



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat
Autònoma
de Barcelona

TESI DOCTORAL

Estudi de la prevalença d'hipòxia intermitent en pacients estables amb diabetis de tipus 2 mal controlada i de l'evolució del control de la glucèmia amb el tractament amb pressió positiva contínua a la via aèria

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2016

Autor:
Marta Torrella Marcet

Director:
Gabriel Sampol Rubio

Tutor:
Ferran Morell Brotad

Agraïments

Al Dr Gabriel Sampol, facultatiu del Servei de Pneumologia i coordinador de l'especialitat a la Unitat Multidisciplinar del Son de l'Hospital Vall d'Hebron i director d'aquesta tesi, per haver-me ensenyat l'apassionant món de la metodologia i la redacció científiques. Sense la seva tutela no hauria estat possible la publicació dels primers resultats d'aquest treball en una revista científica d'impacte internacional.

A l'Ignasi Castells, director de la Unitat d'Endocrinologia de l'Hospital de Granollers per coordinar les tasques d'execució d'aquest treball i col·laborar en el reclutament i seguiment dels candidats. Als seus metges adjunts Assumpta Recasens, Gabriel Giménez, Olga Simó, i a la Montserrat Miquel de l'Hospital de Sant Celoni, per col·laborar amb tant d'entusiasme en el reclutament i seguiment dels candidats. A la resta de membres de la Unitat d'Endocrinologia, les infermeres Maria Vila, Anna Suàrez i Teresa Aguas, l'auxiliar de clínica Montserrat Francas, l'auxiliar administrativa Raquel Prados, per la seva col·laboració desinteressada, que va permetre dur a terme la monitorització de la pressió arterial ambulatoria i la instrucció en el control de la glucèmia capil·lar.

A tots els membres de la Unitat de Pneumologia de l'Hospital de Granollers, en especial, al Dr Enric Barbeta, director de la Unitat, pel seu recolzament durant tots aquests anys i per la seva tasca de recerca de recursos financers, sense la qual no hauria estat possible dur a terme la investigació. He d'agrair molt especialment la col·laboració de la Sra. Immaculada Castillo, fisioterapeuta especialista en respiratori a càrrec de l'adaptació als aparells de pressió positiva a la via aèria, la Sra. Agustina Garcia, auxiliar a càrrec de les Proves del Son, i de la Sra. Maria Matito, infermera del Laboratori de Funció Pulmonar, les quals, com no ha estat mai d'altra manera, sempre van trobar un forat a la seva agenda per a dur a terme un rigorós compliment del calendari de l'estudi.

A la Dra. Carme Villar, directora del Laboratori de Bioquímica de l'Hospital de Granollers, per la seva col·laboració i assessorament en la realització de les proves bioquímiques durant la investigació.

A la Dra. Diana Navarro, Cap d'Unitat de Recerca i Innovació de l'Hospital de Granollers, i al Dr. Rafael Lledó, Director General de la Fundació Privada Hospital Asil de Granollers, pel seu suport institucional.

A l'empresa Esteve Teijin Healthcare, proveïdor de teràpies respiratòries a domicili al sector sanitari del Vallès Oriental, que va proporcionar ajut econòmic per a l'adquisició del polsioxímetre i la llicència per a l'aplicació del qüestionari de qualitat de vida *Medical Outcome Survey 36-item Short Form Health Survey* i el seu suport institucional per a dur a terme aquesta investigació.

Al meu marit, el Dr. José Antonio Barrabés, metge adjunt del Servei de Cardiologia de l'Hospital Vall d'Hebron, pel seu assessorament en la redacció científica en anglès, que va resultar de gran ajuda per a la publicació dels primers resultats d'aquest treball en una revista científica d'impacte internacional.

Listat d'abreviacions

AOS, apnea obstructiva del son

IAH, índex d'apnea-hipopnea

CPAP, pressió positiva contínua a la via aèria

DE, desviació estàndar

DM2, diabetis mellitus tipus 2

HbA1c, hemoglobina glicosilada

HDL, fracció lipoproteica d'alta densitat

HI, hipòxia intermitent

HOMA, *Homeostasis Model Assessment*

HR: *hazard ratio*

IDH, índex de dessaturacions per hora

IC, interval de confiança

IAR, índex d'alteració respiratòria

OR, *odds ratio*

PAS, pressió arterial sistòlica

PAD, pressió arterial diastòlica

QUICKI, *quantitative insulin sensitivity check index*

RIQ, rang interquartílic

RR, *risc relatiu*

SaO₂, saturació d'oxihemoglobina

ÍNDEX

INTRODUCCIÓ 5

1. Estudis epidemiològics	7
1.1. Apnea del son i metabolisme de la glucosa	7
1.2. Son i metabolisme de la glucosa	14
2. Estudis en models experimentals	15
2.1. Efectes de la hipòxia intermitent	15
2.1.1. Estudis en models animals	16
2.1.2. Estudis en models humans	18
2.2. Efectes de la fragmentació del son	19
3. Efectes del tractament de l'apnea del son sobre el metabolisme de la glucosa	20
3.1. Assaigs clínics en subjectes no diabètics	20
3.2. Assaigs clínics amb CPAP en subjectes diabètics	22
4. Conclusions i justificació del projecte	25

