

Associació entre diabetes mellitus i síndrome d'apnea-hipopnea del son

*Marta Torrella
Unitat de Pneumologia
Hospital General de
Granollers*

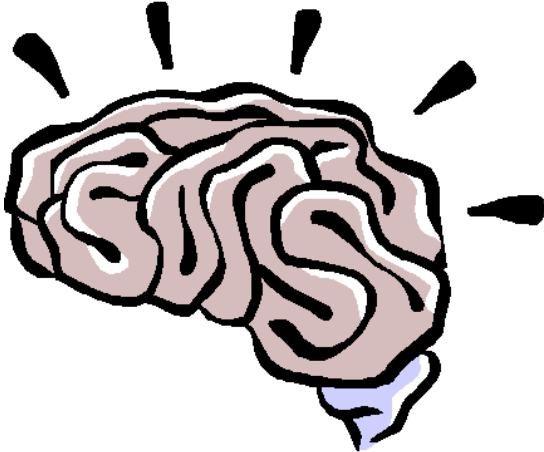
↓ To muscular VAS



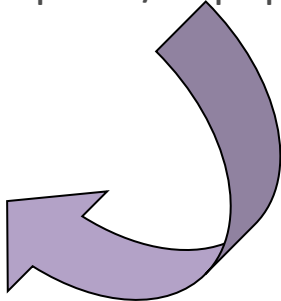
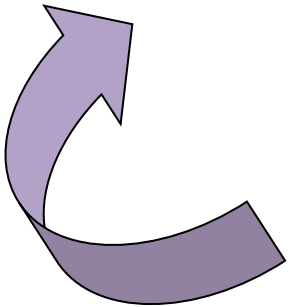
Normòxia



Apnea / Hipopnea Obstructiva



Alertament (arousal)

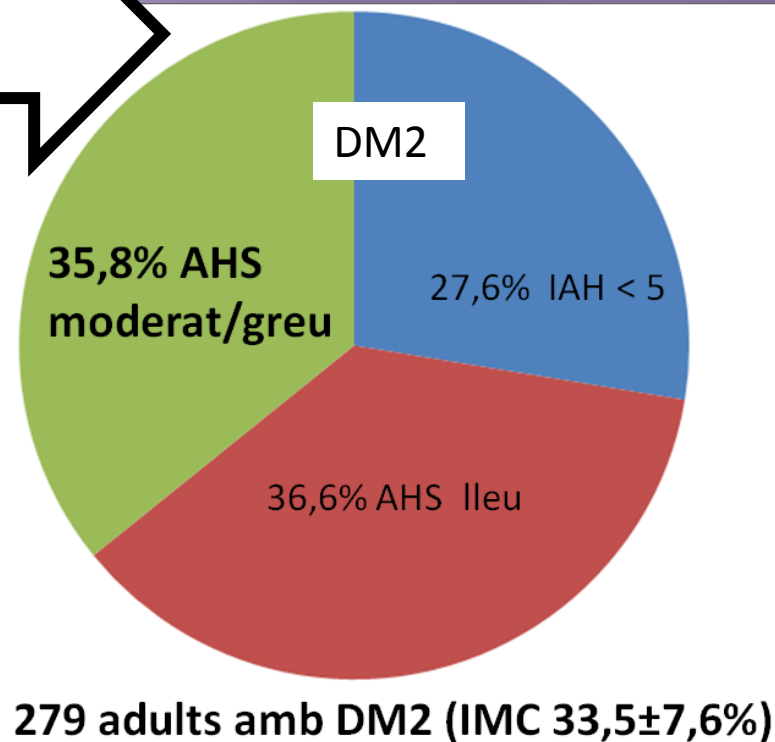


Hipòxia

Microdepartar. Síndrome clínica de SAHS (somnolència diürna)
Hiperactivitat simpàtica (hipertensió arterial)
Estrés oxidatiu, mediadors inflamació (lesió endotel.lial)

Increment de risc cardiovascular

Unitat Diabetes



Més de 2/3 dels DM2 tenen una AHS no diagnosticada
Einhorn et al. Endocr Pract. 2007; 13:355-62

Trovalles preliminars similars en la DM1

16/40 (40%) pacients DM1 tenien AHS moderada/greu (IAH ≥ 15)

