, las hipopneas y el CT90 tenían valores significativamente mayores en el grupo de estudio en relación al de control. La SaO₂ media (%) y SaO₂ mínima (%) eran menores en el primero.

A los cinco años de seguimiento, 38 de los 356 pacientes habían desarrollado DM, lo que supone una incidencia acumulada de esta enfermedad de 10,7 (intervalo de confianza [IC] 95% [6,5-13,9]). Durante un seguimiento completo, con una mediana de 98 meses (rango intercuartílico [IQR] 86-103), 47 usuarios (13,2%) experimentaron DM y 43 preDM (12,1%). De los 47 que desarrollaron DM, 42 padecían AOS (89,4%) y cinco (10,6%) no. De los 43 que tuvieron preDM, 35 padecían AOS (81,4%) y ocho (18,6%) no. Fallecieron 18 enfermos, (58,7 ± 10,6 años, IMC 31,1 ± 9,5 kg/m², 13 varones y cinco mujeres), ocho por neoplasia, cinco por infección respiratoria, dos por traumatismo craneoencefálico, dos por accidente cerebrovascular y uno por fallo cardíaco. De ellos, 10 padecían AOS (cinco en tratamiento con CPAP) y ocho eran controles. Es de destacar la presencia de desaturación nocturna con saturaciones medias por debajo de 90% y/o CT90 > de 30% en nueve pacientes (50%).

Las características demográficas, síntomas referidos, comorbilidades, datos analíticos y poligráficos de los usuarios que desarrollaron DM o preDM se presentan en la [tabla 2](#). El IMC era significativamente mayor en el grupo con DM, sin diferencias con respecto a la edad y género. No se observaron diferencias en la sintomatología clínica de AOS, como ronquido, pausas respiratorias o ESD ni en el porcentaje de AOS. El AOS grave era notablemente más común en el grupo de pacientes con DM, así como la presencia de HTA y el tabaquismo. La comorbilidad existente, según el índice de Charlson fue superior en aquellos con DM que en el grupo de preDM. La glucosa, como era de esperar, fue considerablemente superior en el grupo de DM con respecto a los del preDM. También el IAH, AO, SaO₂ media, IDO y CT90 fueron significativamente mayores en el grupo de DM. La SaO₂ media (%) y SaO₂ mínima (%) eran menores en el grupo con DM.

Entre los 169 pacientes con AOS, 45 (26,6%) iniciaron tratamiento con CPAP. La presión media utilizada fue 7,8 ± 1,1 cm de H₂O y el uso medio 6,0 ± 2,3 h. De los 45 enfermos que cumplieron el tratamiento con CPAP, 15 desarrollaron DM (33,3%).

En la [tabla 3](#) se relaciona el nivel de gravedad de la AOS con la prevalencia de DM y preDM, observándose una elevación del porcentaje de pacientes con DM a medida que aumenta el nivel de gravedad de AOS en la muestra inicial de seguimiento. De los usuarios con AOS moderado-grave, 34 (38,2%) desarrollaron DM, con respecto a ocho (10%) con AOS leve y cinco (2,7%) sin AOS. No se encontró asociación entre el nivel de gravedad de la AOS

y la preDM incidente. De los que tenían AOS moderado-grave, 18 (20,2%) desarrollaron preDM, con respecto a 17 (21%) del grupo con AOS leve.

La [tabla 4](#) relaciona distintos niveles del IMC con la gravedad de la AOS (basado en niveles de IAH) y con el desarrollo de DM. Los sujetos sin AOS no presentan cambios en la prevalencia de DM con respecto a los distintos estratos de IMC. En el AOS leve el predominio de DM se incrementa sobre todo a partir de un IMC de 30 kg/m². Como puede observarse, es con la AOS moderada-grave cuando la prevalencia de DM es muy alta, incrementándose de forma progresiva en comparación con el IMC. De hecho, 63% de los pacientes con AOS moderado-grave e IMC entre 35-39,9 kg/m² y todos los enfermos con AOS moderado-grave y IMC mayor de 40 kg/m², sufren DM.

La [tabla 5](#) muestra que los factores de riesgo para desarrollar DM fueron el IMC, IAH, CT90 y el tratamiento con CPAP. Mientras que las tres primeras variables incrementaron la posibilidad de padecer DM, el tratamiento con CPAP lo disminuyó. Aplicar la terapia con CPAP rebaja el riesgo de DM en 83% con respecto a los que no la recibieron.

En la [tabla 6](#) se muestra un segundo modelo donde se incluye la AOS grave como factor de riesgo, con un valor relativo de 2,95 (IC 95% [1,4-8,4]). También se agrega el IMC y el IDO. El tratamiento con CPAP disminuye el desarrollar DM en 68% con respecto a los que no lo recibieron.

Discusión

Nuestros resultados muestran que los pacientes con AOS son más propensos de padecer DM y preDM y que el IMC, el IAH, CT90 y el IDO son factores de riesgo de DM incidente. Estos hallazgos concuerdan con varios estudios prospectivos^{8,19,20} y metaanálisis recientes^{9,21}.

La AOS conduce a varios trastornos fisiológicos, como hipoxia intermitente, fragmentación del sueño y aumento del tono autonómico. Estos trastornos se han asociado con la resistencia a la insulina y la DM en estudios con animales y humanos. La hipoxia intermitente juega un papel fundamental en la patogenia de AOS y las investigaciones experimentales indican que esta conduce a la atenuación de la secreción de insulina inducida por glucosa de las células β pancreáticas y al incremento de la resistencia a esta en células y tejidos periféricos. La combinación de interrupción del sueño y un sistema simpático hiperactivado también acrecienta la liberación de catecolaminas por el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, en parte debido a los niveles elevados de norepinefrina que media la secreción del factor liberador de corticotropina. Un aumento en la secreción de este componente provoca una elevación de los grados de glucocorticoides que promueve la gluconeogénesis en el hígado y una disminución en la captación y utilización de glucosa en el músculo esquelético y el tejido adiposo blanco al antagonizar la respuesta a la insulina. Esto conduce a hiperglucemia y resistencia a la insulina^{22,23}.

