



Revisión

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



Elisabet Martínez Cerón^a, Raquel Casitas Mateos^a y Francisco García-Río^{a,b,c,*}

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

^b Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^c CIBER de enfermedades respiratorias (CIBERES), Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de mayo de 2014

Aceptado el 16 de junio de 2014

On-line el 18 de agosto de 2014

Palabras clave:

Apnea del sueño

Diabetes

Hipoxia

Insulina

Glucosa

RESUMEN

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

Keywords:

Sleep apnea

Diabetes

Hypoxia

Insulin

Glucose

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgr01m@gmail.com (F. García-Río).

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

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) es un problema de salud pública de primera magnitud¹, por su elevada prevalencia^{2,3} y notable morbimortalidad⁴⁻⁶, destacando particularmente la accidentabilidad^{7,8}, las complicaciones cardiovasculares⁹⁻²⁵ y, más recientemente, las enfermedades neoplásicas²⁶. Un aspecto de creciente interés es su relación con alteraciones metabólicas, en concreto con la diabetes tipo 2 (DM2).

La diabetes mellitus constituye una epidemia global²⁷. Actualmente, en el mundo existen 382 millones de diabéticos, y se estima que en 2035 el número de enfermos alcanzará los 592 millones²⁸. La DM2, que supone el 90-95% de todos los casos de diabetes²⁹, es un complejo trastorno metabólico, en el que la interacción de factores genéticos y ambientales produce un déficit tanto en la secreción de insulina como en la sensibilidad a la misma.

En sujetos sanos, la homeostasis de la glucosa se alcanza controlando su producción por el hígado (neoglucogénesis) y su uso por tejidos insulino-dependientes, como el músculo o la grasa, y por tejidos no insulino-dependientes, como el cerebro³⁰. La disponibilidad de glucosa por los tejidos periféricos se regula mediante la insulina, que es producida por las células β de los islotes pancreáticos, tanto constitucionalmente como en respuesta a un incremento de la glucemia. Además, la insulina suprime la neoglucogénesis hepática y la lipólisis del tejido adiposo. La respuesta biológica de los tejidos diana a la insulina (sensibilidad a la insulina) tiene diversos determinantes fisiológicos, entre los que destaca la cantidad de tejido graso. Una disminución de la respuesta periférica a la insulina (resistencia a la insulina) disminuye la disponibilidad tisular de glucosa y favorece la intolerancia a la misma³¹. Cuando las células β son incapaces de secretar suficiente insulina para superar la resistencia insulínica, surge la DM2³².

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

Evidencia clínica y epidemiológica

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

Aunque algún estudio preliminar es más controvertido³³, parece que el SAHS induce un incremento de la *resistencia a la insulina* independiente de la obesidad. Ip et al.³⁴ analizaron la relación entre el SAHS y la resistencia a la insulina, evaluada por el índice «*homeostatic model assessment*» (HOMA), en 270 sujetos no diabéticos. Comprobaron que los pacientes con SAHS tenían un índice HOMA superior, es decir, presentaban más resistencia insulínica, que los enfermos sin SAHS. Además, tanto la obesidad como el índice de apneas-hipopneas (IAH) y la saturación

de oxihemoglobina (SaO_2) mínima fueron determinantes independientes de la resistencia a la insulina.

El efecto del SAHS sobre la resistencia a la insulina parece no ser solo independiente de la obesidad, sino también de la distribución de la grasa corporal y del sexo. En 194 pacientes no diabéticos con SAHS, el índice HOMA fue mayor en los enfermos con SAHS grave y se relacionó de forma independiente con el índice de masa corporal (IMC), el IAH y la concentración plasmática de adiponectina³⁵. A su vez, en una muestra poblacional de 400 mujeres de 20-70 años, Theorell-Haglöw et al.³⁶ comprobaron que la sensibilidad a la insulina fue menor en pacientes con SAHS grave, relacionándose con la SaO_2 mínima, una vez controlada la edad, relación cintura-cadera, actividad física, tabaquismo y consumo de alcohol³⁶.

La influencia del SAHS en el desarrollo de resistencia a la insulina también viene confirmada por algún estudio longitudinal, como el realizado por Lindberg et al.³⁷, en el que analizaron su influencia sobre el metabolismo hidrocarbonado en una muestra poblacional de hombres adultos sin diabetes, comprobando que el índice de desaturación, el IAH y la SaO_2 mínima se relacionan de forma independiente con la evolución del índice HOMA durante el seguimiento de los pacientes. También se ha tratado de controlar la posible influencia de la obesidad sobre la asociación SAHS-resistencia a la insulina, evaluándola en individuos delgados. Pamidi et al.³⁸ han descrito que hombres delgados con SAHS tienen una sensibilidad a la insulina un 27% menor y una secreción de insulina un 37% mayor que controles pareados por edad, IMC, historia familiar y niveles de ejercicio. Resultados similares fueron hallados en otro estudio de hombres delgados realizado en China³⁹. En definitiva, la evidencia disponible parece demostrar que el SAHS se relaciona independientemente con el desarrollo de resistencia insulínica y, por tanto, aumentaría el riesgo de presentar diabetes.

Un paso intermedio en la historia natural de la relación SAHS-diabetes es la disminución de la *tolerancia a la glucosa*. De hecho, en 150 hombres sanos, sin diabetes ni enfermedad cardiopulmonar, se comprobó que un IAH ≥ 5 duplicaba el riesgo de intolerancia a la glucosa, dependiendo fundamentalmente de la gravedad de la desaturación nocturna⁴⁰. De igual modo, en el *Cleveland Family Study*, se identificó que el principal determinante de la intolerancia a la glucosa, que estaba presente en un 32% de los sujetos con SAHS, era el tiempo con una $\text{SaO}_2 < 90\%$ (CT90). Los individuos con un CT90 $\geq 2\%$ tenían 2,33 (IC95%: 1,38-3,94) veces más riesgo de presentar intolerancia a la glucosa⁴¹. En el *Sleep Health Study*, el mayor estudio epidemiológico realizado hasta la fecha que valoró la presencia de SAHS por polisomnografía y midió niveles basales de glucosa e insulina y tras una sobrecarga oral de glucosa, se comprobó que una vez ajustados por edad, IMC, perímetro de la cintura, raza, sexo y tabaquismo, los sujetos que tenían un IAH ≥ 15 alcanzaban *odds ratios* de 1,46 y 1,44 para tener niveles elevados de glucemia basal o tras la sobrecarga oral⁴². Más recientemente, Cizza et al.⁴³ describieron que el 44% de los obesos con somnolencia presentaba intolerancia a la glucosa y que la mayor gravedad del SAHS se relacionaba con superiores glucemias e insulinemias basales, así como con una peor respuesta a la sobrecarga oral de glucosa (fig. 1).

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

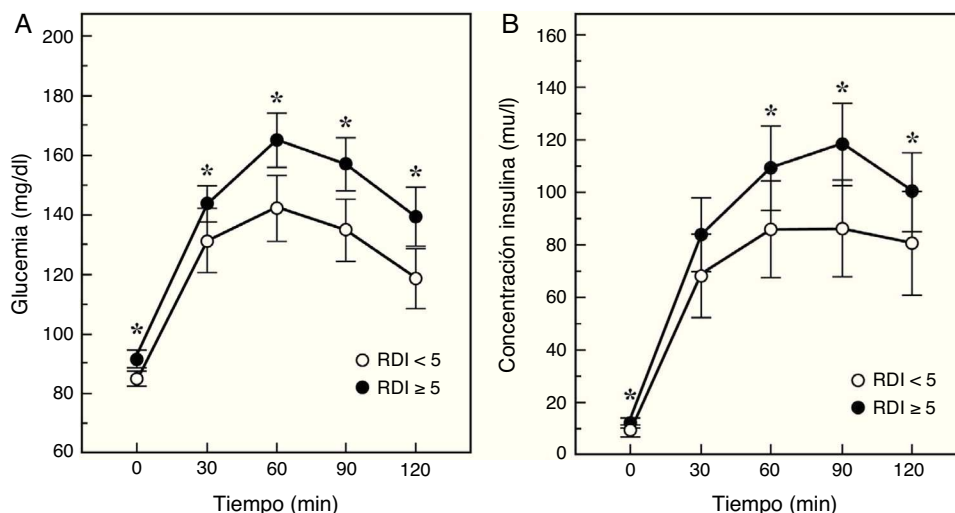


Figura 1. Respuesta de la glucemia y la insulinemia a una sobrecarga oral de glucosa en pacientes con SAHS (RDI o índice de eventos respiratorios ≥ 5) o sin SAHS. Modificada de Cizza et al.⁴³.

existencia de una relación dosis-respuesta entre el IAH y el porcentaje de mal control glucémico, definido por una hemoglobina glucosilada (HbA1c) $> 6\%$, que alcanzaba el 34,2% cuando el IAH era superior a 50⁵¹. Con respecto a los sujetos con un IAH < 5 , la presencia de un IAH de 15-30 o ≥ 50 tenía una *odds ratio* ajustada para mal control glucémico de 1,80 (1,19-2,72) y 2,96 (1,58-5,54), respectivamente. Además, la hipoxemia durante el sueño también se relacionó con una HbA1c $> 6\%$ ⁵¹.

En definitiva, los datos aportados por diversos estudios clínicos o epidemiológicos soportan una asociación entre el SAHS y un deterioro de la homeostasis de la glucosa, que expone a estos pacientes a un mayor riesgo de desarrollar diabetes.