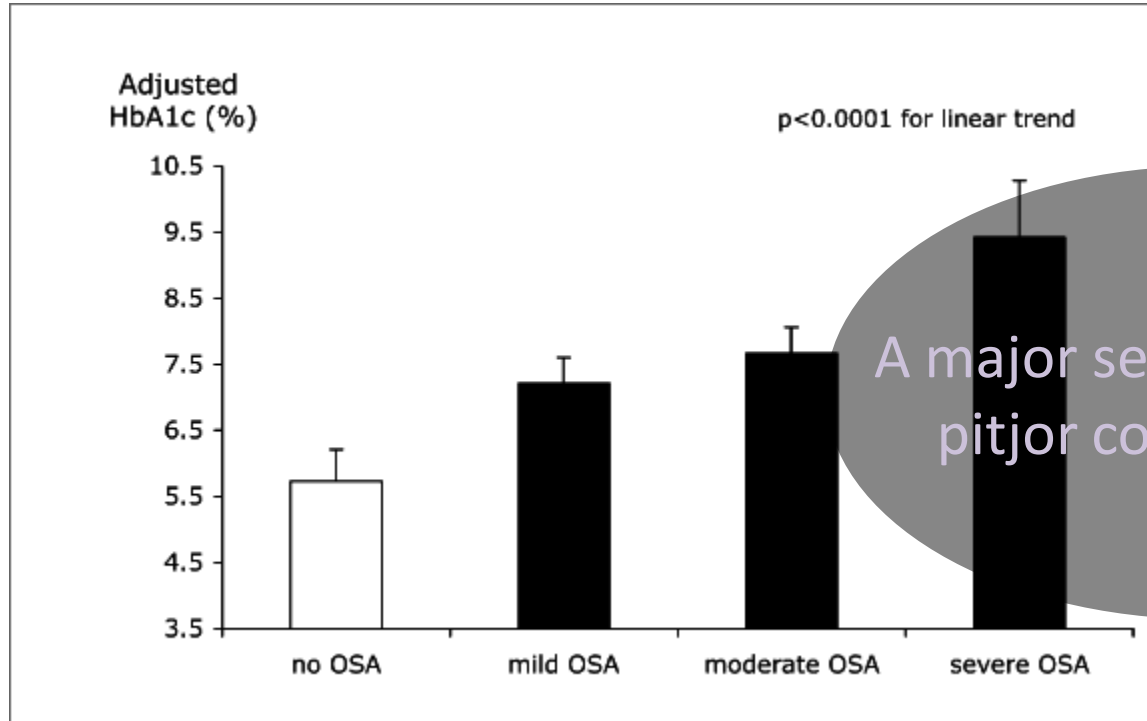
Borel AL Diabet. Med. 2010;27:1328-1329

Impact of Untreated Obstructive Sleep Apnea on Glucose Control in Type 2 Diabetes

Renee S. Aronsohn¹, Harry Whitmore¹, Eve Van Cauter¹, and Esra Tasali¹

¹Department of Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois

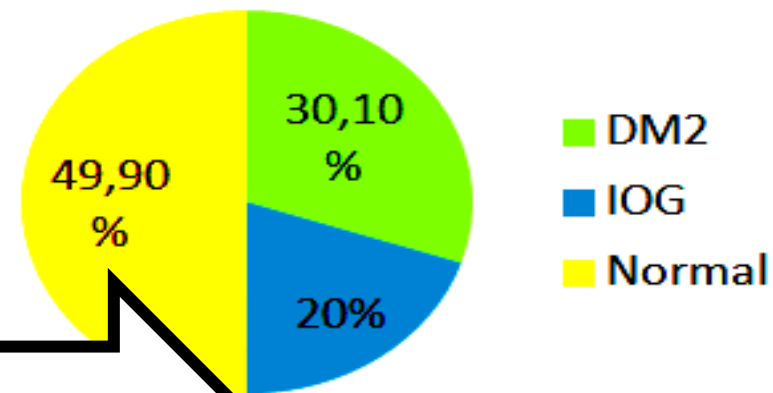
60 patients consecutius amb DM2 reclutats en dispensaris de consulta ambulatòria.



Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome

Meslier et al. *Eur Respir J* 2003; 22: 156–160

Percentatge de
DM2/IOG en els SAHS
(IAH \geq 10)



Unitat del Son

595 varons amb SAHS

	AHI<10	AHI 10–29	AHI 30-49	AHI ≥50	P valor
Fasting glucose mM	5.2±0.1	5.4±0.1	5.4±0.1	5.7±1.1	<0.001
Postload glucose mM	6.3±0.2	7.0±0.3	7.0±0.3	8.5±0.2	<0.0001
Fasting insulin mU.L-1	11.2±0.8	14.2±0.8	13.3±0.9	16.8±0.9	<0.0002
Postload insulin mU.L-1	56.7±6.4	74.3±5.7	72.7±6.2	102.6±5.7	<0.0001
Fasting G0/I0	0.65±0.04	0.51±0.02	0.53±0.03	0.45±0.02	<0.0001

En pacients que no es coneixien diabètics, conforme augmentava la severitat de la SAHS augmentava la glicèmia i es reduïa la sensibilitat insulínica.

Meslier et al. Eur Respir J 2003; 22: 156–160.

Association of Sleep Apnea and Type II Diabetes

A Population-based Study



1,387 participants de la Wisconsin Sleep Cohort

- La prevalença de DM en el grup amb AHS moderada/greu ($IAH \geq 15$) és del 14,7% enfront el 2,8% en el grup $IAH < 5$.
- **OR crua de patir DM és de 4.75** (IC 95%: 2.62–8.63 $p < 0.0001$).
- OR ajustada (edat, sexe, circumferència abdominal) es redueix a 2,3 (IC 95%: 1,28-4,11; $p < 0.005$)... **relació causal???**

Reichmuth et al. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:1590–1595

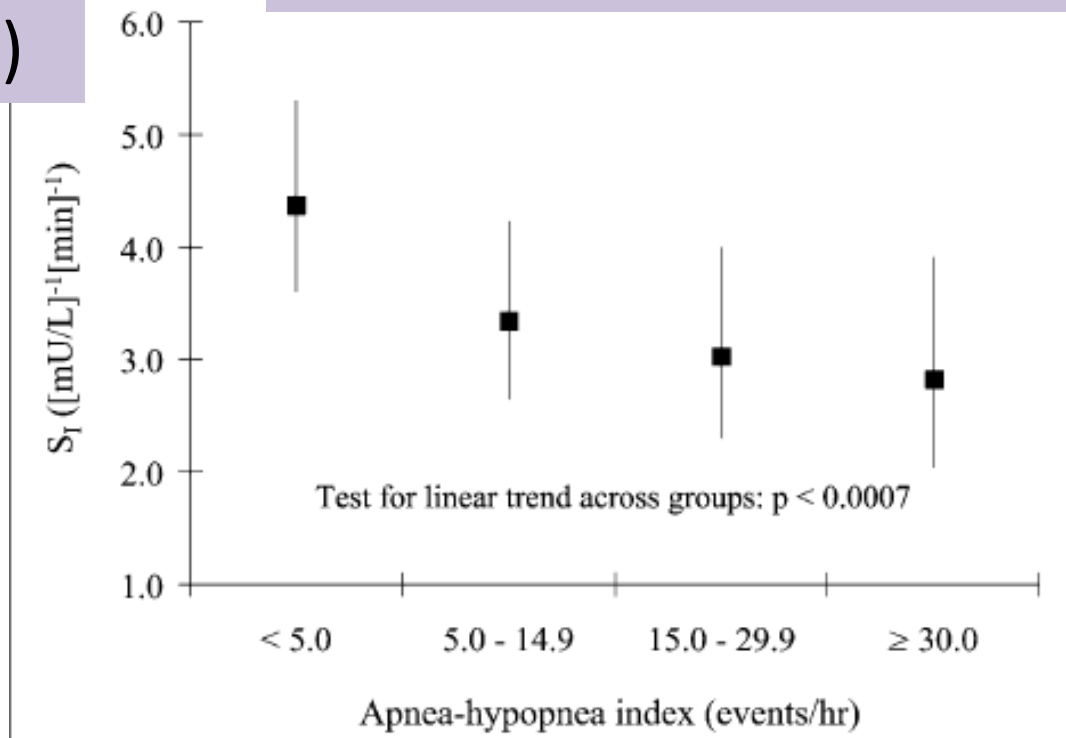
Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing

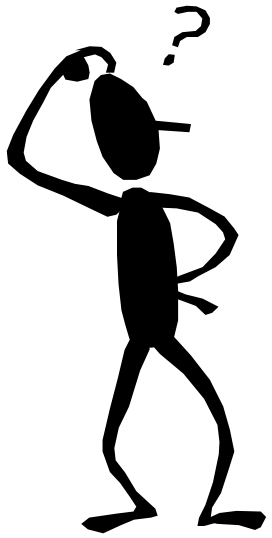
Naresh M. Punjabi¹ and Brock A. Beamer¹

Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test

insulin-sensitivity (SI)

118 subjectes població general no diabètics

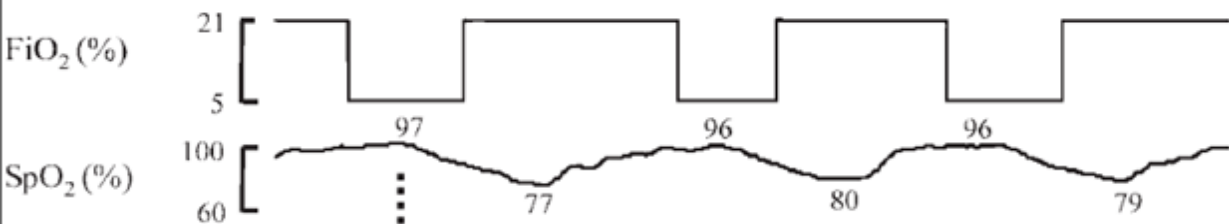
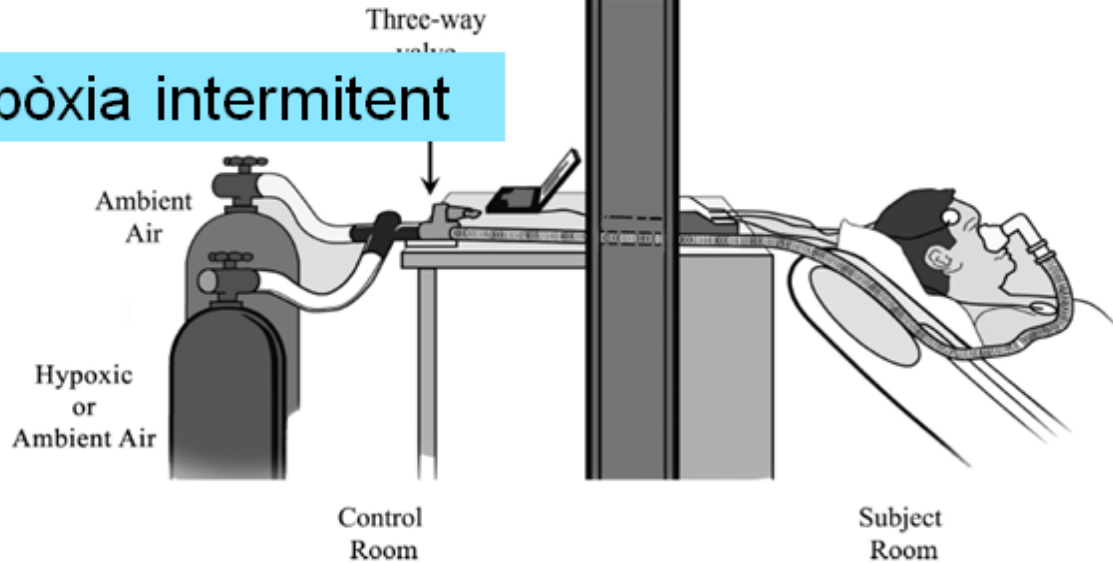




Sembla altament probable
que DM i AHS tenen una
relació de causalitat...

I quina és la direcció de la
causalitat?...

Hipòxia intermitent



La HI aguda en ratolins i en humans provoca resistència insulínica durant la hipòxia que reverteix al recuperar la normòxia.

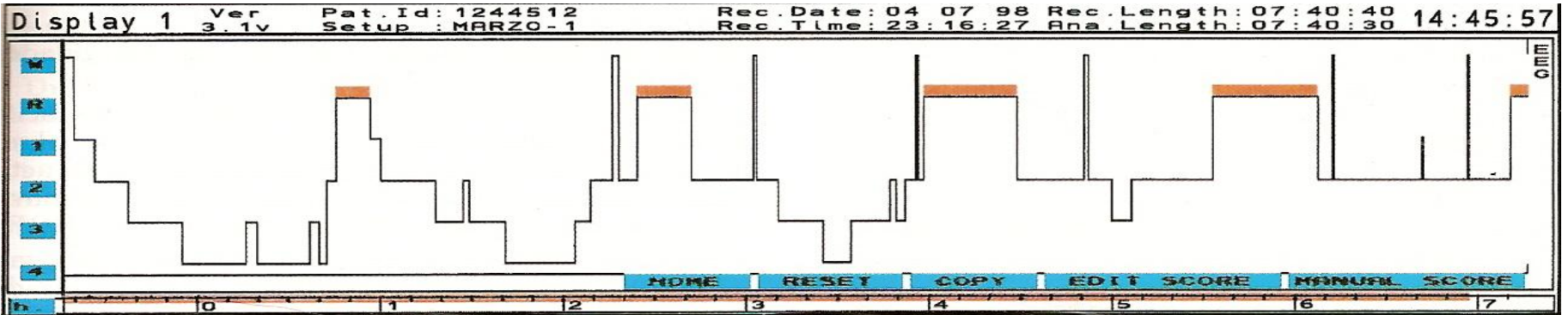
La HI sostinguda de llarg termini (12 setmanes) en ratolins causa resistència insulínica lleu (no afecta la tolerància a la glucosa) en ratolins no obesos / **severa en ratolins amb obesitat induïda per dieta, en els que l'índex HOMA es va doblar i es va induir severa intolerància a la glucosa.**