En nuestro estudio, con una mediana de seguimiento de 98 meses, 13,2% pacientes desarrollaron DM, con una incidencia acumulada a los cinco años de 10,7% (6,5-13,9%), cifras similares a otras series. En una investigación canadiense, con una mediana de seguimiento de 67 meses, 11,7% usuarios desarrollaron DM y con una incidencia acumulada a los cinco años de 9,1%²⁰. En otro estudio con 1.206 pacientes con una mediana de seguimiento de 7,3 años, 12,6% desarrollaron DM⁸. En otra serie con una mediana de observación mayor a la nuestra (13 años), hubo más porcentaje de DM incidente (19,6%)²⁴. En una investigación reciente, con cinco años de supervisión, 14,5% de los usuarios desarrollaron DM incidente¹⁹. Por último, en un trabajo realizado en Corea en el que

Tabla 1

Características de los pacientes

Variable	AOS (n = 169)	No AOS (n = 187)	valor p
Edad (años)	47,1 ± 13,3	46,2 ± 13,0	p = 0,52
Género (varón/mujer)	108♂/61♀	111♂/76♀	p = 0,26
IMC (kg/m ²)	29,7 ± 5,6	29,8 ± 5,5	p = 0,93
Ronquido (%)	164 (97,0%)	163 (87,2%)	p = 0,00
Pausas respiratorias (%)	154 (91,1%)	138 (73,8%)	p = 0,00
ESD (%)	92 (54,4%)	48 (25,7%)	p = 0,00
PreDM (%)	87 (51,5%)	22 (11,8%)	p = 0,00
HTA (%)	44 (26,0%)	41 (21,9%)	p = 0,38
Tabaquismo (%)	57 (33,7%)	65 (34,8%)	p = 0,95
Enolismo (%)	23 (13,8%)	15 (8,0%)	p = 0,23
Índice de Charlson	0,44 ± 1,1	0,5 ± 1,0	p = 0,50
Glucosa (mg/dL)	99,8 ± 9,3	90,6 ± 10,0	p = 0,00
Urea (mg/dL)	38,8 ± 10,7	38,3 ± 10,7	p = 0,64
Creatinina (mg/dL)	0,85 ± 0,21	0,87 ± 0,4	p = 0,54
Colesterol total (mg/dL)	209,0 ± 38,4	202,8 ± 43,7	p = 0,17
LDL (mg/dL)	134,9 ± 31,7	128,3 ± 34,8	p = 0,11
HDL (mg/dL)	50,5 ± 14,3	50,5 ± 18,8	p = 0,99
Triglicéridos (mg/dL)	131,4 ± 70,4	133,2 ± 76,2	p = 0,82
TSH (mUI/L)	2,4 ± 1,6	2,8 ± 1,7	p = 0,06
IAH	23,3 ± 19,5	2,6 ± 1,5	p = 0,00
AO	95,2 ± 127,8	6,2 ± 7,3	p = 0,00
Hipopneas	68,0 ± 55,5	13,6 ± 13,4	p = 0,00
SaO ₂ media (%)	93,6 ± 2,4	94,5 ± 1,7	p = 0,00
SaO ₂ mínima (%)	81,6 ± 8,5	87,8 ± 1,7	p = 0,00
IDO	18,4 ± 18,0	2,8 ± 2,4	p = 0,00
CT90 (%)	6,4 ± 14,3	2,3 ± 9,0	p = 0,02

♂: hombre, ♀: mujer; AO: apneas obstructivas; AOS: apnea obstructiva del sueño; CT90: tiempo de registro con SaO₂ por debajo de 90%; ESD: excesiva somnolencia diurna; HDL: lipoproteína de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; IAH: índice de apnea hipopnea; IDO: índice de desaturación de oxígeno; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteína de baja densidad; preDM: prediabetes; TSH: hormona estimulante del tiroides.

Tabla 2

Características de los pacientes que desarrollan DM o preDM durante el seguimiento

Variable	DM (n = 47)	PreDM (n = 43)	valor p
Edad (años)	51,0 ± 14,0	46,2 ± 12,7	p = 0,08
Género (varón/mujer)	33♂/14♀	24♂/19♀	p = 0,19
IMC (kg/m ²)	32,7 ± 6,4	29,3 ± 4,5	p = 0,04
Pausas respiratorias (%)	44 (93,6%)	38 (88,4%)	p = 0,47
ESD (%)	28 (57,4%)	23 (53,5%)	p = 0,67
AOS (%)	42 (89,4%)	35 (81,4%)	p = 0,37
AOS grave (%)	20 (42,6%)	3 (7,0%)	p = 0,00
HTA (%)	20 (42,6%)	9 (20,9%)	p = 0,00
Tabaquismo (%)	17 (36,2%)	12 (27,9%)	p = 0,05
Enolismo (%)	8 (17,0%)	8 (18,6%)	p = 1
Índice de Charlson	0,79 ± 1,5	0,2 ± 0,6	p = 0,00
Glucosa (mg/dL)	108,2 ± 7,2	93,9 ± 5,4	p = 0,00
Urea (mg/dL)	40,1 ± 12,5	37,3 ± 9,4	p = 0,24
Creatinina (mg/dL)	0,85 ± 0,26	0,88 ± 0,2	p = 0,48
Colesterol total (mg/dL)	206,5 ± 44,1	212,5 ± 34,6	p = 0,48
LDL (mg/dL)	130,3 ± 28,9	134,4 ± 35,0	p = 0,52
HDL (mg/dL)	49,0 ± 13,5	52,8 ± 16,6	p = 0,29
Triglicéridos (mg/dL)	157,3 ± 80,3	135,3 ± 70,1	p = 0,18
TSH (mUI/L)	2,6 ± 1,9	2,6 ± 1,8	p = 0,90
IAH	32,7 ± 27,1	15,2 ± 10,9	p = 0,00
AO	155,9 ± 198,7	51,9 ± 61,7	p = 0,02
Hipopneas	81,9 ± 76,3	53,0 ± 37,0	p = 0,02
SaO ₂ media (%)	92,3 ± 3,6	94,2 ± 1,3	p = 0,01
SaO ₂ mínima (%)	77,5 ± 9,6	83,2 ± 6,7	p = 0,02
IDO	27,1 ± 23,0	11,8 ± 9,6	p = 0,00
CT90 (%)	14,0 ± 23,0	2,1 ± 3,4	p = 0,01