Prevalencia del síndrome de apneas-hipopneas del sueño en pacientes con diabetes tipo 2

Pese a la existencia de notables limitaciones metodológicas, diversos estudios proporcionan cifras de prevalencia del SAHS en pacientes con DM2 superiores a las de la población general⁵²⁻⁵⁷. Desafortunadamente, todavía pocos estudios han utilizado métodos diagnósticos universalmente aceptados como la poligrafía o la polisomnografía. Las principales evidencias disponibles proceden de distintos subanálisis de la cohorte multiétnica de sujetos mayores de 40 años sin enfermedad cardiovascular conocida reclutados en el *Sleep Heart Health Study*. En una muestra de 4.991 participantes, se comprobó que el índice de eventos respiratorios se asociaba con la presencia de diabetes, además de la edad, IMC, índice cintura-cadera, hipertensión y perfil lipídico⁵⁸. En otra muestra de 5.874 participantes, se apreciaron diferencias en el índice de eventos respiratorios y el CT90 entre pacientes diabéticos y no diabéticos⁵⁹. Cuando en la misma cohorte se evaluó la presencia de SAHS mediante polisomnografía, se comprobó que alcanzaba un 58% en el grupo de enfermos con DM2⁶⁰. Dos estudios posteriores también han identificado altas tasas de prevalencia de SAHS en pacientes con DM2. En uno se halló que hasta un 62% de enfermos hospitalizados por DM2 pobremente controlada tenía un SAHS (un 34% leve, un 19% moderado y un 10% grave)⁵⁵. El otro describe una prevalencia de SAHS del 86% en diabéticos obesos⁵⁶.

Prevalencia de diabetes tipo 2 en pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño

La prevalencia de DM2 en pacientes con SAHS oscila del 15 al 30%, dependiendo de la población del estudio, la definición de

gravedad del SAHS y los métodos diagnósticos utilizados^{61,62}. El estudio de la *Wisconsin Sleep Cohort* detectó una mayor prevalencia de DM2 en pacientes con SAHS (14,7 vs. 2,8%), con una *odds ratio* ajustada de 2,3 (1,28-4,11) para un IAH ≥ 15 con respecto a un IAH < 5 ⁴⁸. Por el contrario, una muestra multiétnica de 1.008 pacientes con DM2, de predominio hispano y afroamericano, proporcionó resultados negativos. Aunque la prevalencia de DM2 también fue mayor en los sujetos con SAHS que en los no apneicos (30,1 vs. 18,6%), obteniendo una *odds ratio* de 1,8 (1,3-2,6), esta asociación no resultó significativa cuando se controlaron diversos factores de confusión⁶³. No obstante, otro análisis transversal realizado sobre una muestra mucho mayor (14.440 sujetos del *Hispanic Community Health Study/Study of Latinos*) confirma que el SAHS moderado se asocia tanto a intolerancia a la glucosa (*odds ratio* = 1,7; IC95%: 1,3-2,1) como a diabetes (2,3; 1,8-2,9)⁶⁴.

Además de la relación entre el SAHS y la DM2 mostrada en estos estudios transversales, algunos estudios longitudinales señalan que la existencia de apneas-hipopneas puede favorecer el desarrollo de diabetes. Marshall et al.⁶¹ proporcionaron la primera evidencia de que el SAHS moderado-grave es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes. Después de 4 años de seguimiento de una cohorte poblacional australiana, hallaron que el 20% de los pacientes con SAHS moderado-grave había sido diagnosticado de DM2, demostrando que el SAHS es un factor de riesgo independiente para la diabetes incidente (*hazard ratio* ajustada = 13,45; IC95%: 1,59-114,11). Lindberg et al.³⁷ refirieron que este efecto no es exclusivo de las formas moderadas-graves. Durante 11 años, siguieron la evolución de una muestra poblacional de varones adultos no diabéticos y comprobaron que, una vez ajustado por los factores de confusión, un índice de desaturación > 5 fue predictor del desarrollo de diabetes (4,4; 1,1-18,1). Otro estudio observacional de una cohorte de 1.233 pacientes del *Veteran Affairs Connecticut Health Care System* confirma el papel del SAHS como factor de riesgo para el desarrollo de DM2⁶⁵. Tras ajustar por edad, sexo, raza, glucemia basal, IMC y cambio de peso, se detectó una asociación independiente entre SAHS y diabetes incidente (1,43; 1,10-1,86). En una pequeña cohorte de mujeres de edad media remitidas a una clínica de sueño seguidas durante 16 años, también se comprobó que el SAHS predice la aparición de diabetes de reciente comienzo en el sexo femenino⁶².

El valor global de las evidencias disponibles ha sido recientemente evaluado en un metaanálisis de 6 estudios prospectivos de cohortes, que incluían un total de 5.953 participantes, con un periodo de seguimiento de 2,7-16 años⁶⁶. Dicho análisis confirmó

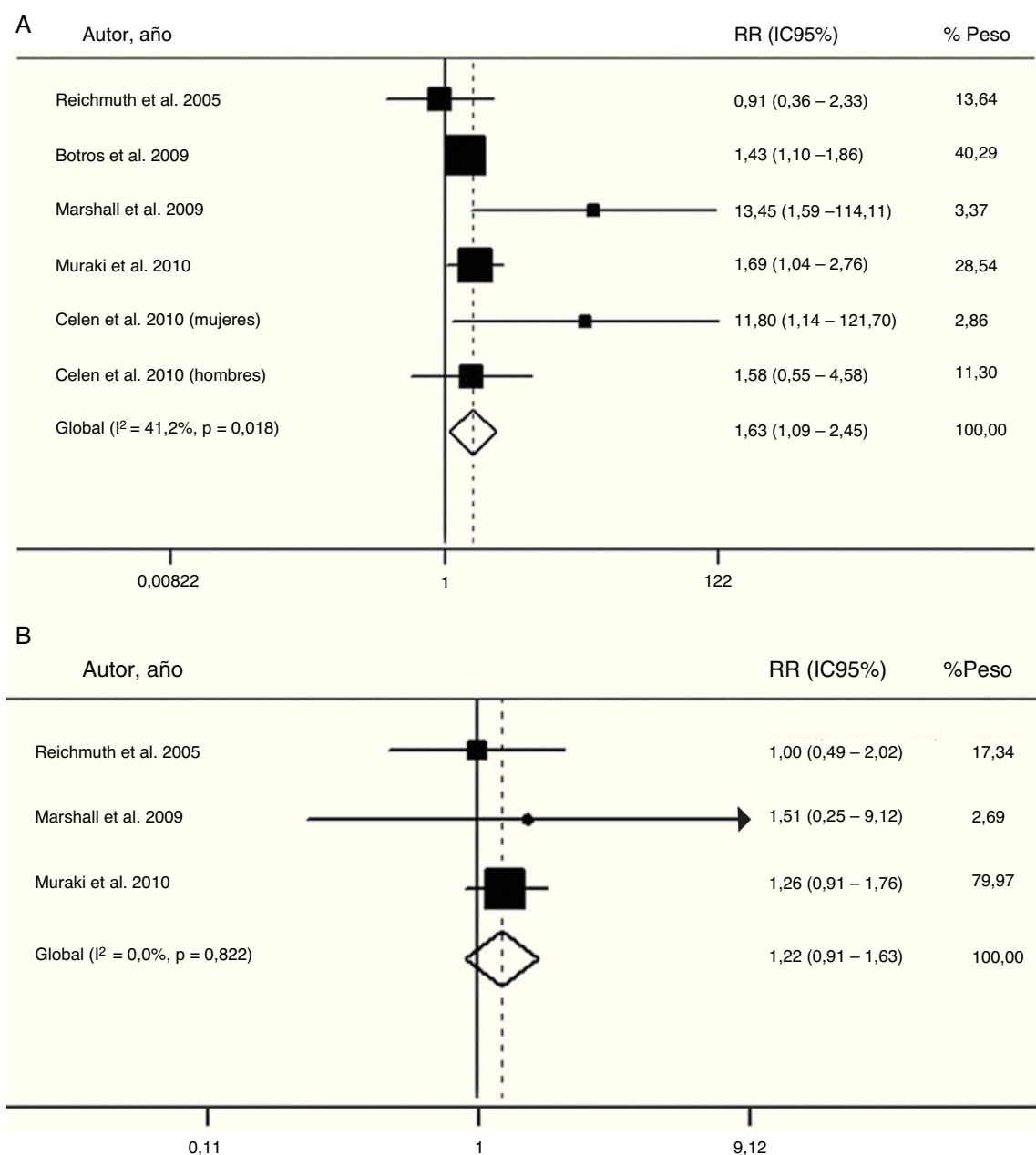


Figura 2. Riesgo de la asociación entre SAHS moderado-grave (A) y SAHS leve (B) con diabetes tipo 2. IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo. Modificada con permiso de la *Asian Pacific Society of Respirology*. Copyright© 2012 Asian Pacific Society of Respirology. Wang et al.⁶⁶.

que el SAHS moderado-grave se asocia a un mayor riesgo de diabetes (riesgo relativo = 1,63; IC95%: 1,09-2,45), cuando se compara con la ausencia de SAHS (fig. 2). Sin embargo, los pacientes con SAHS leve no mostraron un riesgo superior a los no apneicos (1,22; 0,91-1,63)⁶⁶.