Lyori N. Am J Respir Crit Care Med pp 851–857, 2007

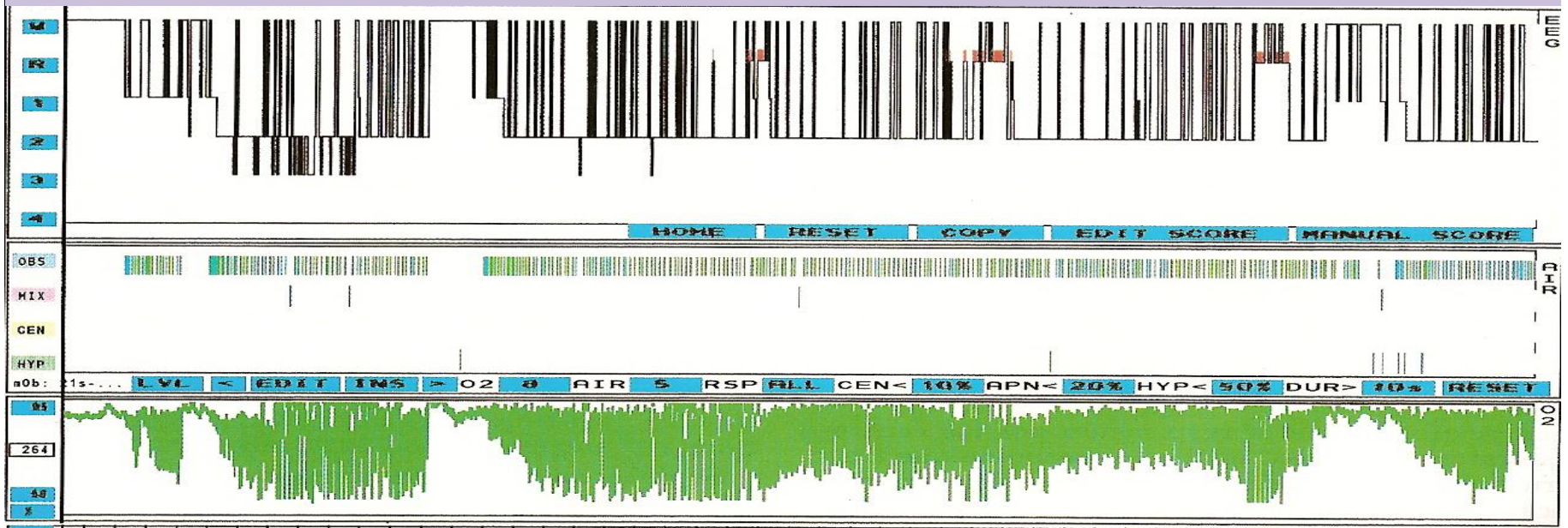
Yokoe T. J Physiol 586.3 (2008) pp 899–911

Louis M. J Appl Physiol 106: 1538–1544, 2009

Drager LF. Obesity 19, 2167-2174 (November 2011)



El son dels pacients amb SAHS greu es caracteritza per una reducció del temps total de son, del temps de son profund (son lent) i un increment de microdespertars



Alteració experimental del son

La restricció aguda (1 dia) i crònica (fins 2 setmanes) del son (a 4 i 5,5 hores/nit) provoca resistència insulínica i intolerància a la glucosa en individus sans i amb DM tipus I.