♂ = hombre, ♀: mujer; AO: apneas obstructivas; AOS: apnea obstructiva del sueño; CT90: tiempo de registro con SaO₂ por debajo de 90%; DM: diabetes mellitus; ESD: excesiva somnolencia diurna; HDL: lipoproteína de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; IAH: índice de apnea hipopnea; IDO: índice de desaturación de oxígeno; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteína de baja densidad; TSH: hormona estimulante del tiroides.

Tabla 3

Incidencia acumulada de Diabetes y prediabetes en relación con el nivel de gravedad de la AOS*

	No AOS (n = 187)	AOS leve (n = 80)	AOS moderado-grave (n = 89)
DM	5 (2,7%)	8 (10,0%)	34 (38,2%)
PreDM	8 (4,3%)	17 (21,2%)	18 (20,2%)

AOS: apnea obstructiva del sueño; DM: diabetes mellitus; preDM: prediabetes.

* Las categorías son definidas según el IAH 0-4,9; 5-14,9 y ≥ 15, como no AOS, leve y moderado-grave.

Tabla 4

Estratificación del IMC, presencia o no de AOS y desarrollo de DM

Variables (n)	Estratificación del IMC (kg/m ²) (n)				
	18,5-24,9 (n = 58)	25-29,9 (n = 144)	30-34,9 (n = 105)	35-39,9 (n = 28)	> 40 (n = 21)
No AOS (n = 187)	30 (51,7%)	78 (54,2%)	53 (50,5%)	14 (50,0%)	12 (57,1%)
Desarrollo de DM (n = 5)	n = 0	n = 2 (2,6%)	n = 2 (3,8%)	n = 0	n = 1 (8,3%)
AOS leve (n = 80)	18 (31,0%)	32 (22,2%)	21 (20,0%)	3 (10,7%)	6 (26,6%)
Desarrollo de DM (n = 8)	n = 0	n = 2 (6,2%)	n = 4 (19,0%)	n = 1 (33,3%)	n = 1 (16,6%)
AOS moderado-grave (n = 89)	10 (17,3%)	34 (23,6%)	31 (29,5%)	11 (39,3%)	3 (14,3%)
Desarrollo de DM (n = 34)	n = 2 (20,0%)	n = 8 (23,5%)	n = 14 (45,2%)	n = 7 (63,6%)	n = 3 (100%)

AOS: apnea obstructiva del sueño; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 5

Ajuste del modelo y efecto de los predictores expresados como RR e IC de 95% para DM

	RR	IC 95%		valor p
		Inferior	Superior	
IMC	1,07	1,02	1,13	0,006
IAH	1,05	1,03	1,07	0,000
CT90	1,02	1,01	1,04	0,014
CPAP	0,17	0,04	0,67	0,011

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; CT90: tiempo de registro con SaO₂ por debajo de 90%; DM: diabetes mellitus; IAH: índice de apnea hipopnea; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; RR: riesgo relativo.**Tabla 6**

Ajuste del modelo y efecto de los predictores expresados como RR e IC de 95% para DM

	RR	IC 95%		valor p
		Inferior	Superior	
IMC	1,08	1,03	1,13	0,003
AOS grave	2,95	1,04	8,40	0,042
IDO	1,04	1,01	1,06	0,008
CPAP	0,32	0,11	0,95	0,040

AOS grave: IAH $\geq$ 30.

AOS: apnea obstructiva del sueño; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; DM: diabetes mellitus; IAH: índice de apnea hipopnea; IC: intervalo de confianza; IDO: índice de desaturación de oxígeno; IMC: índice de masa corporal; RR: riesgo relativo.

siguieron a 1.216 sujetos, la incidencia acumulada a los cuatro años fue de 7,9% y de 14% a los ocho años²⁵.

Distintas series han mostrado un incremento del riesgo de desarrollar DM en pacientes con AOS grave. Kendzerska et al. encontraron que los enfermos con AOS grave tenían 30% más de probabilidades de sufrir DM con respecto a aquellos sin AOS²⁰. Estas incrementan en otros estudios hasta 71%²⁴. En el nuestro, 38% de los usuarios con AOS moderada-grave padecieron DM con respecto a 10% con AOS leve y 2,7% sin AOS. El riesgo relativo de presentar DM en personas con AOS grave fue de 2,95 (IC 95% [1,04-8,40]); p = 0,042], cifras similares a las aportadas por Xu et al. quienes encuentran unos índices de riesgo de 2,01 (IC 95% [1,06-3,81]) en AOS moderado y 2,62 (IC 95% [1,40-4,93]) en AOS grave⁸. En el estudio de Siddiquee et al., los participantes con AOS moderado-grave tenían un riesgo 1,5 veces mayor de desarrollar DM al final del seguimiento de ocho años, tras ajustar las posibles covariables²⁵.