Mecanismos patogénicos

El mejor conocimiento de la repercusión de los trastornos fisiopatológicos originados por las apneas-hipopneas sobre el metabolismo de la glucosa proporciona un sustrato de plausibilidad biológica a la relación SAHS-DM2. De forma esquemática, se puede considerar que el SAHS activa 2 mecanismos desencadenantes, la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño, que inducen diversos trastornos intermedios, como la activación del sistema nervioso simpático, el estrés oxidativo, la inflamación sistémica,

alteraciones en las hormonas reguladoras del apetito y activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, que favorecen el desarrollo de resistencia a la insulina y su progresión a intolerancia a la glucosa y, en última instancia, a DM2 (fig. 3).

Hipoxia intermitente

Además de la hipoxia continua⁶⁷⁻⁷⁰, estudios con modelos animales han demostrado que la hipoxia intermitente puede causar resistencia a la insulina. En ratones sin sobrepeso, la exposición a ciclos sucesivos de hipoxia intermitente disminuye la sensibilidad a la insulina, en comparación con la exposición a aire sintético, fundamentalmente por una menor utilización de glucosa por las fibras musculares oxidativas⁷¹. Parece que la hipoxia intermitente solo empeora la homeostasis de la glucosa durante los periodos de exposición hipóxica e induce la replicación de células β pancreáticas, probablemente para compensar la disminución de la sensibilidad a

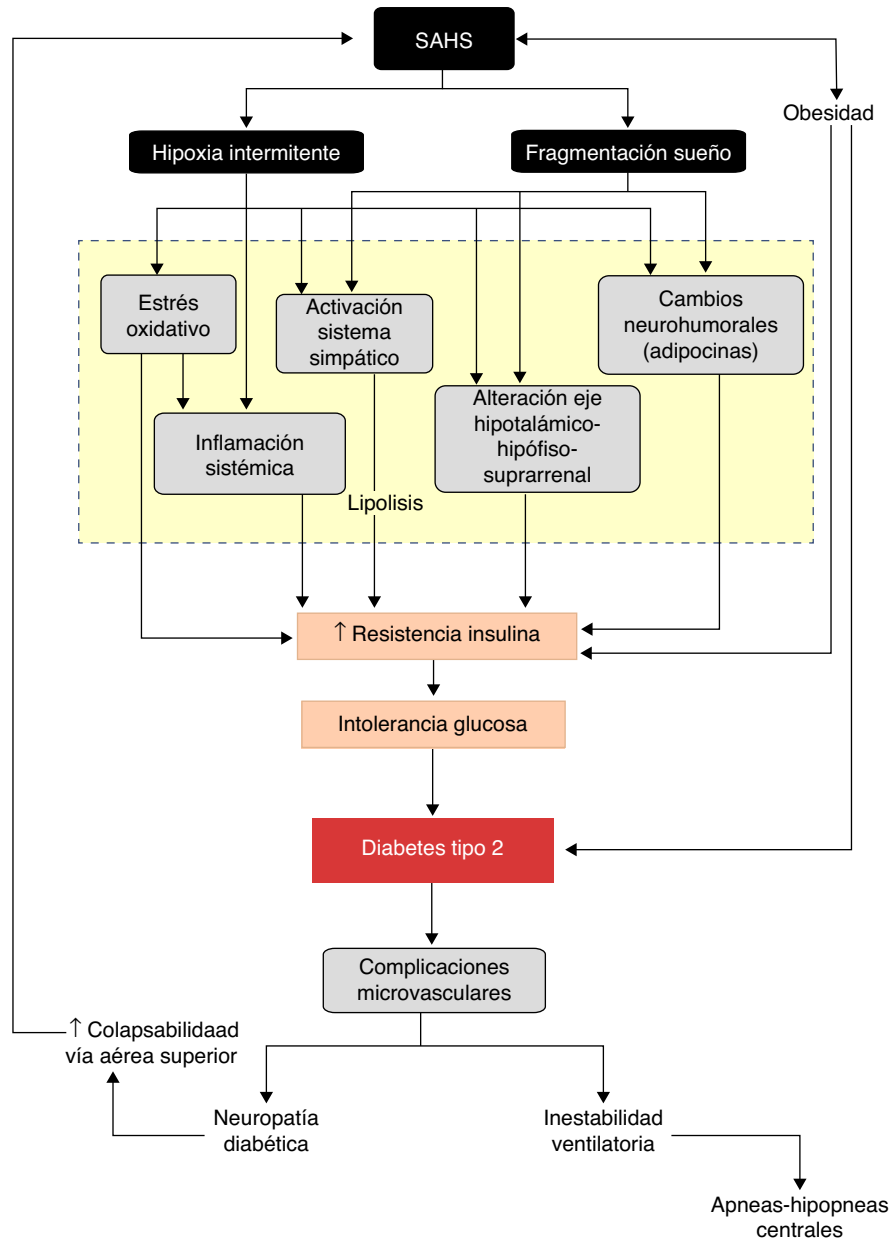


Figura 3. Vías patológicas implicadas en el desarrollo de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 en el síndrome de apneas-hipopneas del sueño.

la insulina⁷². Sin embargo, la presencia de hiperglucemia aumenta la apoptosis de las células β e inhibe su replicación, perdiendo esta respuesta compensadora⁷².

Los efectos de la hipoxia intermitente sobre el metabolismo de la glucosa en humanos son peor conocidos. Sin embargo, Louis y Punjabi⁷³ demostraron, en voluntarios sanos sometidos a ciclos de hipoxia intermitente o normoxia, que la primera se asociaba con una disminución de la sensibilidad a la insulina y de la efectividad de la glucosa⁷³. Además, se acepta que la hipoxemia intermitente constituye uno de los principales determinantes de la HbA1c en pacientes con SAHS. Un reciente estudio evaluó los factores relacionados con los niveles de HbA1c en 164 pacientes con SAHS y tolerantes a la glucosa, 111 con intolerancia y 55 con diabetes⁷⁴. Comprobaron que la HbA1c se relacionó con la saturación mínima en todos los pacientes, mientras que no mostraba relación con el IAH en aquellos que tenían DM2 o normoglucemia. Por tanto, se sugiere que la relación entre SAHS y HbA1c en pacientes con DM2 resulta más dependiente de la SaO₂ mínima que del IAH⁷⁴. En la

misma línea, otros autores refieren que el IAH se relaciona con la HbA1c solo durante la fase de sueño REM⁷⁵, lo que podría explicar parte de la variabilidad individual. Otra posible justificación de la variación intersujeto radica en alteraciones del factor inducido por la hipoxia-1, que desencadena la expresión de genes específicos en presencia de una baja concentración de oxígeno⁷⁶. En ratas diabéticas, se ha comunicado que existe un incremento en la expresión del factor inducido por la hipoxia -1 por las células β pancreáticas, lo que inhibe el transporte de glucosa y perpetúa un estado de resistencia a la insulina⁷⁷.

Fragmentación del sueño

En condiciones de laboratorio, se ha comprobado que la deprivación total de sueño disminuye la tolerancia a la glucosa^{46,78-80}. Diversos estudios observacionales en población general también muestran una relación entre deprivación de sueño y alteraciones del metabolismo de la glucosa. El *Sleep Heart Health Study* confirmó

que menos de 6 h de sueño se asocia a una mayor prevalencia de diabetes o intolerancia a la glucosa que dormir 7-8 h⁶⁰. Además, un considerable número de estudios longitudinales señalan que la restricción de sueño aumenta el riesgo de desarrollar diabetes. Un análisis del *First National Health and Nutrition Examination Survey* demostró que menos de 5 h de sueño aumentaba 1,47 veces el riesgo de desarrollar diabetes durante un seguimiento de 8-10 años⁴⁹. En más de 1.000 hombres reclutados en el *Massachusetts Male Aging Study* también se comprobó que aquellos que referían un menor tiempo medio de sueño tenían el doble de riesgo de desarrollar diabetes que aquellos que dormían 7-8 h⁸¹. Aunque la información sobre este aspecto todavía resulta limitada, el efecto de la restricción de sueño sobre el riesgo de desarrollar diabetes parece ser dependiente del sexo^{82,83}. En más de 70.000 mujeres adultas no diabéticas incluidas en el *Nurses Health study* se comprobó que dormir menos de 5 h incrementaba 1,57 veces el riesgo de desarrollar diabetes en 10 años, aunque este efecto perdió significación al ajustarlo por el IMC y otros factores de confusión⁴⁷. Por tanto, la restricción de sueño parece ser un factor de riesgo independiente para desarrollar diabetes, fundamentalmente en hombres.

Además de los estudios sobre población general, varios autores han evaluado la duración y calidad del sueño en pacientes con diabetes^{84,85}. La mayoría hallaron que una pobre calidad de sueño era más prevalente en los enfermos con diabetes⁸⁵ y que esto afectaba negativamente al control glucémico^{84,85}. La influencia de la calidad del sueño sobre la tolerancia a la glucosa también ha sido investigada en diversas cohortes longitudinales^{49,82,83,86,87}. Salvo un estudio⁸³, todos refieren un incremento del riesgo de diabetes en relación con trastornos del sueño. La potencial contribución de la fragmentación del sueño a la relación SAHS-diabetes se pone de manifiesto por la importancia de la somnolencia, como demostraron Barceló et al.⁸⁸. Estos autores comprobaron que los pacientes con SAHS y somnolencia diurna excesiva tienen un mayor índice HOMA que los enfermos con SAHS no somnolientos o los controles sanos⁸⁸. La pérdida de sueño REM, por la fragmentación del mismo, también podría contribuir al desarrollo de diabetes⁸⁹. El sueño REM tiene elevados requerimientos energéticos debido a la actividad neuronal sostenida y se acompaña por un incremento en la utilización cerebral de glucosa así como por una disminución en las concentraciones de insulina y glucagón⁹⁰. Por ello, la mayor prevalencia de diabetes en pacientes con SAHS que tienen más concentración de eventos respiratorios durante el sueño REM⁹¹ podría estar relacionada con la fragmentación de esta fase del sueño⁹².