Donga E. J Clin Endocrinol Metab 95: 2963–2968, 2010

Buxton OM. Diabetes 59:2126–2133, 2010

Nedeltcheva. J Clin Endocrinol Metab 94: 3242–3250, 2009

Schmid SM. SLEEP 2011;34(3):371-377

van Leeuwen W. Int J Endocrinol 2010, Article ID 108641

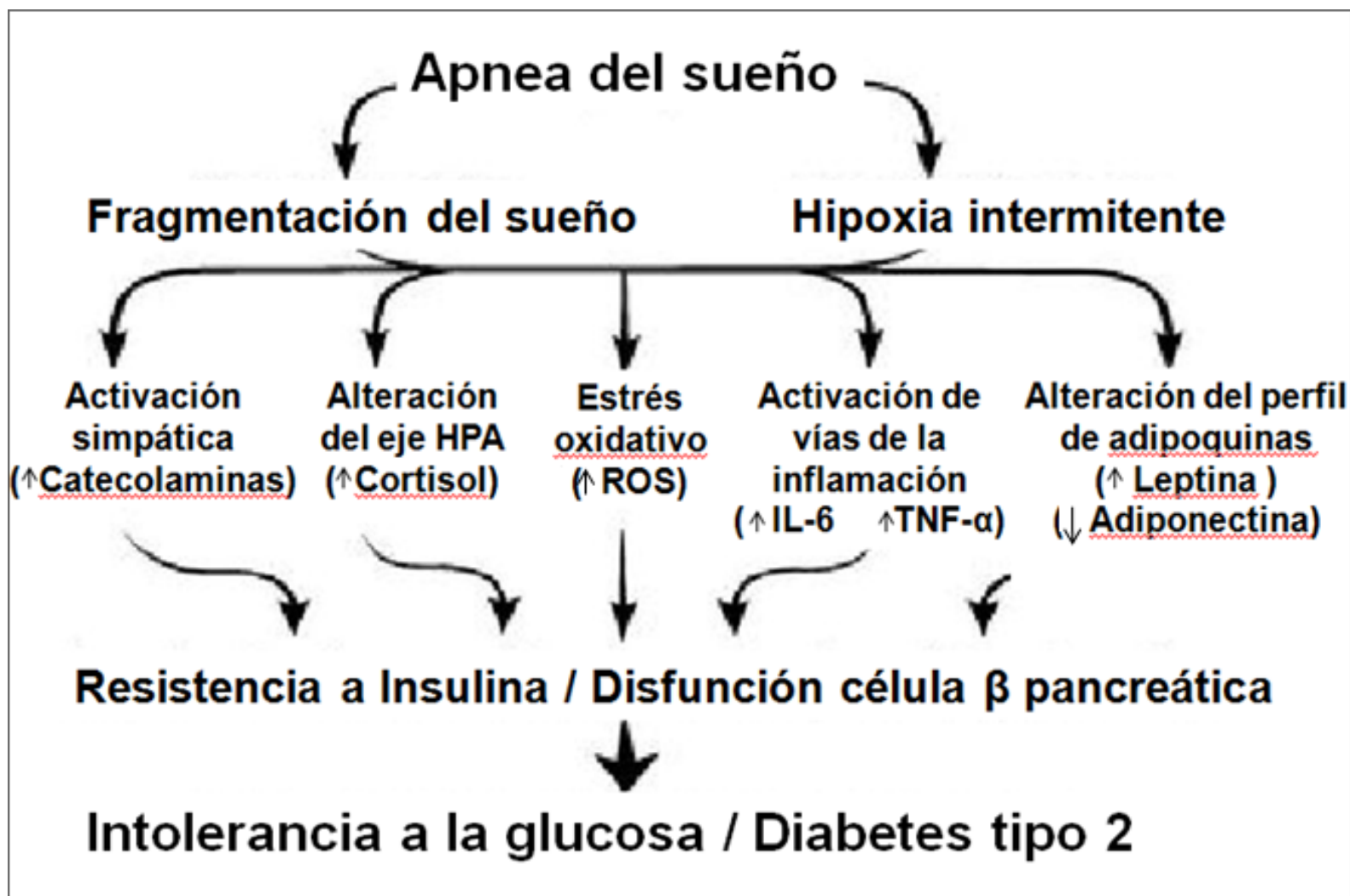
La reducció selectiva del son lent en humans sans redueix un 25% la sensibilitat insulínica.

Proc Natl Acad Sci USA 2008;105(3):1044-1049

En 2 dies de fragmentació experimental del son amb estimulació acústica es redueix un 25% la sensibilitat insulínica.

Stamatakis KA. CHEST 2010; 137(1):95–101

Mecanismos fisiopatológicos



Ficker JH. *Eur Respir J* 1998; 11: 14–19

AHS (IAH>10) en 26% (6/23) dels diabètics amb NA vs 0% diabètics sense NA

Bottini P. *Eur Respir J* 2003; 22: 654–660

Sleep-disordered breathing in nonobese diabetic subjects with autonomic neuropathy

Diabètics primis insulinotractats, majoritàriament tipus 1, no alteracions nasofaríngees.

AHS (IAH>10) en 31% (5/16) dels pacients amb NAD vs 0% controls sans i diabètics sense NA.

	CONTROLS (N=10)	DAN – (N=8)	DAN+ HP- (N=7)	DAN+ HP + (N=9)
Edat	42.0 (36.3–47.7)	45.3 (35.3–55.2)	45.3 (35.7–54.8)	48.0 (41.2–54.3)
IMC kg.m-2	24.4 (23.0–25.0)	24.8 (23.1–25.7)	24.0 (19.8–26.3)	24.1 (22.0–26.0)
DAN score		0.3 (0.0–0.6)	4.3 (3.9–5.2)	7.4 (6.6–8.5)
AHI events.h-1	2.2 (-0.1–4.1)	2.8 (0.1–5.5)	8.1 (-1.9–18.1)*	11.1 (3.3–19.0)*
			*p<0.05 vs control i DAN -	

Mecanismes fisiopatològics

Hipotèticament la **neuropatia autonòmica** alteraria els reflexes aferents de la via aèria superior, i potser la coordinació motora a nivell central.

A més la **neuropatia perifèrica** diabètica podria alterar les vies eferents motores de la musculatura dilatadora de la via aèria superior.

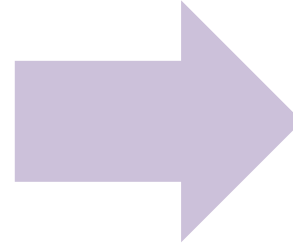
Charcot-Marie-Tooth disease and sleep apnoea syndrome: a family study. *Dematteis MLancet 2001 Jan 27;357(9252):267-72*

Increased prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with Charcot–Marie–Tooth disease: a case control study

Dziewas R. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008 Jul;79(7):829-31

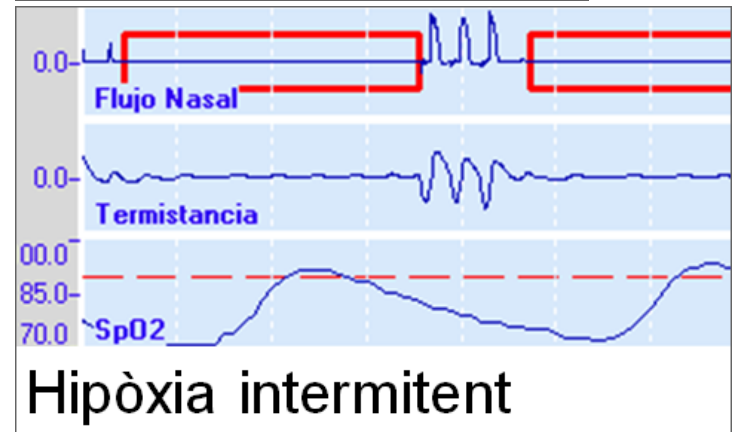
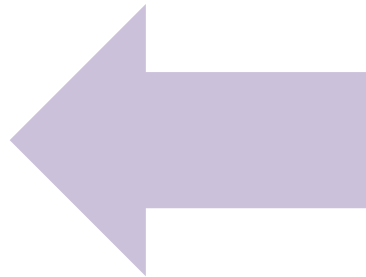
Una associació causal? Bidireccional?...