Aunque distintos estudios recientes relacionan el AOS con la DM incidente^{3,9,21}, existe, sin embargo, escasa información con respecto a la asociación entre AOS con la preDM incidente. En nuestra serie, 12,1% llegan a padecer preDM tras una mediana de seguimiento de 98 meses y, al contrario que en la DM, no hemos encontrado conexión entre la gravedad de la AOS y la preDM incidente. Sin embargo, sí que hemos comprobado que la preDM es una situación que padecen muchas personas y que posteriormente pasan a desarrollar DM, siendo el AOS un factor que puede intervenir. De hecho,

41 de los 47 enfermos con DM incidente (87,2%) tenían preDM en la muestra inicial. De esos 41, 38 padecían un AOS. Esta evolución de preDM a DM ha sido también observada en otros estudios^{9,26}. Todo ello enfatiza la importancia de la preDM e identifica los vínculos con la AOS. De los 38 enfermos con AOS, 11 (30%) seguían ya tratamiento con CPAP y a pesar de ello evolucionaron a DM. Por tanto, es posible que estos pudieran beneficiarse del tratamiento con antidiabéticos orales. Solo uno de los enfermos seguía terapia con metformina. Son escasos los estudios sobre este tema. Tang et al., en 36 pacientes seguidos durante 24 meses, encontraron que la combinación de dapagliflozina y metformina optimizó el control glucémico en usuarios con AOS y DM, además de mejorar la sintomatología asociada al AOS. En otro estudio, la metformina mejoró el control glucémico, pero no ayudó al manejo de la AOS^{27,28}. Es de destacar también la mayor presencia de comorbilidad según el índice de Charlson y enfermedad cardiovascular, como HTA en el grupo con DM incidente con respecto al de preDM incidente. Por tanto, el tratamiento de AOS es un factor esencial para prevenir una patología metabólica y cardiovascular. Entre los tratamientos, la CPAP es la que ha demostrado un claro beneficio en estos enfermos².

El uso regular de CPAP, que se logró en aproximadamente un tercio de los sujetos con AOS moderada-grave, se asoció con una reducción de la DM incidente⁸. En nuestro estudio, 26% completaron el tratamiento con CPAP durante todo el seguimiento, de acuerdo con las indicaciones de nuestras guías¹⁷. Esta terapia se

relacionó con la reducción del riesgo de DM en nuestros enfermos.

Distintos estudios han informado de efectos metabólicos beneficiosos de la CPAP en pacientes con una alta adherencia a la terapia y a muy corto plazo²⁹⁻³¹. Recientemente, a largo plazo, en un estudio de seguimiento durante cinco años, se encontró que la CPAP reduce el desarrollo de DM en personas con AOS³². Sin embargo, en un estudio de Löffler et al., con 888 participantes, con una mediana de seguimiento de 4,3 años, no se observó evidencia de que la terapia con CPAP afectara al control glucémico en aquellos pacientes con DM o predM, en comparación con el tratamiento estándar¹². Múltiples factores pueden contribuir a la heterogeneidad de los resultados, incluidos diferentes niveles de cumplimiento de la CPAP o diversas duraciones de esta terapia.

Hay algunas limitaciones que deben ser consideradas en la interpretación de nuestros hallazgos. El número de pacientes tratados con CPAP no es elevado y es posible que el tamaño de la muestra sea reducido para este análisis. Por otra parte, la generalización de los resultados debe hacerse con precaución al ser un estudio de un solo centro. Finalmente, la valoración de la gravedad de la AOS, basada únicamente en el IAH, no refleja la heterogeneidad de la enfermedad, aunque nosotros hemos tenido en cuenta también el CT90 como reflejo de la hipoxemia, el grado de obesidad medido por el IMC y las comorbilidades.

En definitiva, nuestro estudio muestra que la presencia de AOS es un factor de riesgo de DM incidente, que se incrementa en los pacientes con AOS grave y disminuye tras el tratamiento con CPAP en los casos moderados y graves. Estos hallazgos sugieren que los proveedores de atención médica que trabajan en los campos de diabetes y AOS deberían evaluar a los usuarios que presentan una afección para detectar la presencia de la otra. La intervención temprana puede prevenir eventos cardiovasculares al realizar un diagnóstico temprano de AOS en personas con DM o predM y disminuir la morbilidad en este segmento de la población.

Consideraciones éticas

Consentimiento informado según dictamen del Comité de Ética de la investigación de Santiago-Lugo. Código de Registro: 2019/219.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Appendix A. ACTIVIDAD DEL EQUIPO INVESTIGADOR:

Romina Abelleira. Concepción y diseño del estudio. Autora. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Carlos Zamarrón. Recogida de los datos. Concepción y diseño del estudio. Autor. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Vanessa Riveiro. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Ana Casal. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

María Elena Toubes. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Carlos Rábade. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Jorge Ricoy. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Adriana Lama. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Nuria Rodríguez-Núñez. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Lucía Ferreiro. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Juan Rodríguez Ozores. Recogida de los datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

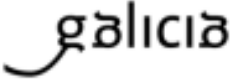
Luis Valdés. Concepción y diseño del estudio. Autor. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo. Aprobación final del manuscrito.