Activación del sistema nervioso simpático

El sistema nervioso simpático tiene un papel central en la regulación metabólica de la glucosa y la grasa^{93,94}. Es conocido que las catecolaminas disminuyen la sensibilidad a la insulina, reducen el consumo de glucosa mediado por la insulina⁹⁵, promueven la apoptosis de células β pancreáticas y reducen la secreción de insulina^{96,97}. También pueden inhibir la glucogénesis mediada por la insulina e incrementar la glucólisis^{95,96,98}. El aumento de la actividad simpática tiene efectos lipolíticos, liberando ácidos grasos circulantes, que disminuyen la sensibilidad a la insulina⁹³. Por otra parte, la vasoconstricción simpática puede reducir el aporte de glucosa e insulina a los músculos esqueléticos, derivando el flujo sanguíneo hacia áreas metabólicamente menos activas, lo que disminuye el consumo neto de glucosa⁹⁹.

Resulta conocido que la sucesión de periodos de hipoxemia-reoxigenación que acompañan a las apneas-hipopneas modifica la sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos en pacientes con SAHS^{10,100} y que la estimulación de estos receptores incrementa la actividad del sistema nervioso simpático^{10,101}. Dado que la activación del sistema nervioso simpático parece tener un impacto sobre la sensibilidad a la insulina, se ha propuesto que esta vía

contribuya particularmente al desarrollo de resistencia a la insulina en pacientes con SAHS¹⁰².

Diversas evidencias experimentales apoyan que el incremento del tono simpático basal desempeña un papel esencial en la relación SAHS-DM2. La intolerancia a la glucosa originada en voluntarios sanos por exposición a periodos de hipoxia aguda se asocia a un incremento de catecolaminas plasmáticas⁷⁰. También en voluntarios sanos sometidos a hipoxia intermitente, se ha comprobado que la disminución de la sensibilidad a la insulina y de la efectividad de la glucosa se relaciona con un desplazamiento del equilibrio simpático-vagal, con predominio de la actividad simpática⁷³. Sin embargo, el bloqueo de la actividad simpática en un modelo animal no mitiga los efectos negativos a corto plazo de la hipoxia intermitente sobre la sensibilidad a la insulina, sugiriendo la implicación de otras vías alternativas⁷¹. En cualquier caso, este hallazgo no excluye que la activación hipóxica del sistema simpático contribuya a la progresión a largo plazo de la resistencia insulínica, que puede ocurrir durante décadas en pacientes con SAHS.

Estrés oxidativo

Un exceso de especies reactivas de oxígeno (ERO) puede inhibir el consumo de sustratos energéticos inducido por la insulina en tejido muscular y adiposo, así como dañar las células β pancreáticas debido a su relativamente baja concentración de enzimas antioxidantes^{93,103}. Además, la formación de ERO puede suprimir la secreción de insulina y empeorar la sensibilidad insulínica^{104,105}. De hecho, estudios a nivel celular muestran que la hipoxia intermitente tiene un efecto negativo sobre la proliferación y muerte de las células β , que parece atribuible a un mayor estrés oxidativo celular¹⁰⁶.

En modelos animales, se ha comprobado que la hipoxia intermitente favorece la liberación de ERO, promoviendo un estado proinflamatorio¹⁰⁷. Como consecuencia, se incrementan los niveles plasmáticos de colesterol, al inhibir su consumo hepático¹⁰⁸, y se favorece el desarrollo de resistencia a la insulina, aumentando los niveles de insulina y disminuyendo la tolerancia a la glucosa¹⁰⁹. En voluntarios sanos, también se ha confirmado que la hipoxia intermitente produce un incremento de ERO¹¹⁰, asociado a una disminución de la sensibilidad a la insulina⁷³. Por tanto, el incremento del estrés oxidativo evidenciado en pacientes con SAHS^{111,112} podría contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina.

Inflamación sistémica

Diversas líneas de evidencia convergen para implicar a la inflamación subclínica en la patogénesis de la resistencia a la insulina y la diabetes⁹³. Los pacientes diabéticos presentan un estado proinflamatorio basal, caracterizado por elevados niveles circulantes de citocinas inflamatorias como interleucina-6, factor de necrosis tumoral- α , proteína C reactiva e interleucina-18^{113,114}. De forma especial, la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral- α han sido implicados en la patogénesis de la resistencia a la insulina y la DM2¹¹⁵⁻¹¹⁷. En paralelo, otros estudios han documentado la existencia un estado proinflamatorio en los pacientes con SAHS^{84,118}.

Aunque todavía no se dispone de información precisa sobre cómo la inflamación sistémica contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina en el SAHS, el reclutamiento de macrófagos y la vía lipotóxica parecen especialmente relevantes. La inflamación crónica produce una activación y acumulación de macrófagos en los islotes pancreáticos de pacientes con DM2, lo que podría favorecer su destrucción tisular y reparación anómala^{119,120}. Los efectos lipotóxicos de la obesidad también pueden desempeñar un importante papel en la patogénesis de la resistencia insulínica activando la vía proinflamatoria. Ello es debido a que los adipocitos

son una fuente principal de citocinas, que son secretadas a la circulación en función del tamaño del adipocito, por lo que existe una relación directamente proporcional entre masa grasa y citocinas circulantes^{121,122}.

Alteración de las hormonas reguladoras del apetito

Las principales hormonas implicadas en esta función son la leptina, la adiponectina y la resistina¹²³. La leptina regula a nivel central el hambre y la ganancia de peso, incrementando la expresión hipotalámica de péptidos anorexígenos y disminuyendo la de péptidos orexígenos¹²⁴, mientras que a nivel periférico parece estar implicada en la homeostasis de la glucosa¹²⁵. La adiponectina es sintetizada por los adipocitos y regula su sensibilidad a la insulina¹²⁶. Bajos niveles circulantes de adiponectina constituyen un factor de riesgo para la incidencia de diabetes, aterosclerosis y dislipidemia¹²⁷. Por el contrario, concentraciones elevadas de adiponectina tienen propiedades protectoras frente a la diabetes⁹³. Aunque el papel de la resistina resulta más dudoso, se considera que incrementa la resistencia hepática a la insulina y reduce la tolerancia a la glucosa¹²⁸.

Algunos autores han descrito que los pacientes con SAHS tienen menos leptina plasmática que sujetos sanos⁸⁰, aunque no siempre se controla adecuadamente el papel de la obesidad como factor de confusión¹²⁹. Esta hormona parece contribuir de forma importante al desarrollo de resistencia a la insulina en el SAHS. En ratones obesos deficientes en leptina, la hipoxia intermitente induce una disminución de la glucemia y un incremento de la insulina sérica, tanto a corto como a largo plazo, compatibles con una mayor resistencia insulínica¹⁰⁹. Estas respuestas se bloquean cuando se realiza infusión previa de leptina¹⁰⁹, por lo que el incremento de la resistencia a la insulina originado por la hipoxia intermitente parece ser dependiente de la disrupción de la vía de la leptina.

La resistina es otra adipocina que puede contribuir al desarrollo de obesidad¹³⁰, resistencia insulínica¹³¹ y síndrome metabólico¹³². Algunos autores¹³³ no hallan una asociación entre los niveles plasmáticos de resistina en enfermos con SAHS y la resistencia a la insulina, determinada por el índice HOMA. Sin embargo, otros estudios muestran que la concentración plasmática de resistina es mayor en los pacientes con SAHS que tienen DM2, en comparación con los que presentan intolerancia a la glucosa o un metabolismo de la glucosa normal¹³⁴.

Activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal

El cortisol y otros glucocorticosteroides interfieren con el metabolismo de los hidratos de carbono aumentando la producción de glucosa, disminuyendo su consumo en tejidos periféricos e inhibiendo la liberación de insulina desde las células β pancreáticas^{93,99}.

La activación del sistema nervioso simpático podría incrementar la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, aumentando la síntesis de cortisol, que promueve el desarrollo de resistencia a la insulina y favorece la hiperglucemia¹³⁵. De hecho, estudios en altitud o bajo condiciones hipobáricas confirman que la hipoxia modifica la función del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y aumenta los niveles de cortisol circulante¹³⁵. Además, alteraciones en la secreción de las hormonas reguladoras del apetito también pueden afectar a la homeostasis de la glucosa, aumentando los niveles nocturnos de hormona de crecimiento y vespertinos de cortisol⁴⁶. Todavía existen pocos estudios en humanos que hayan examinado los cambios en la secreción de cortisol inducidos por el SAHS. Aunque algún estudio señala que el SAHS no afecta a los niveles de cortisol¹³⁶, en otros casos se ha descrito una concentración de cortisol superior a la de controles pareados por peso, que se reduce después del tratamiento con CPAP¹³⁷.