Neuropatia autonòmica
Neuropatia perifèrica



Alteració del son

**resistència
insulínica**



Podem millorar el control glicèmic amb CPAP?



Beneficial effects of severe sleep apnea therapy on nocturnal glucose control in persons with type 2 diabetes mellitus[☆]

Maria Pallayova*, Viliam Donic,

Department of Physiology and Sleep Laboratory, PJ

Monitorització glucosa intersticial nocturna en la PSG diagnòstica i en la PSG d'ajust de la CPAP

N=14, SAHS greu no insulinotractats (IAH 49±20)

Parameters	All nights without CPAP (n = 44)	All nights on CPAP (n = 40)	p-value
S.D. overnight	1.16 ± 0.27	0.55 ± 0.17	<0.001
CV (%)	13.68 ± 3.82	7.79 ± 3.15	<0.001
MOND (mmol/l)	4.5 ± 1.43	2.23 ± 0.67	<0.001
Ø nocturnal glycemia (mmol/l)	8.75 ± 1.73	7.45 ± 2.07	0.011
AUC _{>7.8(0-480 min)} (mmol/l night)	1.35 ± 1.29	0.78 ± 1.24	0.014
Data are mean ± S.D.			

CPAP Therapy of Obstructive Sleep Apnea in Type 2 Diabetics Improves Glycemic Control During Sleep

Arthur Dawson, M.D.

Monitorització glucosa intersticial 36h al diagnòstic i a ≥ 3 setms de CPAP en complidors de ≥ 4 h/d

N=20, SAHS amb IAH>15 (IAH 63 ± 30.4 , rang 19-113)

	Untreated		CPAP		P
	Mean	SD	Mean	SD	
Mean sleeping	120.7	61.1	101.9	39.0	0.03
SD of sleeping values	20.0	13.1-31.5	13.0	9.3-18.2	0.004
Maximum sleeping value	173.7	71.1	135.5	42.6	< 0.001
Maximum - minimum sleeping	86.9	46.5	56.0	23.8	0.002
Mean lights out to lights on	123.9	62.0	103.9	39.1	0.03
Mean awake after sleep onset	128.1	62.7	99.7	38.4	0.02
Postprandial breakfast	198.0	63.4	196.6	59.6	NS
24-hour mean value	153.7	52.0	142.2	43.9	0.03
24-hour SD	33.1	25.3-54.3	32.7	30.0-47.7	NS
MAGE 8	44.8	38.9-77.5	43.0	31.5-53.1	0.06
MAGE 24	77.6	44.1-122.6	82.2	66.3-95.2	NS

ORIGINAL INVESTIGATION

Type 2 Diabetes, Glycemic Control, and Continuous Positive Airway Pressure in Obstructive Sleep Apnea

Monitorització glucosa intersticial + HbA1C 72 hores abans i a 30-90 dies de CPAP

Ambika R. Babu, MD; James Herdegen, MD; Leon Fo

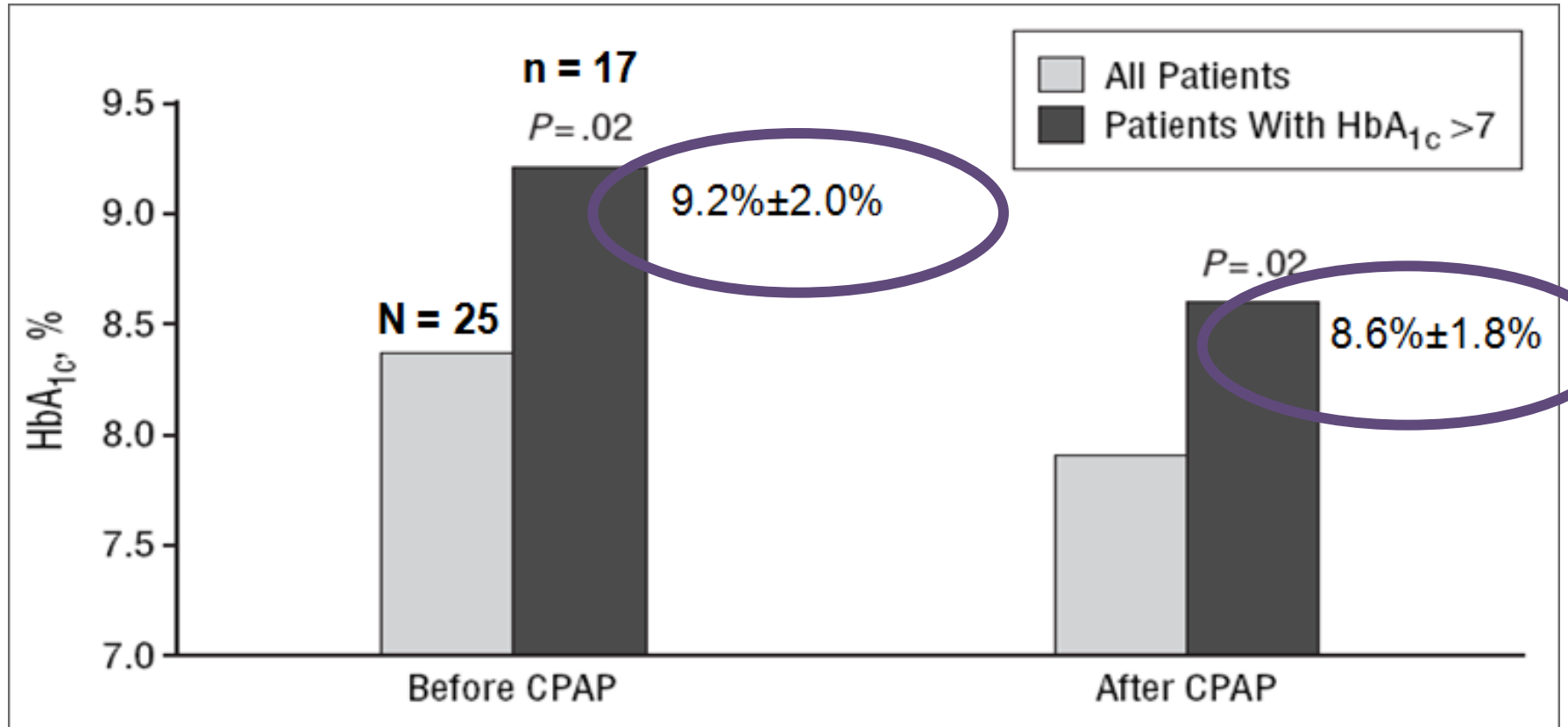
SAHS amb requeriment de CPAP (IAH 56 ± 37 , ESS 14 ± 6)