Bibliografía

1. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70-81.
2. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med.* 2019;15:301-34.
3. Qie R, Zhang D, Liu L, Ren Y, Zhao Y, Liu D, et al. Obstructive sleep apnea and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes.* 2020;12:455-64.
4. Kamble PG, Theorell-Haglöw J, Wiklund U, Franklin KA, Hammar U, Lindberg E, et al. Sleep apnea in men is associated with altered lipid metabolism, glucose tolerance, insulin sensitivity, and body fat percentage. *Endocrine.* 2020;70:48-57.
5. Franch Nadal J, Mata Cases M, Mauricio Puente D. Epidemiología y control clínico de la diabetes mellitus tipo 2 y sus comorbilidades en España (estudio e-Control). *Med Clin.* 2016;147:1-7.
6. Lu M, Wang Z, Zhan X, Wei Y. Obstructive sleep apnea increases the risk of cardiovascular damage: a systematic review and meta-analysis of imaging studies. *Syst Rev.* 2021;10:212.
7. Wang X, Bi Y, Zhang Q, Pan F. Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Respiology.* 2013;18:140-6.
8. Xu PH, Hui CKM, Lui MMS, Lam DCL, Fong DYT, Ip MSM. Incident Type 2 Diabetes in OSA and Effect of CPAP Treatment: A Retrospective Clinic Cohort Study. *Chest.* 2019;156:743-53.
9. Wang C, Tan J, Miao Y, Zhang Q. Obstructive sleep apnea, prediabetes and progression of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2022;13:1396-411.
10. Kim NH, Cho NH, Yun CH, Lee SK, Yoon DW, Cho HJ, et al. Association of obstructive sleep apnea and glucose metabolism in subjects with or without obesity. *Diabetes Care.* 2013;36:3909-15.
11. Shaw JE, Punjabi NM, Naughton MT, Willes L, Bergenstal RM, Cistulli PA, et al. The Effect of Treatment of Obstructive Sleep Apnea on Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:486-92.
12. Löffler KA, Heeley E, Freed R, Meng R, Bittencourt LR, Gonzaga Carvalho CC, et al. Continuous Positive Airway Pressure Treatment Glycemia, and Diabetes Risk in Obstructive Sleep Apnea and Comorbid Cardiovascular Disease. *Diabetes Care.* 2020;43:1859-67.
13. Shang W, Zhang Y, Wang G, Han D. Benefits of continuous positive airway pressure on glycaemic control and insulin resistance in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea: A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23:540-8.
14. Abud R, Salgueiro M, Drake L, Reyes T, Jorquera J, Labarca G. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) preventing type 2 diabetes mellitus in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2019;62:14-21.
15. Cattazzo F, Pengo MF, Giontella A, Soranna D, Bilo G, Zambon A, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Glucose and Lipid Profiles in Patients With Obstructive Sleep Apnoea: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Bronconeumol.* 2023;59:370-6.
16. Abelleira R, Zamarrón C, Riveiro V, Casal C, Toubes ME, Rábade C, et al. Apnea obstructiva del sueño y diabetes mellitus. Un estudio de casos y controles.

- Med Clin (Barc). 2023, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2023.07.031>. S0025-7753(23)00522-5.
17. Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Álvarez ML, Almen-dros I, Alonso-Fernández A, et al. International Consensus Document on Obstructive Sleep Apnea. Arch Bronconeumol. 2022;58:52–68.
 18. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2021 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes. 2021;39:14–43.
 19. Ding Q, Qin L, Wojcick B, Inzucchi SE, Ibrahim A, Bravata DM, et al. Polysomno-graphic Phenotypes of Obstructive Sleep Apnea and Incident Type 2 Diabetes: Results from the DREAM Study. Ann Am Thorac Soc. 2021;18:2067–78.
 20. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive sleep apnea incident diabetes. A historical cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190:218–25.
 21. Yu Z, Cheng JX, Zhang D, Yi F, Ji Q. Association between Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes Mellitus: A Dose-Response Meta-Analysis. Evid Based Com-plement Alternat Med. 2021;2021:1337118.
 22. Ota H, Fujita Y, Yamauchi M, Muro S, Kimura H, Takasawa S. Relationship Between Intermittent Hypoxia and Type 2 Diabetes in Sleep Apnea Syndrome. Int J Mol Sci. 2019;20:4756.
 23. Faria A, Laher I, Fasiipe B, Ayas NT. Impact of Obstructive Sleep Apnea and Current Treatments on the Development and Progression of Type 2 Diabetes. Curr Dia-betes Rev. 2022;18, e160222201169.
 24. Nagayoshi M, Punjabi NM, Selvin E, Pankow JS, Shahar E, Iso H, et al. Obstructive sleep apnea and incident type 2 diabetes. Sleep Med. 2016;25:156–61.
 25. Siddiquee AT, Kim S, Thomas RJ, Lee MH, Ku Lee S, Shin C. Obstructive sleep apnoea and long-term risk of incident diabetes in the middle-aged and older general population. ERJ Open Res. 2023;9:00401–2022.
 26. Brunisholz KD, Joy EA, Hashibe M, Gren LH, Savitz LA, Hamilton S, et al. Inci-dental Risk of Type 2 Diabetes Mellitus among Patients with Confirmed and Unconfirmed Prediabetes. PLoS One. 2016;11:e0157729.
 27. Tang Y, Sun Q, Bai XY, Zhou YF, Zhou QL, Zhang M. Effect of dapagliflozin on obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes: a preliminary study. Nutr Diabetes. 2019;9:32.
 28. Lin D, Rein L, Tarima S, Woodson BT, Meurer JR. The Relationship between Metformin and Obstructive Sleep Apnea. J Sleep Med Disord. 2015;2:1027.
 29. Mokhlesi B, Grimaldi D, Beccuti G, Van Cauter E. Effect of one week of CPAP treatment of obstructive sleep apnoea on 24-hour profiles of glucose, insu-lin and counter-regulatory hormones in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017;19:452–6.
 30. Pamidi S, Wroblewski K, Stepien M, Sharif-Sidi K, Killus J, Whitmore H, et al. Eight Hours of Nightly Continuous Positive Airway Pressure Treatment of Obs-tructive Sleep Apnea Improves Glucose Metabolism in Patients with Prediabetes. A Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192:96–105.
 31. Ioachimescu OC, Anthony JJ Jr, Constantin T, Ciavatta MM, McCarver K, Sweeney ME. VAMONOS (Veterans Affairs' Metabolism Obstructed and Non-Obstructed Sleep) Study: Effects of CPAP Therapy on Glucose Metabolism in Patients with Obstructive Sleep Apnea. J Clin Sleep Med. 2017;13:455–66.
 32. O'Connor-Reina C, Alcalá LR, Ignacio JM, García Iriarte MT, Llatas MC, Casado Morente JC, et al. Risk of diabetes in patients with sleep apnea: comparison of surgery versus CPAP in a long-term follow-up study. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2023;52:16.