HIPÒTESI DE TREBALL I OBJECTIUS 27

METODOLOGIA 29

1. Subjectes i disseny de l'estudi transversal	30
2. Subjectes i disseny de l'estudi d'intervenció	32
3. Descripció del tractament	35
4. Descripció detallada de les mesures i variables	36
4.1. Dades generals	36
4.2. Mesures antropomètriques	36
4.3. Estudis respiratoris durant el son	37
4.3.1. Polsioximetria nocturna	37
4.3.2. Poligrafia respiratòria	37

4.4. Qüestionaris d'avaluació	38
4.4.1. Avaluació anímica	38
4.4.2. Avaluació de la qualitat del son	39
4.4.3. Avaluació de la somnolència diürna	39
4.4.4. Avaluació de l'activitat física	39
4.4.5. Avaluació de la qualitat de vida	40
4.5. Anàlisis bioquímics	40
4.5.1. Recollida de les mostres	40
4.5.2. Hemoglobina glicosilada sèrica	41
4.5.3. Lípids sèrics	41
4.5.4. Sensibilitat insulínica	42
4.5.5. Cortisol salivar	42
4.5.6. Albuminúria	43
4.5.7. Perfil de glucèmia capil·lar	44
4.6. Mesura de la pressió arterial	44
4.6.1. Pressió arterial al consultori	44
4.6.2. Pressió arterial ambulatoria	45
5. Anàlisi estadístic de les dades	45
6. Mida mostral	46
RESULTATS	48
<hr/>	
1. Primera fase: prevalença d'hipòxia intermitent i relació amb el control glucèmic	50
1.1. Característiques dels subjectes participants	50
1.2. Resultats de la polsioximetria nocturna	51
1.3. Anàlisi de l'associació entre hipòxia intermitent i pitjor control glucèmic	53
2. Segona fase: efectes del tractament amb CPAP	56
2.1. Característiques i flux dels subjectes participants	56
2.3. Canvis durant el període de tempteig	59
2.4. Compliment del tractament amb CPAP	59

2.5. Canvis durant la intervenció amb CPAP	60
2.5.1. Pes	60
2.5.2. Hemoglobina glicosilada	60
2.5.3. Glucosa sèrica en dejú	63
2.5.4. Perfil de glucèmia capil·lar	64
2.5.5. Perfil lipídic	64
2.5.6. Albuminúria	65
2.5.7. Sensibilitat insulínica	65
2.5.8. Cortisol salivar nocturn	65
2.5.9. Pressió arterial	66
2.5.10. Activitat física	67
2.5.11. Somnolència diürna	67
2.5.12. Qualitat del son	68
2.5.13. Qualitat de vida	68
DISCUSSIÓ	70
<hr/>	
1. Aportacions generals del treball	71
2. Discussió detallada dels resultats	71
2.1. Estudi de la prevalença d'hipòxia intermitent i la seva relació amb el control glucèmic	71
2.2. Estudi dels efectes del tractament amb CPAP	82
3. Limitacions de l'estudi	98
CONCLUSIONS	101
<hr/>	
BIBLIOGRAFIA	104
<hr/>	

INTRODUCCIÓ

La diabetis de tipus 2 (DM2) afecta a un 10% a 15% de la població adulta espanyola^{1,2}. La malaltia és fruit de la conjunció d'un estat de resistència a la insulina i un dèficit progressiu de secreció d'insulina que afecta la capacitat de mantenir uns nivells adequats de glucèmia³. La DM2 constitueix un problema de salut de primer ordre perquè s'associa a una elevada morbimortalitat, que és conseqüència de les complicacions microvasculars (retinopatia, nefropatia i neuropatia) i macrovasculars (angiopatia coronària, cerebral o perifèrica) associades a la hiperglucèmia.

En els pacients amb diabetis, el pitjor control glucèmic s'associa al desenvolupament i progressió de complicacions vasculars i a una major mortalitat^{4,5} i consum d' hospitalitzacions i recursos sanitaris⁶. L'*American Diabetes Association* defineix l'adequat control glucèmic per a la majoria d'adults en un nivell d'hemoglobina glicosilada (HbA1c) < 7% (53 mmol/mol)³. La prevalença d'HbA1c ≥ 7% en els pacients amb DM2 a l'estat espanyol, tot i que ha experimentat una milloria des de l'any 1996, era encara del 41% a l'any 2007⁷. El coneixement dels factors que influeixen en el pitjor control glucèmic revesteix cabdal importància, sobretot quan aquests són potencialment reversibles o tractables. Així, se sap que les intervencions sobre la dieta o l'exercici milloren el control glucèmic dels pacients amb diabetis^{8,9}. Més enllà dels clàssics, darrerament s'estan investigant altres factors associats al mal control glucèmic, com la depressió¹⁰, les alteracions de la quantitat¹¹ i qualitat del son¹², i l'apnea obstructiva del son (AOS)^{13,14}.