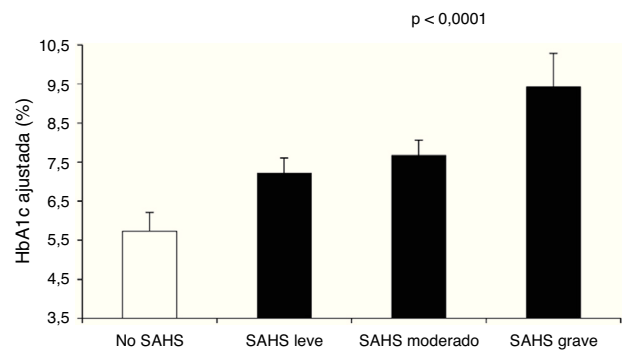


Figura 4. Concentración de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en pacientes control y distintos niveles de gravedad del SAHS. Los valores están ajustados para edad, sexo, raza, índice de masa corporal, medicación antidiabética, nivel de ejercicio, años de evolución de la diabetes y tiempo total de sueño. Las barras representan el error estándar de la media. Reproducida con permiso de la American Thoracic Society. Copyright© 2014 American Thoracic Society. Aronsohn et al.¹⁴¹.

En definitiva, la información disponible actualmente permite establecer una conexión entre la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño ocasionados por el SAHS y el desarrollo de resistencia a la insulina, a través de diversas vías patogénicas. No obstante, los mecanismos moleculares de señalización celular que conducen al incremento de la resistencia a la insulina en estos pacientes todavía no son suficientemente conocidos.

Relevancia clínica y pronóstica de la asociación síndrome de apneas-hipopneas del sueño-diabetes

En los últimos años se han acumulado algunas evidencias que sugieren que la coexistencia de un SAHS podría agravar la evolución de la DM2¹³⁸⁻¹⁴⁰, pero también plantean la interesante posibilidad de una relación bidireccional.

Aronsohn et al.¹⁴¹ han demostrado que el SAHS empeora el control glucémico de la DM2. En comparación con sujetos control, la HbA1c media ajustada aumentaba un 1,49% en pacientes con SAHS leve, un 1,93% en SAHS moderado y un 3,69% en SAHS grave (fig. 4). Además, otras medidas de gravedad del SAHS, como los IAH y de desaturación durante la fase REM, también se relacionaban con la concentración de HbA1c.

La principal causa de morbimortalidad de los pacientes con DM2 es el desarrollo de complicaciones micro o macrovasculares, sobre las que también podría incidir el SAHS. Las complicaciones macrovasculares, que incluyen cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular, son debidas a los efectos nocivos de la hiperglucemia^{142,143}, además del proceso de aterosclerosis. Además, el SAHS puede empeorar ciertas complicaciones microvasculares típicas, como la retinopatía, nefropatía y neuropatía^{138,144}. Los mecanismos potencialmente implicados en el desarrollo de las complicaciones microvasculares son diversos¹⁴⁵. El SAHS aumenta la producción de productos finales o desechos de la glucación avanzada¹⁴⁶ y ha sido asociado con una alteración de la señalización de la proteincinasa C, que desempeña un importante papel en la respuesta celular a la hipoxia¹⁴⁵. Además, el SAHS se asocia con una disminución de la óxido-nítrico sintetasa endotelial y un incremento de los niveles de endotelina-1¹⁴⁷, con hipercoagulabilidad²¹ e inflamación¹¹⁸. A su vez, los episodios repetitivos de hipoxemia-reoxigenación inducen la producción de ERO¹¹². El resultado final de este proceso, potenciado por el efecto de la hiperglucemia y la hipertensión, es el desarrollo de disfunción endotelial y afectación microvascular (fig. 5).

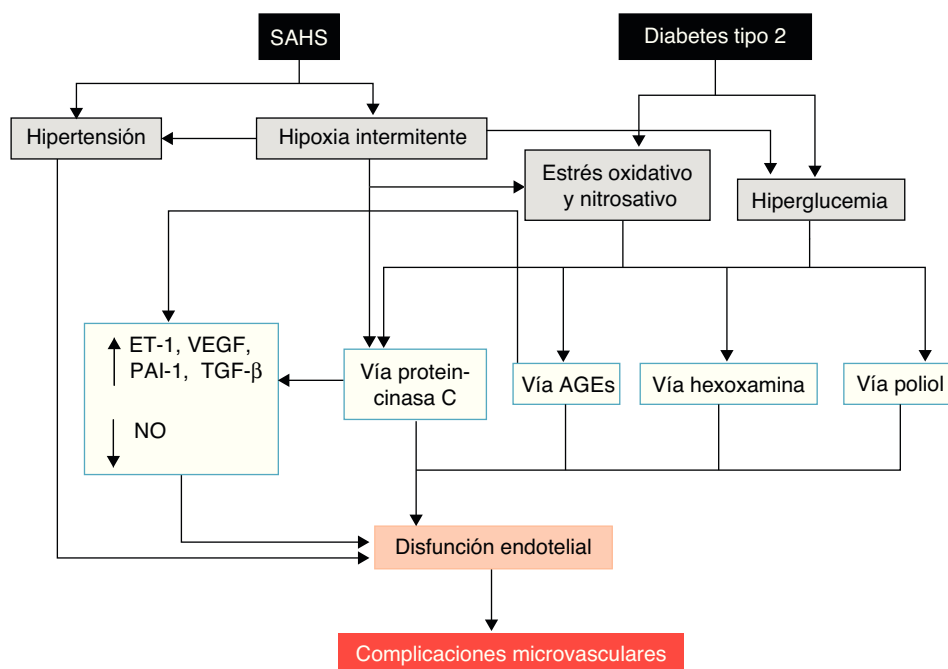


Figura 5. Mecanismos propuestos por los que el SAHS puede favorecer el desarrollo de complicaciones microvasculares de la diabetes. AGE: productos finales o residuos de la glucación avanzada; ET-1: endotelina-1; NO: óxido nítrico; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1; TGF- β : factor de crecimiento tisular β ; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

Síndrome de apneas-hipopneas del sueño y retinopatía diabética

Aunque existe algún estudio negativo¹⁴⁸, la mayoría muestran una asociación entre SAHS y gravedad de la retinopatía, así como un mayor riesgo de progresión. En un estudio transversal de casos-control que incluía a 68 pacientes con retinopatía diabética no proliferativa y 151 enfermos con retinopatía diabética proliferativa, la gravedad de las desaturaciones nocturnas, evaluada mediante el índice de desaturaciones y la SaO₂ mínima, resultó ser un factor de riesgo para retinopatía diabética proliferativa, sugiriendo que la reoxigenación causada por el SAHS puede incidir en la progresión de la retinopatía¹⁴⁹. En otro estudio realizado en hombres con DM2, el SAHS se asoció independientemente con retinopatía y maculopatía diabética¹³⁹. Un estudio longitudinal también ha demostrado que los pacientes con SAHS tienen más riesgo de desarrollar una retinopatía diabética avanzada¹⁵⁰. En un reciente estudio transversal de varones obesos con DM2, Rudrappa et al.¹⁵¹ describen un empeoramiento de la retinopatía pero no de la maculopatía y una mayor proporción de pacientes con retinopatía diabética proliferativa en el grupo SAHS. Además, el SAHS resultó el único predictor independiente de retinopatía después del ajuste para nuevos biomarcadores séricos de retinopatía e inflamación¹⁵¹.

Síndrome de apneas-hipopneas del sueño y nefropatía diabética

Existen datos contradictorios sobre esta otra complicación mayor de la diabetes. Schober et al.¹⁵² hallaron una mayor prevalencia de nefropatía en diabéticos adultos con un IAH ≥ 15 que en los no apneicos. Aunque otros autores no identificaron una relación entre la presencia de SAHS en pacientes con DM2 y la existencia de microalbuminuria¹⁴⁰, en un grupo de pacientes con insuficiencia renal secundaria a diabetes se ha descrito que el SAHS se asocia a un mayor riesgo de hemodiálisis e hipertensión¹⁵³.

En general, se considera que la isquemia y la hipoxia renal son factores clave para el desarrollo de insuficiencia renal. Diversas evidencias sugieren que un incremento de la gravedad del SAHS se relaciona con un deterioro de la función renal independiente de los

factores de riesgo establecidos para progresión de la nefropatía¹⁴⁴. Para explicar este hecho se proponen diversos mecanismos. Resulta conocido que la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño originadas por el SAHS activan el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumentan los niveles de citocinas y favorecen el estrés oxidativo. El aumento de la generación de radicales libres da lugar a un conjunto de procesos deletéreos como la disfunción endotelial, inflamación, agregación plaquetaria, aterosclerosis y fibrosis, que podrían aumentar el riesgo de daño renal de los enfermos con SAHS. Además, también debe considerarse que el SAHS es un factor de riesgo independiente de hipertensión e hiperfiltración glomerular, y que podría resultar un predictor independiente de proteinuria –una manifestación de enfermedad renal y un factor de riesgo para progresión de una nefropatía crónica a enfermedad renal en estado final¹⁴⁴.