8.2 ANEXO 2. APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO.

 XUNTA DE GALICIA CONSELLERÍA DE SANIDADE Secretaría Xeral Técnica	Comité de Ética de la Investigación Santiago Lugo	
 DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO 		
Ana Estany Gestal, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,		
CERTIFICA:		
Que este Comité evaluó en su reunión del día 23 de julio de 2019 el estudio:		
Título: Relación entre la diabetes y el síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Un estudio de casos y controles Versión: 2.0 Promotor/a: Luis Valdés Cuadrado Investigador/a: Luis Valdés Cuadrado, José María García Prim Código de Registro: 2019/219		
Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen FAVORABLE para la realización del citado estudio.		

Y HACE CONSTAR QUE:

1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes.

2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

Presidente

Juan Manuel Vázquez Lago. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Vicepresidenta

Pilar Rodríguez Ledo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Secretaria

Ana Estany Gestal. Licenciada en Farmacia. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

Secretario Suplente

Lorenzo Armenteros del Olmo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Vocales

María José Alfaro Águila-Real. Paciente experta. Lugo

Francisco Campos Pérez. Biólogo. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

Rosana Castelo Domínguez. Farmacéutica de Atención Primaria. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Ricardo García Martínez. Licenciado en Derecho. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Jaime Gulín Dávila. Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Cristina Márquez Riveras. Enfermera. Dirección Xeral de Saúde Pública.

Guillermo José Prada Ramallal Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

Jesús Prego Domínguez. Enfermero. Área de Gestión Integrada de Santiago.

María Mercedes Rodicio García. Médico especialista en Pediatría. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Carlos Rodríguez Moreno. Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Sandra Vidal Martínez. Enfermera. Área de Gestión Integrada de Santiago

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda, en Santiago de Compostela,

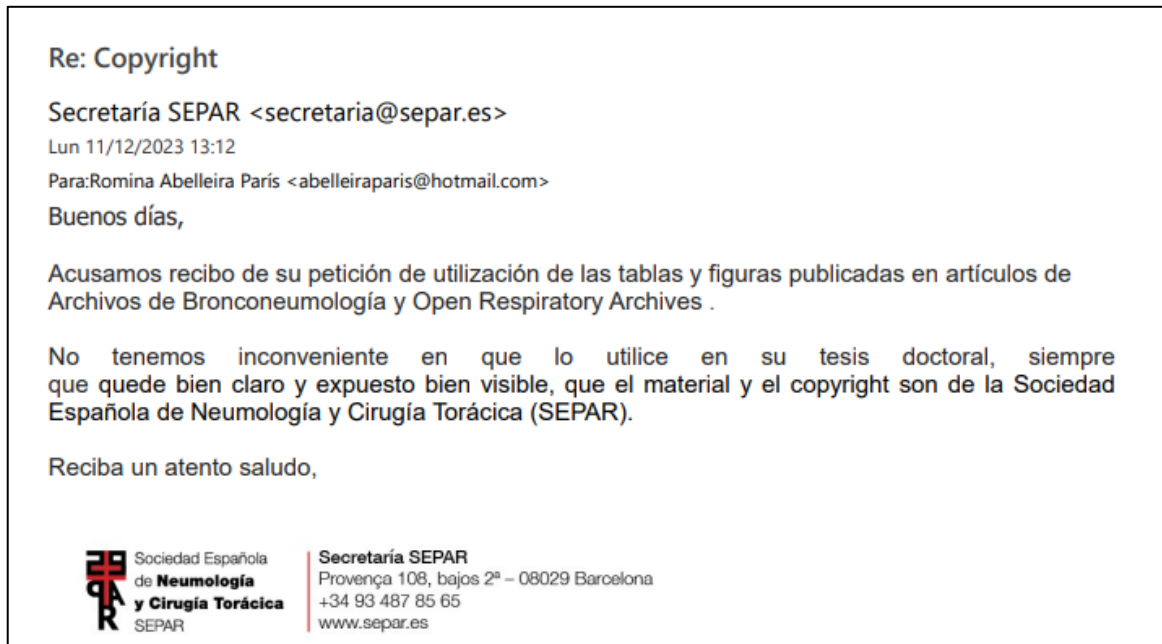
La Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,

**ESTANY
GESTAL
ANA -
46896853Z**

Firmado digitalmente por
ESTANY GESTAL, ANA -
46896853Z
Número de reconocimiento
(SIN) = 00,
Certificado (CER) = 46896853Z
C = Galicia, O = IISG, CN = ESTANY
GESTAL, OU = ESTANY GESTAL
AN - 46896853Z
Fecha: 2015.09.01 09:10:45
+0200

8.3 ANEXO 3. PERMISOS DE LAS TABLAS Y FIGURAS INCLUIDAS EN LA TESIS.

8.3.1 Anexo 3.1. Permiso para el uso de tabla 1 y 2, y figuras 6,7, 8 y 9 incluidas en la tesis



8.3.2 Anexo 3.2. Permiso para el uso de la figura 3



8.3.3 Anexo 3.3. Permiso para el uso de las figuras 4 y 5

FW: Copyright

 Respondió el Mar 19/12/2023 12:54.