L'AOS és un trastorn caracteritzat per la repetició d'episodis de col·lapse faringi parcial (hipopnees) o total (apnees) durant el son que provoquen hipòxia intermitent (HI) i fragmentació del son. El símptoma més típic d'aquest trastorn respiratori és l'excessiva somnolència diürna, que és conseqüència de la fragmentació del son per la hipòxia i els sobreesforços respiratoris. El col·lapse de la via aèria superior durant el son es pot evitar aplicant pressió positiva contínua a la via aèria (CPAP), un tractament sense efectes secundaris rellevants que millora els símptomes i la qualitat de vida dels pacients amb AOS¹⁵.

Fins a un 10% de la població adulta espanyola¹⁶ pateix una AOS del son d'intensitat moderada o greu, definida per un índex d'apnea-hipopnea (IAH) ≥ 15 . Aquesta prevalença es triplica en els pacients amb DM2^{17,18}, en els que aquest trastorn respiratori està molt infradiagnosticat¹⁹. L'AOS s'associa, a més de a la DM2, a tot el conjunt de factors de risc cardiovascular que conformen la denominada síndrome metabòlica^{20,21}, caracteritzada per la confluència d'hiperglucèmia, hipertensió arterial, baix nivell de la fracció lipoproteica d'alta densitat (HDL) del colesterol, hipertrigliceridèmia i obesitat abdominal²². Si un 31% dels adults a l'estat espanyol compleixen criteris de síndrome metabòlica²³, aquesta prevalença es duplica en els pacients amb AOS²⁴. L'associació entre l'AOS i els components de la síndrome metabòlica s'explica només en part per compartir la obesitat com a factor de risc²⁵. D'aquesta manera, l'AOS s'associa a la DM2 independentment de l'edat i la obesitat²⁶⁻²⁸. Diversos estudis experimentals demostren que es poden provocar disfuncions del metabolisme de la glucosa i dels lípids per l'aplicació d'HI simulant les conseqüències d'una AOS^{25,29}, el que suggereix un paper de l'AOS en exacerbar les alteracions del metabolisme.

A continuació es resumeixen els estudis epidemiològics, experimentals i clínics que relacionaven les alteracions del son i l'AOS amb alteracions del metabolisme de la glucosa prèviament al disseny d'aquesta investigació i que van justificar la seva hipòtesi de treball.

1. Estudis epidemiològics

1.1. Apnea del son i metabolisme de la glucosa

Wilcox et al.³⁰ es va referir per primera vegada l'any 1998 a l'existència d'una associació transversal entre l'AOS i els factors de la síndrome metabòlica, que ell proposava denominar síndrome Z, i inclouria l'agregació d'hipertensió arterial,

resistència insulínica, dislipidèmia, obesitat central i AOS. Alguns estudis posteriors van quantificar la magnitud d'aquesta associació en àmbits clínics. Parish et al.²⁴ va observar en 250 pacients referits a una Unitat del Son una prevalença de síndrome metabòlica del 60% en els 146 pacients amb AOS (IAH \geq 10), i del 40% en els 82 pacients sense AOS ($p = 0,004$). Poc després, Drager et al.³¹ va publicar una prevalença d'AOS (IAH > 15) del 68% en 50 pacients consecutius amb síndrome metabòlica.

Des de l'any 2002, diversos estudis en mostres clíniques relacionaven la presència d'AOS amb insulinoresistència i estats de tolerància anormal a la glucosa. Ip et al.³² va estudiar a 270 pacients no diabètics consecutius referits a una Unitat del Son per un estudi de prevalença en la comunitat o per sospita d'AOS. Els pacients amb AOS, tant els obesos com els no obesos, tenien nivells més elevats d'insulina en dejú i de resistència insulínica, mesurada pel *Homeostasis Model Assessment* (HOMA), que els pacients amb IAH < 5 . Hi havia una associació entre aquests dos paràmetres indicatius de més resistència insulínica i l'IAH i la mínima saturació d'oxihemoglobina (SaO₂) durant el son, que era independent de l'edat i l'índex de massa corporal.