Postprandial Glucose Control	Glucose, Mean \pm SD, mg/dL			
	Patients With CPAP Use >4 h/d (n = 12)		Patients With CPAP Use ≤ 4 h/d (n = 12)	
	Pretherapy	Posttherapy	Pretherapy	Posttherapy
Breakfast	200 \pm 82	123 \pm 34*	188 \pm 53	138 \pm 49*
Lunch	203 \pm 89	136 \pm 56	195 \pm 47	144 \pm 42
Dinner	206 \pm 85	130 \pm 49	197 \pm 43	150 \pm 47

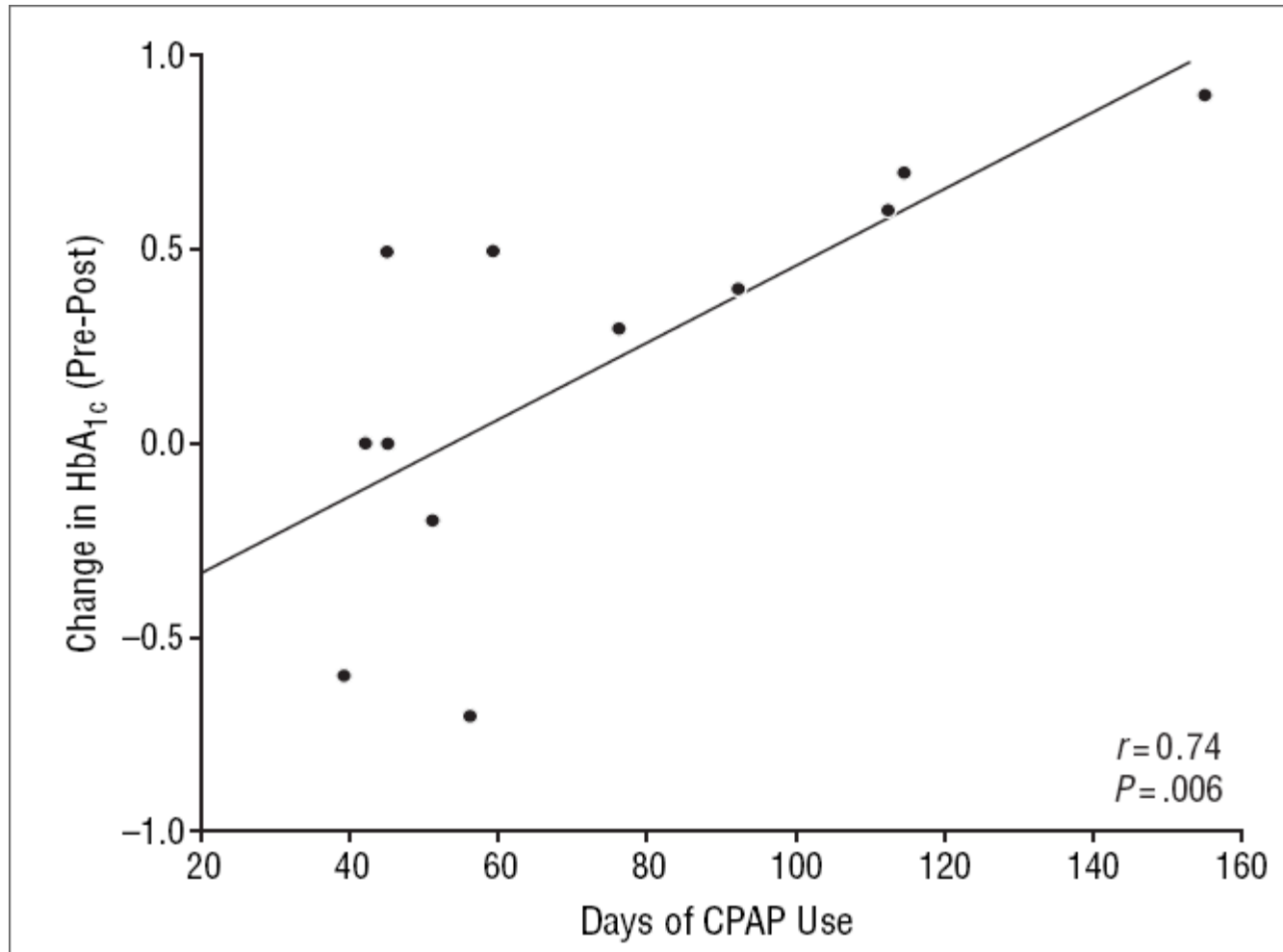
P < 0.05*P* < 0.05

La reducció de la glucosa mitjana en dejú (intèrval 4 a 6 AM) de 137 mg/dL a 122 mg/dL (6.8 mmol/L) no va ser estadísticament significativa en cap subgrup.