 Vila, Esther (ELS-BCL) <e.vila@elsevier.com>
Para: Usted

Iniciar respuesta con: [¡Muchas gracias!](#) [De acuerdo, ¡muchas gracias!](#) [Muchas gracias por su pronta respuesta.](#)

Buenos días,

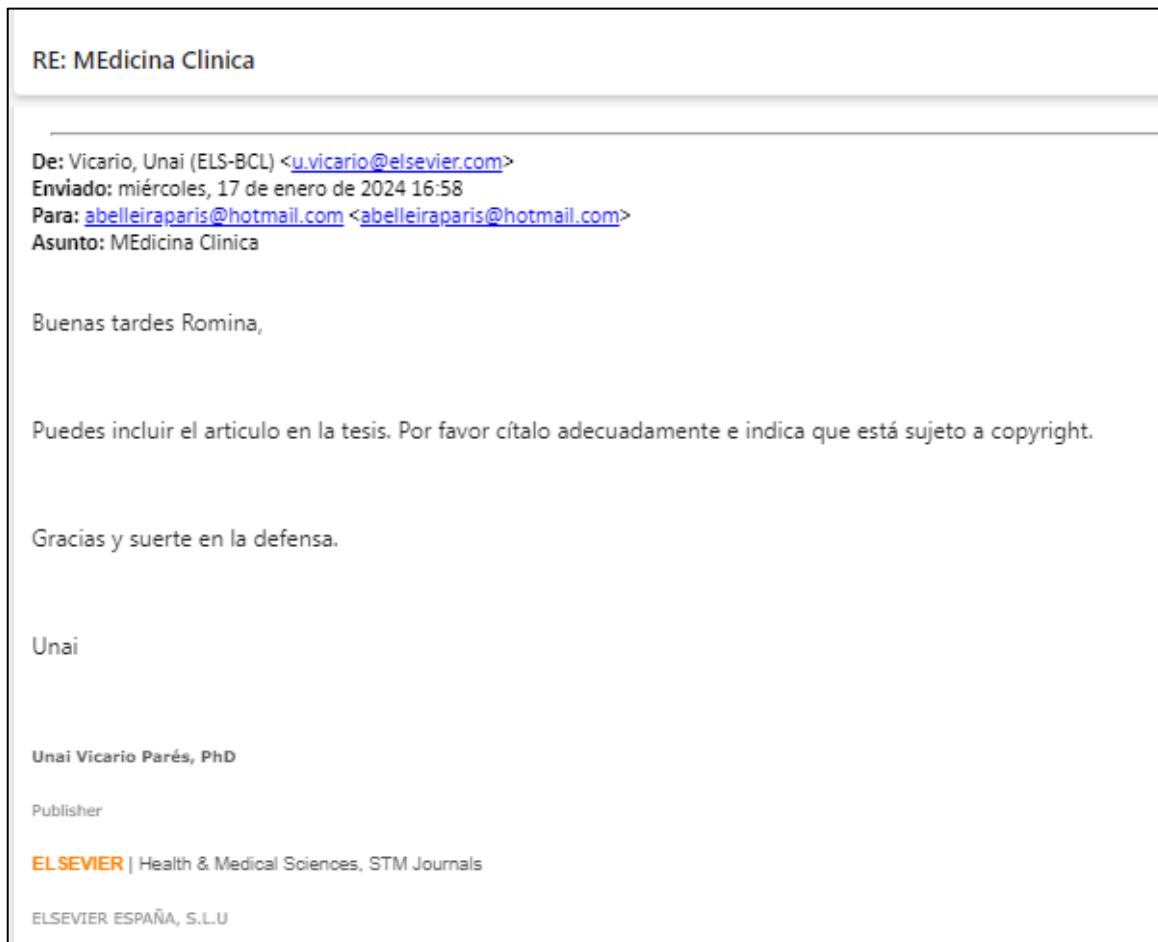
No hay ningún inconveniente en la utilización de las dos figuras indicadas en su petición que incluyo debajo.

La reproducción de este material se concede para el uso requerido y citando la fuente adecuadamente.

Un cordial saludo,

Esther Vila
Rights / Reporting
ELSEVIER
ELSEVIER Health Solutions Contents EMEA/LA
ELSEVIER ESPAÑA, S.L. Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1ª planta | Barcelona Spain | 08029
T: +34 93 5182231 M: +34 610572279
www.elsevier.es

8.4 ANEXO 4. PERMISO DE LA REVISTA PARA LA PUBLICACIÓN DE LOS ARTÍCULOS EN LA TESIS. *COPYRIGHT. MEDICINA CLÍNICA.*



RE: Medicina Clínica

Vicario, Unai (ELS-BCL) <u.vicario@elsevier.com>

Jue 18/01/2024 7:42

Para: Romina Abelleira París <abelleiraparis@hotmail.com>

Así es, misma condición para todas ellas: citar el artículo original y dejar claro que están sujetos a copyright.

Un saludo,

Unai

De: Romina Abelleira París <abelleiraparis@hotmail.com>

Enviado el: miércoles, 17 de enero de 2024 17:27

Para: Vicario, Unai (ELS-BCL) <u.vicario@elsevier.com>

Asunto: RE: Medicina Clínica

No suele recibir correos electrónicos de abelleiraparis@hotmail.com. [Por qué esto es importante](#)

*** External email: use caution ***

Buenas tardes,

Gracias por su pronta respuesta. Sobreentendiendo que este correo resume las tres solicitudes que he realizado de manera independiente (el día 12/1/24 los dos primeros y el día 14/1/23 el tercero), y que copio a continuación:

1. Romina Abelleira, Carlos Zamarrón, Alberto Ruano, Tamara Lourido, Nuria Rodríguez-Núñez, Francisco J González-Barcala, María E Toubes , José M Álvarez-Dobaño , Jorge Ricoy , Luis Valdés. Impact of sleep apnoea-hypopnoea syndrome on diabetic neuropathy. A systematic review. Med Clin (Barc). 2021 Aug 13;157(3):106-113.