Síndrome de apneas-hipopneas del sueño y neuropatía diabética

Las neuropatías diabéticas representan un grupo heterogéneo de trastornos que afectan a diferentes partes del sistema nervioso, incluyendo polineuropatías simétricas generalizadas, neuropatías multifocales y focales, y neuropatía autonómica. Mayer et al.¹⁵⁴ demostraron que los pacientes con SAHS grave tienen disfunción de nervios periféricos, originada por lesiones de la mielina axonal, cuya gravedad está parcialmente relacionada con la hipoxemia nocturna. Posteriormente, Raman et al.¹⁵⁵ evaluaron el riesgo de neuropatía en 1.414 pacientes con DM2 y comprobaron que el grupo de mujeres diabéticas con alteración del patrón de sueño tenía más riesgo para desarrollar neuropatía. Sin embargo, en otro estudio que solo incluyó a 40 pacientes, no se identificó una asociación entre IAH y neuropatía diabética¹⁵⁶.

Más recientemente, Tahrani et al.¹⁴⁵ demuestran que el SAHS se asocia independientemente con la neuropatía diabética (odds ratio ajustada = 2,82; IC95%:1,44-5,52). Comprueban que la gravedad de la neuropatía diabética se relaciona con la del SAHS y de la hipoxemia nocturna e identifican potenciales mecanismos patogénicos,

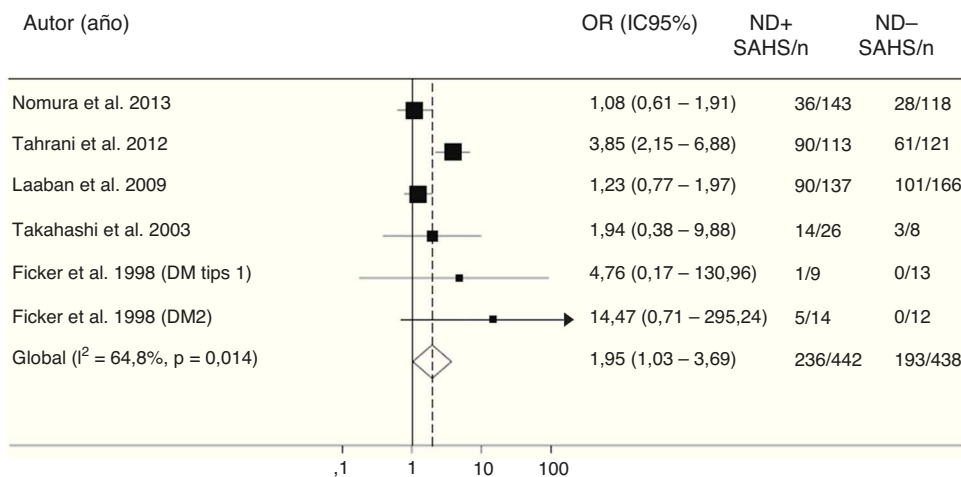


Figura 6. Valores de *odds ratio* (OR) con intervalo de confianza al 95% (IC95%) para la existencia de un SAHS de pacientes con neuropatía diabética (ND) comparados con sujetos sin ND. El área de cada cuadro negro es proporcional al peso estadístico de cada estudio. El rombo blanco representa la OR global. La línea vertical discontinua indica el IC95% de cada OR. La línea vertical continua representa el valor de equivalencia entre los 2 grupos comparados. Modificada de Fujihara et al.¹⁵⁷.

entre los que destaca un incremento del estrés nitrosativo¹⁴⁵. Por último, un metaanálisis confirma la relación entre SAHS y neuropatía diabética. La presencia de SAHS resulta más frecuente en los pacientes con DM2 que tienen neuropatía (*odds ratio* = 1,95; IC95%: 1,03-3,70) (fig. 6)¹⁵⁷.

Efecto de la diabetes mellitus tipo 2 sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño

Aunque todavía escasos, algunos datos sugieren que la DM2 podría empeorar la evolución del SAHS (fig. 3). En modelos animales, se ha demostrado que la resistencia a la insulina se asocia con una menor respuesta ventilatoria¹⁵⁸. Además, la presencia de neuropatía diabética podría incrementar la colapsabilidad de la vía aérea superior, por afectación de los músculos dilatadores de la laringe, y agravar las apneas-hipopneas obstructivas. De hecho, se ha comprobado que los pacientes con neuropatía autonómica tienen un SAHS más grave, con una mayor duración de los eventos respiratorios y más desaturación que los diabéticos sin neuropatía autonómica¹⁵⁹.

Además, la diabetes también puede favorecer la aparición de apneas centrales. Así, los pacientes del *Sleep Heart Health Study* que son diabéticos presentan más respiración periódica y apneas centrales que los sujetos sin diabetes⁵⁹. Se especula que la neuropatía autonómica asociada a la diabetes podría alterar las respuestas reflejas de la vía aérea superior, el control periférico de los músculos de las vías aéreas superiores, los umbrales de activación de los mecanorreceptores, la estabilidad y el control ventilatorio central, así como las respuestas periféricas a la hipercapnia y a la hipoxia^{93,160}. Además, la hiperglucemia crónica induce estrés oxidativo, que ocasiona disfunción y daño estructural de los nervios¹⁶¹, lo que podría empeorar la disfunción autonómica y agravar los trastornos respiratorios del sueño, creando un círculo vicioso. Precisamente esta relación permite justificar el efecto de algunas intervenciones generales que resultan beneficiosas en el SAHS. Así, por ejemplo, el ejercicio y el incremento de la actividad física, que favorecen un mejor control de la glucemia, también tienen un efecto beneficioso sobre la gravedad del SAHS, que no resulta completamente explicado por la pérdida de peso asociada^{93,162}. Por otra parte, algunos estudios muestran que la pérdida de peso se asocia a mejorías sustanciales en la gravedad del SAHS, debidas a cambios en la estructura y función de las vías aéreas superiores^{163,164}.

En conclusión, existen crecientes evidencias que permiten relacionar al SAHS con el desarrollo de DM2. Esta asociación se soporta

por la existencia de vías patogénicas comunes y podría tener importantes implicaciones pronósticas, no solo por la progresión de las complicaciones de la diabetes sino también por un efecto sinérgico sobre el propio SAHS.

Financiación

Parcialmente financiado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (034/2013), el Fondo de Investigación Sanitaria (PI10/00642 y PI13/01512), el Ministerio de Educación y Ciencia (SAF2007-62270) y el Programa de I+D en Biomedicina de la Comunidad de Madrid (S2010/BMD-2542).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:143-56.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disorders breathing among middle aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-6.
- Durán J, Esnaola S, Ramón R, Izutueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:685-9.
- Marín 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.
- Campos-Rodríguez F, Peña-Griñan N, Reyes-Núñez N, de la Cruz-Morón I, Perez-Ronchel J, de la Vega-Gallardo F, et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest.* 2005;128:624-33.
- Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, de la Cruz Morón I, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: Role of long-term continuous positive airway pressure treatment: A prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:909-16.
- Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med.* 1999;340:847-51.
- Barbé, Pericás J, Muñoz A, Findley L, Antó JM, Agustí AG. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:18-22.
- Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307:2161-8.