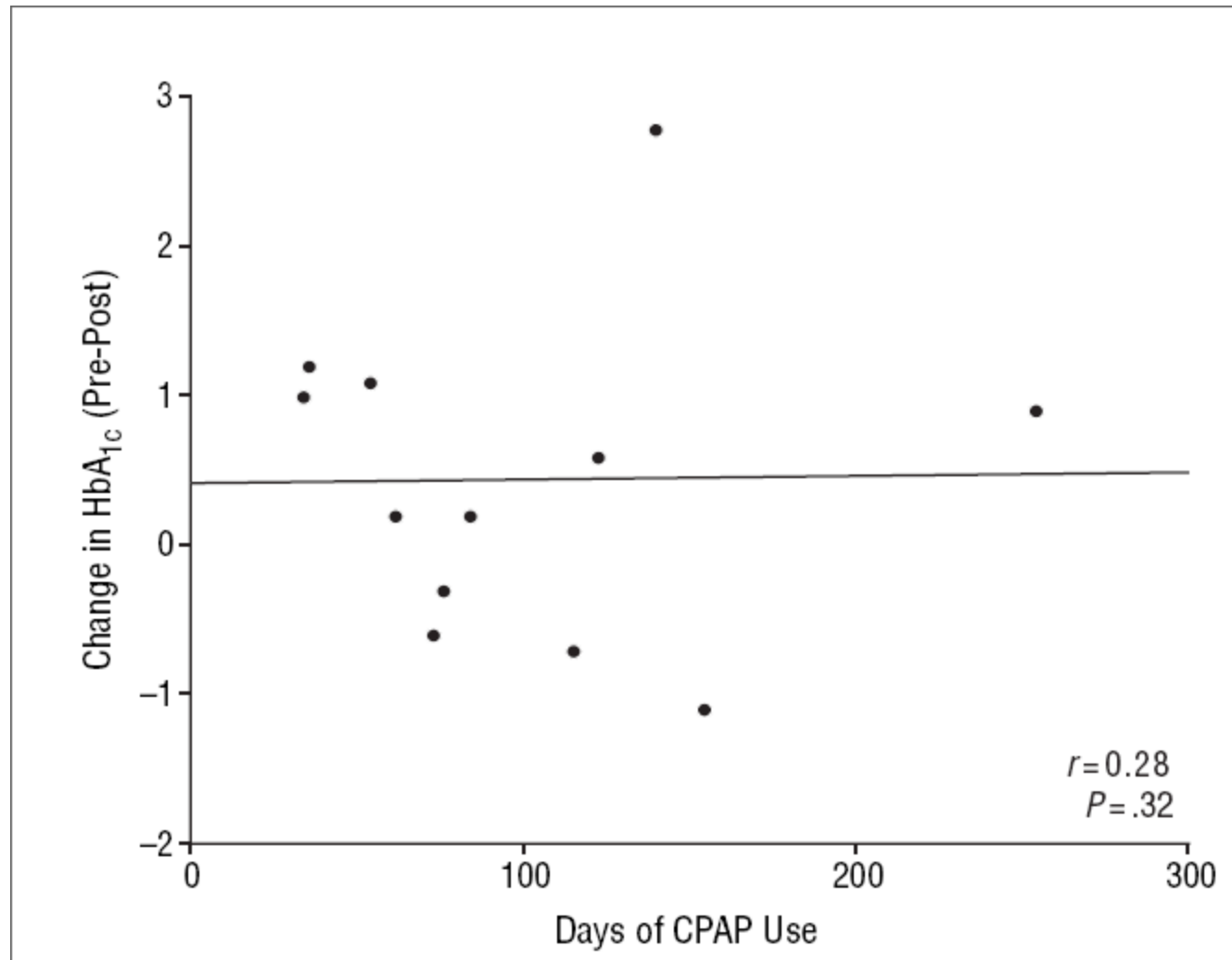
La reducció de la HbA1C només va ser estadísticament significativa en els que la tenien >7.



Characteristic	All Patients (N = 25)	Patients With CPAP Use >4 h/d (n = 12)	Patients With CPAP Use ≤4 h/d (n = 12)
AHI at CPAP treatment pressure, mean ± SD	8 ± 10 (median, 4)	14 ± 20	7 ± 9
CPAP treatment period, mean ± SD, d	83 ± 50	74 ± 37	100 ± 62
Daily CPAP use, mean ± SD, h/d	4.2 ± 2.9	6.6 ± 2.0*	1.8 ± 1.1*



Characteristic	All Patients (N = 25)	Patients With CPAP Use >4 h/d (n = 12)	Patients With CPAP Use ≤4 h/d (n = 12)
AHI at CPAP treatment pressure, mean ± SD	8 ± 10 (median, 4)	14 ± 20	7 ± 9
CPAP treatment period, mean ± SD, d	83 ± 50	74 ± 37	100 ± 62
Daily CPAP use, mean ± SD, h/d	4.2 ± 2.9	6.6 ± 2.0*	1.8 ± 1.1*



	Dawson	Babu	Hassaballa	Harsch	West
Tipo	Observacional prospectivo	Observacional prospectivo	Restrospectivo	Observacional prospectivo	Ensayo clínico controlado
Diana	IAH>15	Candidato CPAP, HbA1C>7%	Tratamiento CPAP	IAH>15	IDH>10
N	20	17	38	9	20/22
Uso CPAP	5.8 (1) h	4.3 (3.3) h	4 (3) h	5.8 (1.2) h	C 3.3 (2.6) h P 3.5 (2.8) h
Seguimiento	41 (17) días	94 (58) días	134 (25-75 range 63-155) días	3 meses	3 meses
HbA1c pre	7.1 (1.3) %	9.2 (2.0) %	7.8 (1.4) %	6.4 (0.6)	C 8.5 (1.8) % P 8.4 (1.9) %
HbA1C Post	7.2 (1.3)	8.6 (1.8) %	7.3 (1.3) %	6.3 (0.6)	C Δ 0.02 (1.5) P Δ 0.1 (0.7)
P	NS	<0.02	< 0.001	NS	NS



La CPAP millora el perfil glicèmic durant el son i és possible que també durant la vigília en pacients amb SAHS greu



Hi ha deficiències en el tamany mostral, el temps de seguiment i el compliment en els estudis que analitzen la HbA1C

En conclusió

- Els estudis suggereixen una associació causal entre SAHS i diabetes i és possible que es tracti d'una associació bidireccional.
- Un terç dels pacients amb DM2 té fenòmens d'apnea-hipopnea del son moderada/greu que no han estat diagnosticats, però encara no està clar si la CPAP pot proporcionar un benefici en el seu control glicèmic.

TÍTOL DEL PROJECTE

Evolució amb CPAP d'una població de diabètics tipus 2 amb apnea-hipopnea del son moderada o severa i mal control glicèmic