Pel mateix any Punjabi et al.³³ va publicar els resultats de l'estudi de 250 homes voluntaris sans de la població general, d'edat mitjana i amb sobrepès, amb una polisomnografia i un test de tolerància oral a la glucosa. Les categories creixents d'IAH es van associar a nivells creixents de glucosa postprandial i decreixents de sensibilitat insulínica mesurada per tres índexs, la raó glucosa/insulina en dejú, el HOMA i l'índex compost de sensibilitat insulínica. L'alteració de la tolerància a la glucosa es va associar, independentment de l'índex de massa corporal i el percentatge de greix corporal, a la gravetat de la dessaturació d'oxihemoglobina associada a l'AOS.

El mateix Punjabi et al.³⁴ va estudiar uns anys després a 118 pacients no diabètics amb una polisomnografia i un test de tolerància endovenosa a la glucosa. Els pacients amb AOS lleu, moderada i greu, tenien una sensibilitat a la insulina respectivament un 27%, 37% i 44% més reduïda que els pacients amb un IAH < 5 , amb independència de l'edat, el sexe, la raça i el percentatge de greix corporal.

A més, els pacients amb AOS moderada i greu, tenien reduït l'índex de disposició, una mesurada integrada de la funció secretora de la cèl·lula β pancreàtica. La sensibilitat insulínica i l'índex de disposició es correlacionaven inversament i amb independència dels factors de confusió amb el grau de variació en la SaO_2 . L'efectivitat de la glucosa, que quantifica els efectes de la glucosa sobre la seva pròpia disponibilitat independentment de cap resposta a la insulina, es correlacionava inversament i amb independència dels factors de confusió amb el nombre de microdespertars, però no amb la severitat de la hipòxia nocturna.

Finalment, Pallayova et al.³⁵ va fer una polisomnografia i va mesurar el grau de resistència insulínica a 45 adults greument obesos candidats a cirurgia bariàtrica. En la mostra global, l'augment de l'IAH va mostrar associació lineal amb menor HOMA-IS (marcador de sensibilitat insulínica del HOMA), després d'ajustar per edat, sexe, raça i índex de massa corporal. En els pacients sense alteració del metabolisme de la glucosa l'IAH va mostrar associació lineal amb el HOMA-B, (marcador de funció secretora de la cèl·lula β pancreàtica del HOMA), el HOMA-IR (marcador de resistència insulínica del HOMA), i els nivells d'insulina, independentment de l'edat i la obesitat, ja fos mesurada per l'índex de massa corporal o per la circumferència abdominal.

Pel que fa pròpiament a la diabetis, diversos estudis en Unitats del Son havien observat una prevalença de DM2 en els pacients amb AOS molt superior a la dels pacients no apneics. L'any 2003, Meslier et al.³⁶ va publicar els resultats de l'estudi amb un test de tolerància oral a la glucosa en 595 homes francesos sense obesitat mòrbida remesos a polisomnografia per sospita d'AOS. La prevalença de DM2 era del 30% en els pacients amb AOS (IAH ≥ 10) i era superior a la dels pacients sense AOS (14%; $p < 0,001$). La prevalença d'intolerància a la glucosa era del 20% i era també superior a la dels pacients sense AOS (14%; $p < 0,001$).

Anys després, Tamura et al.²⁸ va estudiar la presència d'alteracions del metabolisme de la glucosa en 129 pacients japonesos que tenien una AOS (IAH ≥ 5) per polisomnografia. La prevalença d'alteracions del metabolisme de la glucosa s'incrementava amb les categories creixents de gravetat de l'AOS. Així, les prevalences sumades de diabetis i intolerància oral a la glucosa eren del 35%,

54% i 72%, en els pacients amb AOS lleu, moderada i greu, respectivament ($p = 0,001$, per la diferència entre els tres grups). El risc d'alteracions del metabolisme de la glucosa augmentava amb la gravetat de l'AOS, independentment d'altres variables com la obesitat (índex de massa corporal), amb una *odds ratio* (OR) ajustada de 1,03 (interval de confiança [IC] del 95%: 1,01 a 1,05) per cada punt d'increment en l'IAH. Simultàniament, Mahmood et al.³⁷ va revisar la història clínica d'una mostra multiètnica de 1.008 adults estudiats amb polisomnografia per sospita d'AOS. La prevalença de DM2 coneguda va ser del 30% en el grup amb AOS (IAH ≥ 5) i del 19% en el grup sense AOS (OR crua 1,8; IC del 95%: 1,3 a 2,6). A l'ajustar per variables de confusió, l'associació es conservava només en el grup de mitjana edat.

Estudiada l'associació a la inversa, diversos estudis en Unitats de Diabetis coincidien en que els pacients amb DM2 tenen una prevalença d'AOS molt superior a l'esperada. Un primer estudi el va publicar West et al.¹⁷ l'any 2006. Va estudiar amb polsioximetria nocturna a 240 homes amb DM2, en els que va observar una prevalença d'AOS, definida per un índex de dessaturacions per hora (IDH) >10 , del 17%, que era molt superior a la observada en 275 homes reclutats a l'atenció primària (6%; $p < 0.001$).