10. García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Martínez I, Ortuño F, Villasante C, et al. Sleep apnea and hypertension. *Chest*. 2000;117:1417-25.
11. Montserrat JM, García-Río F, Barbe F. Diagnostic and therapeutic approach to non-sleepy apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:6-9.
12. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, Ballester E, Terán-Santos J, Aguirregomoscorta JI, et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:1-9.
13. 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.
14. Marin JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012;307:2169-76.
15. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: The HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2407-15.
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 function. Effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation*. 2005;112:375-83.
18. Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, Mediano O, Pino JM, Martínez I, et al. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome reversibly depresses cardiac response to exercise. *Eur Heart J*. 2006;27:207-15.
19. García-Río F, Alonso-Fernández A, Armada E, Mediano O, Lores V, Rojo B, et al. CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;168:1328-35.
20. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Martínez I, Villamor J. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: Effects of continuous airway pressure: A randomized, controlled crossover study. *Eur Heart J*. 2006;27:1106-13.
21. 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.
22. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, López JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:375-80.
23. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Barbé 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.
24. Parra O, Sánchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodríguez F, Pérez-Ronchel J, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: A randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2011;37:1128-36.
25. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Soler-Cataluña JJ, Catalán-Serra P, Román-Sánchez P, Montserrat JM. Increased incidence of non-fatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnoea. Effect of CPAP treatment. *Eur Respir J*. 2012;39:906-12.
26. Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Martínez M, Duran-Cantolla J, Peña M, 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.
27. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005;28:S37-42.
28. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagle J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 for the IDF Diabetes Atlas. *Diab Res Clin Pract*. 2014;103:137-49.
29. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas [revista electrónica] 2010 [consultado 3 May 2014]: Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
30. Kahn CR, Saltiel AR. The molecular mechanism of insulin action and the regulation of glucose and lipid metabolism. En: Kahn CR, editor. *Joslin's diabetes mellitus*. 4. Boston: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 145-68.
31. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005;26:19-39.
32. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444:840-6.
33. Stoohs RA, Facchini F, Guilleminault C. Insulin resistance and sleep-disordered breathing in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:170-4.
34. Ip MSM, Lam B, Ng MMT, Lam WK, Tsang KWT, Lam KSL. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:670-6.
35. Makino S, Handa H, Suzukawa K, Fujiwara M, Nakamura M, Muraoka S, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 2006;64:12-9.
36. Theorell-Haglöw J, Berne C, Janson C, Lindberg E. Obstructive sleep apnoea is associated with decreased insulin sensitivity in females. *Eur Respir J*. 2008;31:1054-60.
37. Lindberg E, Theorell-Haglöw J, Svensson M, Gislason T, Berne C, Janson C. Sleep apnea and glucose metabolism: a long-term follow-up in a community-based sample. *Chest*. 2012;142:935-42.
38. Pamidi S, Wroblewski K, Broussard J, Day A, Hanlon EC, Abraham V, et al. Obstructive sleep apnea in young lean men: Impact on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Care*. 2012;35:2384-9.
39. Lin QC, Zhang XB, Chen GP, Huang DY, Din HB, Tang AZ. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome in nonobese adults. *Sleep Breath*. 2012;16:571-8.
40. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:677-82.
41. Sulit L, Storfer-Isser A, Kirchner HL, Redline S. Differences in polysomnography predictors for hypertension and impaired glucose tolerance. *Sleep*. 2006;29:777-83.
42. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160:521-30.
43. Cizza G, Piaggi P, Lucassen EA, de Jonge L, Walter M, Mattingly MS, et al. Obstructive sleep apnea is a predictor of abnormal glucose metabolism in chronically sleep deprived obese adults. *PLoS One*. 2013;8:e65400.
44. Shin C, Kim J, Kim J, Lee S, Shim J, In K, et al. Association of habitual snoring with glucose and insulin metabolism in nonobese Korean adult men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:287-91.
45. Joo S, Lee S, Choi HA, Kim J, Kim E, Kimm K, et al. Habitual snoring is associated with elevated hemoglobin A1c levels in non-obese middle-aged adults. *J Sleep Res*. 2006;15:437-44.
46. Spiegel K, Leproult R, van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999;23:1435-9.
47. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care*. 2003;26:380-4.
48. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1590-5.
49. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large U.S. sample. *Sleep*. 2007;30:1667-73.
50. Lam JCM, Tan KCB, Lai AYK, Lam DCL, Ip MSM. Increased serum levels of advanced glycation end-products is associated with severity of sleep disordered breathing but not insulin sensitivity in non-diabetic men with obstructive sleep apnoea. *Sleep Med*. 2012;13:15-20.
51. Priou P, le Vaillant M, Meslier N, Chollet S, Masson P, Humeau MP, et al. Independent association between obstructive sleep apnea severity and glycated hemoglobin in adults without diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:1902-6.
52. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: The sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122:352-60.
53. Shim U, Lee H, Oh J-Y, Sung Y-A. Sleep disorder and cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes mellitus. *Korean J Intern Med*. 2011;26:277-84.
54. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax*. 2006;61:945-50.
55. Laaban J-P, Daenen S, Léger D, Pascal S, Bayon V, Slama G, et al. Prevalence and predictive factors of sleep apnoea syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2009;35:372-7.
56. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: The Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med*. 2009;169:1619-26.
57. Hall MH, Okun ML, Sowers M, Matthews KA, Kravitz HM, Hardin K, et al. Sleep is associated with the metabolic syndrome in a multi-ethnic cohort of midlife women: The SWAN Sleep Study. *Sleep*. 2012;35:783-90.
58. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2001;154:50-9.
59. Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, et al. Diabetes and sleep disturbances: Findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care*. 2003;26:702-9.
60. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, Resnick HE, Redline S, Baldwin CM, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med*. 2005;165:863-7.
61. Marshall NS, Wong KKH, Phillips CL, Liu PY, Knuiam MW, Grunstein RR. Is sleep apnea an independent risk factor for prevalent and incident diabetes in the Busselton Health Study? *J Clin Sleep Med*. 2009;5:15-20.
62. Celen YT, Hedner J, Carlson J, Peker Y. Impact of gender on incident diabetes mellitus in obstructive sleep apnea: A 16-year follow-up. *J Clin Sleep Med*. 2010;6:244-50.
63. 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.
64. Redline S, Sotres-Alvarez D, Loreda J, Hall M, Patel SR, Ramos A, et al. Sleep-disordered breathing in Hispanic/Latino individuals of diverse backgrounds. The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:335-44.
65. Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med*. 2009;122:1122-7.
66. 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;18:140-6.

67. Cheng N, Cai W, Jiang M, Wu S. Effect of hypoxia on blood glucose, hormones, and insulin receptor functions in newborn calves. *Pediatr Res*. 1997;41:852–6.
68. Raff H, Bruder ED, Jankowski BM, Colman RJ. Effect of neonatal hypoxia on leptin, insulin, growth hormone and body composition in the rat. *Horm Metab Res*. 2001;33:151–5.
69. Braun B, Rock PB, Zamudio S, Wolfel GE, Mazzeo RS, Muza SR, et al. Women at altitude: Short-term exposure to hypoxia and/or 1-adrenergic blockade reduces insulin sensitivity. *J Appl Physiol*. 2001;91:623–31.
70. Oltmanns KM, Gehring H, Rudolf S, Schultes B, Rook S, Schweiger U, et al. Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:1231–7.
71. Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, Garcia-Ocana A, O'Doherty RM, et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:851–7.
72. Yokoe T, Alonso LC, Romano LC, Rosa TC, O'Doherty RM, Garcia-Ocana A, et al. Intermittent hypoxia reverses the diurnal glucose rhythm and causes pancreatic beta-cell replication in mice. *J Physiol*. 2008;586:899–911.
73. Louis M, Punjabi N. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J App Physiol*. 2009;106:1538–44.
74. Tamura A, Kawano Y, Watanabe T, Kadota J. Obstructive sleep apnea increases hemoglobin A1c levels regardless of glucose tolerance status. *Sleep Med*. 2012;13:1050–5.
75. Grimaldi D, Beccuti G, Touma C, van Cauter E, Mokhlesi B. Association of obstructive sleep apnea in rapid eye movement sleep with reduced glycemic control in type 2 diabetes: Therapeutic implications. *Diabetes Care*. 2014;37:355–63.
76. Cantley J, Grey ST, Maxwell PH, Withers DJ. The hypoxia response pathway and β -cell function. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:159–67.
77. Bensellam M, Duvillié B, Rybachuk G, Laybutt DR, Magnan C, Guiot Y, et al. Glucose-induced O₂ consumption activates hypoxia inducible factors 1 and 2 in rat insulin-secreting pancreatic beta-cells. *PLoS One*. 2012;7:e29807.
78. VanHelder T, Symons JD, Radomski MW. Effects of sleep deprivation and exercise on glucose tolerance. *Aviat Space Environ Med*. 1993;64:487–92.
79. Spiegel K, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: Relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5762–71.
80. Shimizu K, Chin K, Nakamura T, Masuzaki H, Ogawa Y, Hosokawa R, et al. Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2002;57:429–34.
81. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:657–61.
82. Mallon L, Browman JE, Hetta J. High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration: a 12-year follow-up study of a middle-aged population. *Diabetes Care*. 2005;28:2762–7.
83. Bjorkelund C, Bondyr-Carlsson D, Lapidus L, Lissner L, Månsson J, Skoog I, et al. Sleep disturbances in midlife unrelated to 32-year diabetes incidence: The prospective population study of women in Gothenburg. *Diabetes Care*. 2005;28:2739–44.
84. Ip M, Mokhlesi B. Sleep and glucose intolerance/diabetes mellitus. *Sleep Med Clin*. 2007;2:19–29.
85. Knutson KL, Ryden AM, Mander BA, Van Cauter E. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type II diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166:1768–74.
86. Nilsson PM, Roost M, Engstrom G, Hedblad B, Berglund G. Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances. *Diabetes Care*. 2004;27:2464–9.
87. Meisinger C, Heier M, Loewel H. MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. Sleep disturbance as a predictor of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. *Diabetologia*. 2005;48:235–41.
88. Barcelo A, Barbe F, de la Pena M, Martinez P, Soriano JB, Piérola J, et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax*. 2008;63:946–50.
89. Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev*. 1997;18:716–38.
90. Kern W, Offenheuser S, Born J, Fehm HL. Entrainment of ultradian oscillations in the secretion of insulin and glucagon to the nonrapid eye movement/rapid eye movement sleep rhythm in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1541–7.
91. Surani S, Aguillar R, Komari V, Surani A, Subramanian S. Influence of Hispanic ethnicity in prevalence of diabetes mellitus on sleep apnea and relationship to sleep phase. *Postgrad Med*. 2009;121:108–12.
92. Bopparaju S, Surani S. Sleep and diabetes. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:759509.
93. Aurora RN, Punjabi NM. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: A bidirectional association. *Lancet Respir Med*. 2013;1:329–38.
94. Aurora RN, Punjabi NM. Sleep apnea and metabolic dysfunction: Cause or correlation? *Sleep Med Clin*. 2007;2:237–50.
95. Deibert DC, DeFronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest*. 1980;65:717–21.
96. Avogaro A, Toffolo G, Valerio A, Cobelli C. Epinephrine exerts opposite effects on peripheral glucose disposal and glucosestimulated insulin secretion. A stable label intravenous glucose tolerance test minimal model study. *Diabetes*. 1996;45:1373–8.
97. Lechin F, van der Dijs B. Central nervous system circuitry involved in the hyperinsulinism syndrome. *Neuroendocrinology*. 2006;84:222–34.
98. Lembo G, Capaldo B, Rendina V, Iaccarino G, Napoli R, Guida R, et al. Acute noradrenergic activation induces insulin resistance in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1994;266:E242–7.
99. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2005;99:1998–2007.
100. García-Río F, Pino JM, Ramirez T, Alvaro D, Alonso A, Villasante C, et al. Inspiratory neural drive response to hypoxia adequately estimates peripheral chemosensitivity in OSAHS patients. *Eur Respir J*. 2002;20:724–32.
101. McNicholas WT, Bonsignore MR. Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: Current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J*. 2007;29:156–78.
102. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Tröger M, Weintz O, Jahreiss H, Fuchs FS, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:156–62.
103. Lavie L. Oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Front Biosci*. 2012;4:1391–403.
104. Bloch-Damti A, Bashan N. Proposed mechanisms for the induction of insulin resistance by oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7:1553–67.
105. Robertson RP. Oxidative stress and impaired insulin secretion in type 2 diabetes. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6:615–9.
106. Xu J, Long Y-S, Gozal D, Epstein PN. Beta-cell death and proliferation after intermittent hypoxia: Role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2009;46:783–90.
107. Xu W, Chi L, Row BW, Xu R, Ke Y, Xu B, et al. Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea. *Neuroscience*. 2004;126:313–23.
108. Li J, Thorne L, Punjabi N, Sun C, Schwartz A, Smith P, et al. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ Res*. 2005;97:698–706.
109. Polotsky VY, Li J, Punjabi NM, Rubin AE, Smith PL, Schwartz AR, et al. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *J Physiol*. 2003;552:253–64.
110. Pialoux V, Hanly PJ, Foster GE, Brugniaux JV, Beaudin AE, Hartmann SE, et al. Effects of exposure to intermittent hypoxia on oxidative stress and acute hypoxic ventilatory response in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:1002–9.
111. Barceló A, Barbé F, de la Peña M, Vila M, Pérez G, Piérola J, et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J*. 2006;27:1–5.
112. Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, Hernanz A, de la Peña M, Piérola J, et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: A randomised trial. *Thorax*. 2009;64:581–6.
113. Golbidi S, Badran M, Laher I. Antioxidant and anti-inflammatory effects of exercise in diabetic patients. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:941864.
114. Barone MTU, Menna-Barreto L. Diabetes and sleep: A complex cause-and-effect relationship. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;91:129–37.
115. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: The atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2003;52:1799–805.
116. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11:212–7.
117. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286:327–34.
118. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Hernanz A, Hidalgo R, Martínez-Mateo V, et al. CPAP decreases plasma levels of soluble tumour necrosis factor-alpha receptor 1 in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2008;32:1009–15.
119. Donath M, Schumann D, Faulenbach M, Ellingsgaard H, Perren A, Ehses J. Islet inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:161–4.
120. Richardson S, Willcox A, Bone A, Foulis A, Morgan N. Islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:1686–8.
121. Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, Tuzcu A, Atmaca S, Arikian S. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *J Endocrinol Invest*. 2007;30:210–4.
122. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obesity Res*. 2003;11:1048–54.
123. De Oliveira Leal V, Mafra D. Adipokines in obesity. *Clin Chim Acta*. 2013;419:87–94.
124. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Darden TA, Kim SY, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301:E567–84.
125. Marroqui L, Gonzalez A, Neco P, Caballero-Garrido E, Vieira E, Ripoll C, et al. Role of leptin in the pancreatic beta-cell: Effects and signaling pathways. *J Mol Endocrinol*. 2012;49:R9–17.
126. Shehzad A, Iqbal W, Shehzad O, Lee YS. Adiponectin: Regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones*. 2012;11:8–20.
127. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:2959–71.
128. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest*. 2003;111:225–30.
129. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels,

- elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004;141:846–50.
130. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5452–5.
 131. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, Chetty R, Harte A, McTernan CL, et al. Resistin and type 2 diabetes: Regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:6098–106.
 132. Szapary PO, Bloedon LT, Samaha FF, Duffy D, Wolfe ML, Soffer D, et al. Effects of pioglitazone on lipoproteins, inflammatory markers, and adipokines in non-diabetic patients with metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:182–8.
 133. Yamamoto Y, Fujiuchi S, Hiramatsu M, Nishigaki Y, Takeda A, Fujita Y, et al. Resistin is closely related to systemic inflammation in obstructive sleep apnea. *Respiration.* 2008;76:377–85.
 134. Cherneva RV, Georgiev OB, Petrova DS, Mondeshki TL, Ruseva SR, Cakova AD, et al. Resistin - the link between adipose tissue dysfunction and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea. *J Diabetes Metab Disord.* 2013;12:5.
 135. Coste O, Beers PV, Bogdan A, Charbuy H, Touitou Y. Hypoxic alterations of cortisol circadian rhythm in man after simulation of a long duration flight. *Steroids.* 2005;70:803–10.
 136. Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, Zabel P. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1080–6.
 137. Bratel T, Wennlund A, Carlstrom K. Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea. Effects of continuous positive airway pressure treatment (CPAP). *Respir Med.* 1999;93:1–7.
 138. Rees PJ, Prior JG, Cochran GM, Clark TJ. Sleep apnoea in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J R Soc Med.* 1981;74:192–5.
 139. West SD, Groves DC, Lipinski HJ, Nicoll DJ, Mason RH, Scanlon PH, et al. The prevalence of retinopathy in men with Type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea. *Diabet Med.* 2010;27:423–30.
 140. Buyukaydin B, Akkoyunlu ME, Kazancioglu R, Karakose F, Ozelcik HK, Erkok R, et al. The effect of sleep apnea syndrome on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;98:140–3.
 141. Aronsohn RS, Whitmore H, van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:507–13.
 142. Rice TB, Foster GD, Sanders MH, Unruh M, Reboussin D, Kuna ST, et al. The relationship between obstructive sleep apnea and self-reported stroke or coronary heart disease in overweight and obese adults with type 2 diabetes mellitus. *Sleep.* 2012;35:1293–8.
 143. Seicean S, Strohl KP, Seicean A, Gibby C, Marwick TH. Sleep disordered breathing as a risk of cardiac events in subjects with diabetes mellitus and normal exercise echocardiographic findings. *Am J Cardiol.* 2013;111:1214–20.
 144. 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.
 145. 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.
 146. Tan KCB, Chow WS, Lam JCM, Lam B, Bucala R, Betteridge J, et al. Advanced glycation endproducts in non-diabetic patients with obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2006;29:329–33.
 147. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor PH, et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation.* 2010;121:1014–21.
 148. Banerjee D, Leong WB, Arora T, Nolen M, Punamiya V, Grunstein R, et al. The potential association between obstructive sleep apnea and diabetic retinopathy in severe obesity—the role of hypoxemia. *PLoS One.* 2013;8:e79521.
 149. Shiba T, Maeno T, Saishin Y, Hori Y, Takahashi M. Nocturnal intermittent serious hypoxia and reoxygenation in proliferative diabetic retinopathy cases. *Am J Ophthalmol.* 2010;149:959–63.
 150. Altaf Q, Dodson P, Ali A. Obstructive sleep apnoea is associated with sight threatening retinopathy and predicts the development of preproliferative and proliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes: A longitudinal analysis. *Diabet Med.* 2013;30:E5.
 151. Rudrappa S, Warren G, Idris I. Obstructive sleep apnoea is associated with the development and progression of diabetic retinopathy, independent of conventional risk factors and novel biomarkers for diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:1535.
 152. Schober A-K, Neurath MF, Harsch IA. Prevalence of sleep apnoea in diabetic patients. *Clin Respir J.* 2011;5:165–72.
 153. Al-Jahdali H. Prevalence of sleep apnea and excessive day time sleepiness in patients with end-stage renal disease on dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;23:251–61.
 154. Mayer P, Dematteis M, Pépin JL, Wuyam B, Veale D, Vila A, et al. Peripheral neuropathy in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:213–9.
 155. Raman R, Gupta A, Venkatesh K, Kulothungan V, Sharma T. Abnormal sleep patterns in subjects with type II diabetes mellitus and its effect on diabetic microangiopathies: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 20). *Acta Diabetol.* 2012;49:255–61.
 156. Kashine S, Kishida K, Funahashi T, Yasuda T, Okita K, Matsuzawa Y, et al. Selective contribution of waist circumference reduction on the improvement of sleep-disordered breathing in patients hospitalized with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med.* 2011;50:1895–903.
 157. Fujihara K, Kodama S, Horikawa C, Yoshizawa S, Sugawara A, Hirasawa R, et al. The relationship between diabetic neuropathy and sleep apnea syndrome: A meta-analysis. *Sleep Disord.* 2013;2013:150371.
 158. Hein MS, Schlenker EH, Patel KP. Altered control of ventilation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1994;207:213–9.
 159. 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.
 160. Tantucci C, Scionti L, Bottini P, Dottorini ML, Puxeddu E, Casucci G, et al. Influence of autonomic neuropathy of different severities on the hypercapnic drive to breathing in diabetic patients. *Chest.* 1997;112:145–53.
 161. Casellini CM, Vinik AI. Clinical manifestations and current treatment options for diabetic neuropathies. *Endocr Pract.* 2007;13:550–66.
 162. Kuna ST, Reboussin DM, Borradaile KE, Sanders MH, Millman RP, Zammit G, et al. Long-term effect of weight loss on obstructive sleep apnea severity in obese patients with type 2 diabetes. *Sleep.* 2013;36:641–9A.
 163. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000;284:3015–21.
 164. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2005;165:2408–13.