Doi: 10.1016/j.medcli.2020.05.060.

2. Romina Abelleira, Carlos Zamarrón, Vanessa Riveiro, Ana Casal, María E. Toubes, Carlos Rábade, Jorge Ricoy, Adriana Lama, Nuria Rodríguez-Núñez, Lucía Ferreiro, Luis Valdés. Diabetes y apnea obstructiva del sueño. Un estudio de casos y controles. Med Clin (Barc). 2023 Oct 3; S0025-7753(23)00522-5.

Doi: 10.1016/j.medcli.2023.07.031

3. Romina Abelleira, Carlos Zamarrón, Vanessa Riveiro, Ana Casal, María E. Toubes, Carlos Rábade, Jorge Ricoy, Adriana Lama, Nuria Rodríguez-Núñez, Lucía Ferreiro, Juan Rodríguez-Ozores, Luis Valdés. Relación entre la apnea obstructiva del sueño y la diabetes mellitus tipo 2. Med Clin (Barc). 2024 Jan 13;S0025-7753(23)00714-5

Doi: 10.1016/j.medcli.2023.11.014

A espera de una respuesta de confirmación, reciba un cordial saludo

Muchas gracias por sus buenos deseos

Romina Abelleira

8.5 ANEXO 5. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.

8.5.1 Tablas

Tabla 1. Investigaciones que analizan la prevalencia de la apnea obstructiva del sueño por país.....	29
Tabla 2. Diagnóstico diferencial hipersomnia.....	34
Tabla 3. Clasificación de la obesidad según el IMC.	34
Tabla 4. Epworth, probabilidades: 0 ninguna, 1 es leve, 2 es moderada y 3 es alta.....	38
Tabla 5. Clasificación de los niveles de estudio.....	46
Tabla 6. Efectos secundarios de la CPAP y sus posibles soluciones.	53
Tabla 7. Escala de calidad utilizada para evaluar los estudios incluidos.	67
Tabla 7. Escala de calidad utilizada para evaluar los estudios incluidos	77
Tabla 8. Características de los estudios incluidos.	81
Tabla 9. Características clínico-demográficas de los pacientes incluidos en los estudios seleccionados, comparando la población SAHS con la no SAHS.	82
Tabla 10. Características demográficas, síntomas referidos y comorbilidades de la muestra	93
Tabla 11. Características de la poligrafía basal	94
Tabla 12. Diabetes y prediabetes en relación con el nivel de gravedad de la AOS.....	94
Tabla 13. Características demográficas, síntomas y datos de la poligrafía respiratoria nocturna de los pacientes con diabetes mellitus	95
Tabla 14. Características demográficas, síntomas y datos de la poligrafía respiratoria nocturna de los pacientes con prediabetes	96
Tabla 15. Características de los pacientes	105
Tabla 16. Características de los pacientes que desarrollan diabetes mellitus o prediabetes durante el seguimiento	106
Tabla 17. Incidencia acumulada de Diabetes y prediabetes en relación con el nivel de gravedad de la AOS.	106
Tabla 18: Estratificación del índice de masa corporal (IMC), presencia o no de AOS y desarrollo de DM.....	107

Tabla 19. Ajuste del modelo y efecto de los predictores expresados como riesgo relativo (RR) e IC del 95% para DM.	107
--	-----

Tabla 20. Ajuste del modelo y efecto de los predictores expresados como riesgo relativo (RR) e IC del 95% para DM	107
--	-----

8.5.2 Figuras

Figura 1. Fisiopatología de la AOS. Presión crítica. Factores que influyen en el calibre vía área superior.	30
---	----

Figura 2. AOS: Cambios fisiológicos y biológicos	31
---	----

Figura 3. Clasificación de la oclusión dental de Angle. Clase I: ortognata. Clase II: retrognata. Clase III: prognata	35
--	----

Figura 4. Clase I: paladar blando, fauces, úvula, pilares. Clase II: paladar blando, fauces, úvula. Clase III: paladar blando y base de úvula. Clase IV: sólo paladar duro. Clasificación Mallampati	36
---	----

Figura 5. Clasificación de Friedman. Evaluación de la posición del paladar respecto a la lengua (A) y del tamaño amigdalario (B)	36
---	----

Figura 6. Valoración de la gravedad del paciente con apnea obstructiva del sueño (AOS) en función de distintos parámetros objetivos recomendada por el Documento Internacional de Consenso.....	46
--	----

Figura 7. Abordaje multidisciplinar de la apnea obstructiva del sueño	49
--	----

Figura 8. Algoritmo terapéutico de la apnea obstructiva del sueño	51
--	----

Figura 9. Algoritmo del seguimiento de los pacientes con apnea obstructiva del sueño	60
---	----

Figura 10. Algoritmo de selección de la muestra.....	90
---	----



La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una enfermedad muy prevalente en la población general y una de las principales causas de morbilidad y de consulta frecuente y, por ende, de consumo de recursos sociosanitarios. En los pacientes con AOS es común que se asocien otras comorbilidades como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Esta asociación parece ser bidireccional. Además, de forma individual y, probablemente, de forma combinada ambas patologías participan en el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

En este trabajo, con diferente metodología, se ha identificado si existe mayor riesgo de neuropatía diabética entre los pacientes con AOS y DM2, se ha estudiado la asociación de la AOS con la DM2 y con la prediabetes, se han identificado los factores predictores y se ha evaluado el efecto de la terapia CPAP.