Posteriorment, Einhorn et al.¹⁸ va reportar una prevalença d'AOS amb índex d'alteració respiratòria (IAR) ≥ 10 del 48%, amb IAR ≥ 15 del 36%, i amb IAR ≥ 20 del 20%, en 279 pacients amb DM2 estudiats amb un simple canal de pressió nasal.

Poc després, Foster et al.³⁸ va publicar els resultats de l'estudi amb polisomnografia completa d'una mostra multiètnica de 305 pacients obesos amb DM2. La prevalença d'AOS (IAH ≥ 5) en aquesta mostra era del 80%, la prevalença d'AOS com a mínim moderada (IAH ≥ 15) del 53%, i la d'AOS greu (IAH ≥ 30) del 23%.

Pel mateix temps, Laaban et al.³⁹ havia enregistrat canals de pressió nasal i polsioximetria nocturnes en 303 pacients amb DM2 hospitalitzats per mal control de la seva glucèmia. En aquests pacients, la prevalença d'AOS (IAR ≥ 5) era del

63% i les prevalences d'AOS lleu (IAR de 5 a 15), moderada (IAR de 16 a 29) i greu (IAR \geq 30) del 34%, 19% i 10%, respectivament.

Més últimament, Lam et al.⁴⁰ havia estudiat amb polisomnografia a 165 adults xinesos amb DM2 i observat una prevalença d'AOS (IAH \geq 5) del 54%, d'AOS moderada (IAH de 15 a 29) del 15%, i d'AOS greu (IAH \geq 30) del 18%.

En els pacients amb DM2, a més d'una major prevalença d'AOS, alguns estudis havien descrit una associació entre la major gravetat de l'AOS i el pitjor control glucèmic. En l'estudi ja mencionat de West et al.¹⁷ hi havia una dèbil correlació entre l'IDH i l'HbA1c, independent de l'índex de massa corporal, en el grup de pacients amb DM2 de procedència hospitalària, però no en el grup que procedia d'atenció primària. Posteriorment, Aronsohn et al.¹³ va estudiar amb polisomnografia a 60 pacients consecutius amb DM2 d'una Clínica de Diabetis, en els que la prevalença d'AOS (IAH \geq 5) va ser del 77%, i la intensitat creixent de l'AOS, definida per categories segons l'IAH, es va associar a un increment dels nivells d'HbA1c ($p < 0,001$, per la tendència lineal), després d'ajustar per edat, sexe, raça, índex de massa corporal, nombre de principis antidiabètics, nivell d'exercici, anys de la diabetis i temps total de son. En comparació amb els pacients sense AOS, l'HbA1c ajustada estava incrementada un 1,5%, 1,9% i 3,7%, en els pacients amb AOS lleu, moderada i greu, respectivament. No obstant, en contraposició a aquestes troballes, en l'estudi ja mencionat de Lam et al.⁴⁰ no hi havia associació entre el nivell d'HbA1c i cap paràmetre del son, incloent l'IAH, diversos paràmetres oximètrics, l'índex d'*arousals*, la duració del son d'ones lentes i la puntuació a l'escala de somnolència d'Epworth.

L'associació transversal entre AOS i DM2 en cohorts clíniques era corroborada per diversos estudis epidemiològics en grans mostres poblacionals. El primer va ser el de l'*Sleep Health Heart Study* en 2.656 subjectes no prèviament coneguts diabètics procedents de diversos estudis de cohorts en marxa que havien inclòs una polisomnografia, publicat l'any 2004⁴¹. En aquesta cohort es va calcular una OR crua per patir una alteració de la glucosa en dejú de 2,44 (IC del 95%: 1,89 a 3,16) en els subjectes amb AOS moderada o greu (IAH \geq 15), envers els subjectes amb IAH $<$ 5, i una OR ajustada per edat, sexe, índex de massa

corporal i circumferència abdominal de 1,46 (IC del 95%: 1,09 a 1,97). La presència d'AOS s'associava a valors més elevats de l'índex HOMA, independentment de l'edat, el sexe, l'ètnia, el tabaquisme, l'índex de massa corporal, la circumferència abdominal i la duració del son.

Posteriorment, en la *Wisconsin Sleep Cohort*²⁷, que va incloure a 1.837 treballadors estatals de l'estat de Wisconsin estudiats amb polisomnografia, es va observar una OR crua per diabetis de 4,75 (IC del 95%: 2,62 a 8,63) en els subjectes amb AOS moderada o greu (IAH ≥ 15), envers els subjectes amb IAH < 5 , i una OR ajustada per edat, sexe, i circumferència abdominal de 2,30 (IC del 95%: 1,28 a 4,11). Nieto et al.²⁰ va calcular després l'índex HOMA i la prevalença de criteris de síndrome metabòlica en un subgrup de 546 subjectes d'aquesta mateixa cohort. En la mostra hi havia una correlació positiva entre l'IAH i la resistència insulínica (ρ Spearman = 0,30; $p < 0,001$) i els pacients amb AOS moderada o greu (IAH > 15 o portadors de CPAP), en comparació amb els pacients amb IAH < 5 , tenien OR per síndrome metabòlica ajustada per edat i sexe de 5,3 (IC del 95%: 3,2 a 8,8).

Més últimament, Muraki et al.⁴² havia estudiat amb polsioximetria nocturna a 4.606 subjectes d'una població general japonesa. La OR ajustada per síndrome metabòlica en els subjectes amb HI moderada o greu (IDH ≥ 15), envers els subjectes amb IDH < 5 , era de 3,2 (IC del 95%: 2,2 a 4,7) en homes i de 5,8 (IC del 95%: 3,4 a 9,8) en dones.

Alguns estudis longitudinals havien investigat també la possible associació entre els trastorns respiratoris del son i una major incidència d'alteracions del metabolisme de la glucosa. Els resultats d'aquests estudis coincidien en que l'AOS s'associava a un increment del risc d'incidència de DM2 però diferien en si l'associació era independent o no dels factors de confusió.

Primerament, Al-Delaimy et al.⁴³ en 69.852 infermeres del *Nurses' Health Study* havia observat que roncar s'associava a un increment de risc d'incidència de diabetis a 10 anys. El risc relatiu (RR) per incidència de diabetis, ajustat per edat i obesitat (índex de massa corporal), era de 1,48 (IC del 95%: 1,29 a 1,7) per

roncar ocasionalment, i de 2,25 (IC del 95%: 1,91 a 2,66) per roncar regularment, envers no roncar ($p < 0,001$, per la tendència).

Posteriorment, dos estudis publicats respectivament per Reichmuth et al.²⁷ en 1.837 subjectes de la *Wisconsin Sleep Cohort* i per Marshall et al.⁴⁴ en 295 subjectes de la cohort australiana del *Busselton Sleep Study*, havien analitzat el risc d'incidència de DM2 a 4 anys dels subjectes amb AOS. En aquests estudis les OR crues per incidència de DM2 en els subjectes amb AOS moderada o greu (IAH ≥ 15), envers els subjectes amb IAH < 5 , eren similars, de 4,0 (IC del 95%: 1,8 a 8,8) i 4,37 (IC del 95%: 1,1 a 17,1), respectivament. No obstant, a l'ajustar per edat, sexe i circumferència abdominal, en l'estudi de Reichmuth²⁷ et al. l'associació perdia la significació estadística (OR ajustada de 1,6; IC del 95%: 0,6 a 3,6), mentre que en el de Marshall et al.⁴⁴ la mantenia (OR ajustada de 8,62; IC del 95%: 1,14 a 65,2).

Pel mateix temps, Botros et al.⁴⁵ havia seguit una cohort clínica de 544 pacients no diabètics des del moment de ser estudiats amb polisomnografia per sospita d'AOS i durant una mitjana de 2,7 anys. Prenent el quartil inferior d'IAH (IAH < 8) com a referència, els pacients amb AOS tenien un increment brut del risc d'incidència de diabetis que augmentava en funció de la gravetat de l'AOS (*hazard ratio* [HR] per quartil d'IAH 1,53; IC del 95%: 1,21 a 1,94). Aquest risc es mantenia a l'ajustar per edat, sexe, raça, glucosa basal, índex de massa corporal basal i canvi en l'índex de massa corporal (HR per quartil d'IAH 1,43; IC del 95%: 1,1 a 1,86). A més, d'això, a partir del tercer quartil d'IAH (IAH > 21) el risc ajustat per glucosa basal, índex de massa corporal basal i canvi en l'índex de massa corporal s'atenuava per la utilització regular del tractament amb CPAP (HR de 0,53; IC del 95%: 0,28 a 0,99), suggerint que el tractament de l'AOS tenia un efecte protector.

Més últimament, Muraki et al.⁴⁶ havia analitzat el risc d'incidència de DM2 en 3.864 japonesos del *Circulatory Risk in Communities Study* que prèviament havien estat estudiats amb una polsioximetria nocturna. Els subjectes amb HI moderada o greu (IDH ≥ 15), envers els subjectes amb IAH < 5 , tenien una HR

per incidència DM2 ajustada per diversos factors, incloent edat, sexe i índex de massa corporal, de 1,69 (IC del 95%: 1,04 a 2,76).

1.2. Son i metabolisme de la glucosa

En estudis transversals, les alteracions en la quantitat i qualitat del son també s'havien vist associades a un increment de la prevalença d'alteracions del metabolisme de la glucosa. Així, en 740 adults de la cohort poblacional del *Quebec Family Study*⁴⁷ s'hi havia observat un increment del risc de prevalença de diabetis o d'intolerància a la glucosa pel fet de dormir poc o dormir massa. La OR, ajustada per diversos factors de confusió, era de 2,09 (IC del 95%: 1,34 a 2,98) per dormir 5 a 6h/nit, i de 1,58 (IC del 95%: 1,13 a 2,31) per dormir 9 a 10h/dia, envers dormir de 7 a 8h/nit.

La relació entre la qualitat del son i els components de la síndrome metabòlica havia estat estudiada per Jennings et al.⁴⁸ en 210 voluntaris d'una població general. Un increment de 2,6 punts en la puntuació al *Global Pittsburgh Sleep Quality Index* s'associava a una OR ajustada per edat i sexe de tenir una síndrome metabòlica de 1,44 (IC del 95%: 1,01 a 2,06). En una regressió lineal la puntuació al *Global Pittsburgh Sleep Quality Index* s'associava amb la obesitat (mesurada per l'índex de massa corporal i per la circumferència abdominal), nivells més alts de glucosa i insulina i més resistència insulínica estimada per l'índex HOMA, amb independència de l'edat i el sexe.

Finalment, hi havia molts estudis longitudinals en poblacions generals que relacionaven les alteracions quantitatives i qualitatives del son amb un increment del risc d'incidència de DM2. Cappuccio et al.⁴⁹ els va resumir en un metanàlisi que va incloure a 107.756 subjectes procedents de 13 cohorts seguides durant més de 4 anys. El RR d'incidència de DM2 estava incrementat per dormir poc o dormir massa, era de 1,28 (IC del 95%: 1,03 a 1,60) per dormir <5 a 6 h/nit, i de 1,48 (IC del 95%: 1,13 a 1,96) per dormir >8 a 9 h/nit, envers dormir 7 a 8h/nit. El RR d'incidència de DM2 també estava elevat en cas d'insomni, era de 1,57 (IC del

95%: 1,25 a 1,97) per tenir dificultat en iniciar el son, i de 1,84 (IC del 95%: 1,39 a 2,43) per tenir dificultat en mantenir el son, respecte a dormir sense cap dificultat.

2. Estudis en models experimentals

Per estudiar els efectes de l'AOS s'havien desenvolupat tres models experimentals: 1) l'oclusió mecànica intermitent de la via aèria, 2) la HI durant el període de descans, que en els ratolins es correspon amb el període de llum, o durant el temps real de son objectivat, i 3) la fragmentació del son amb estimulació acústica o tàctil.

El primer model només era aplicable a animals i no era útil per a l'estudi de les alteracions metabòliques, que requereix grans mides mostrals. Els dos darrers, més senzills d'aplicar, s'havien usat àmpliament en l'estudi de les alteracions del metabolisme, amb l'avantatge que es podien estendre a l'experimentació amb humans.

2.1. Efectes de la hipòxia intermitent

Els efectes de la hipòxia sobre el metabolisme de la glucosa es venien estudiant des de feia molts anys. S'havia observat que la hipòxia a curt termini causava resistència insulínica en humans mentre que la hipòxia perllongada no afectava la sensibilitat insulínica ni la tolerància a la glucosa⁵⁰, i que l'exposició humana a hipòxia sostinguda a gran alçada⁵¹ o en càmera hipobàrica⁵² incrementava els nivells de cortisol circulant.

Els efectes de la HI s'investigaven des de 1999, primer aplicats a l'estudi de la etiopatogènia de la hipertensió arterial en l'AOS i, posteriorment, de les alteracions del metabolisme. Diversos estudis en ratolins i humans coincidien en que la HI provocava alteracions en el metabolisme de la glucosa⁵³⁻⁵⁶ i dels lípids^{57,58}.

2.1.1. Estudis en models animals

Els primers estudis en models animals havien comparat els efectes metabòlics de l'exposició a la HI en ratolins prims i ratolins obesos leptina-deficients. La leptina és una hormona codificada pel gen *ob* i produïda per l'adipòcit. Té efectes sobre el comportament, taxa metabòlica, eixos endocrins i fluxos de glucosa, reduint la gana i el pes. La seva deficiència causa obesitat mòrbida i diabetis⁵⁹. Paradoxalment, la obesitat coexisteix amb elevats nivells de leptina, el que s'interpreta com una situació de resistència a la leptina. En humans, la deficiència de leptina és rara però no els estats de resistència a la hormona⁶⁰.

El primer d'aquests treballs, publicat l'any 2003 per Polotsky et al.⁵³, va estudiar els efectes de la HI sostinguda a curt termini (5 dies) i a llarg termini (12 dies) en ratolins prims i ratolins obesos leptina-deficients. En ratolins prims, la HI a curt termini va reduir els nivells de glucosa en dejú i incrementar la tolerància a la glucosa, sense canvis en els nivells d'insulina. Els nivells sèrics de leptina es van incrementar i es va produir una sobrerregulació del gen de la leptina però no d'altres gens relacionats amb la captació de glucosa. En ratolins obesos leptina-deficients, la HI a curt termini va reduir els nivells de glucosa i incrementar els nivells d'insulina, un increment que s'abolia amb la prèvia infusió de leptina. D'altra banda, la HI a llarg termini va provocar un increment dependent del temps en els nivells d'insulina en dejú i una intolerància a la glucosa, compatibles amb un increment de la resistència insulínica. L'estudi va concloure que en presència d'una deficiència en la leptina la HI pot exacerbar la resistència insulínica i intolerància a la glucosa associades a la obesitat.

Poc temps després, Li et al.⁶¹ va investigar els efectes de la HI crònica (5 dies) sobre el metabolisme lipídic, també en ratolins prims i ratolins obesos leptina-deficients. En ratolins prims, la HI va incrementar els nivells de leptina, de colesterol, colesterol HDL, fosfolípids i triglicèrids, i el contingut hepàtic de triglicèrids, però no va exacerbar la hiperlipidèmia preexistent en ratolins obesos. El mateix autor demostraria uns anys després que els efectes de la HI sobre el metabolisme lipídic depenien de la gravetat de l'estímul hipòxic⁵⁸.

Pel mateix temps Liyori et al.⁵⁴ havia estudiat els efectes de la HI aguda (9h) sobre la sensibilitat insulínica en ratolins prims i el paper de la via simpàtica com a mecanisme intermediari. La HI reduïa la sensibilitat insulínica independentment de que es bloquegés l'activació nerviosa simpàtica amb hexametoní.

Més endavant, els estudis s'havien centrat a investigar els efectes de la HI sobre les cèl·lules β pancreàtiques. La progressiva reducció de la capacitat secretora d'insulina per part d'aquestes cèl·lules és la responsable del trànsit de l'estat prediabètic (intolerància a la glucosa) a l'estat diabètic (incapacitat per mantenir normal la glucosa en dejú). Yokoe et al.⁵⁵ havia estudiat els efectes de la HI perllongada (4 dies) durant el temps de llum (equivalent al son) en ratolins prims, als quals es facilitava la ingesta oral durant el període de fosc (equivalent a la vigília). En condicions de normòxia, el ratolí experimentava un pic de glucèmia al final del període de fosc coincidint amb la màxima ingesta. La HI va provocar un increment de la pressió arterial sostingut tant en el període de llum com en el de fosc i un increment de la glucosa limitat al període de llum (exposició a la HI). La HI també va exacerbar el pic de corticosterona propi del final del període de llum (equivalent al son) i incrementar la replicació de les cèl·lules β pancreàtiques, i combinada amb l'administració de dextrosa va provocar apoptosi de les mateixes. Aquests resultats suggerien que la hiperglucèmia podia exacerbar la sensibilitat de la cèl·lula pancreàtica a la hipòxia. Posteriorment, Xu et al.⁶² va ampliar l'estudi els efectes de la HI sostinguda (4 dies) sobre la cèl·lula β pancreàtica en ratolins. La HI va quadruplicar la proliferació i la mort de les cèl·lules β pancreàtiques. En animals transgènics amb sobreexpressió d'una proteïna antioxidant, els efectes sobre la proliferació es van mantenir però es va abolir la mort cel·lular, suggerint que la mort era conseqüència de l'estrès oxidatiu.

Més últimament, alguns estudis s'havien centrat en els efectes de la HI sobre l'adiponectinèmia. L'adiponectina és una adipocitoquina secretada per l'adipòcit amb efectes reguladors del metabolisme de la glucosa i els lípids en teixits sensibles a la insulina. Els diabètics tenen nivells baixos d'adiponectina, i els nivells baixos d'adiponectina està relacionats amb resistència insulínica en models murins d'obesitat o de lipodistròfia⁶³. Magalang et al.⁶⁴ havia observat que els

adipòcits exposats a HI reduïen la secreció d'adiponectina. Posteriorment, Zhang et al.⁶⁵ va publicar els efectes de la HI crònica (5 dies) sobre l'adiponectina en rates. La HI provocava hipoadiponectinèmia i canvis patològics en la cèl·lula muscular que minvaven amb la complementació d'adiponectina.

2.1.2. Estudis en models humans

L'any 2009 Louis et al.⁵⁶ va publicar els efectes de la HI aguda (5h) sobre la tolerància endovenosa a la glucosa en voluntaris humans desperts. En comparació amb la normòxia, la HI aguda es va associar a un decrement de la sensibilitat a la insulina, sense canvis en la secreció pancreàtica d'insulina, i a un increment de l'activitat nerviosa simpàtica, sense canvis en els nivells de cortisol.

En resum, pels estudis experimentals realitzats fins el moment, es coneixia que en animals primis la HI a curt termini provocava hiperglucèmia i resistència insulínica, però la regulació de la glucosa es normalitzava al cessar l'exposició. La HI perllongada, equivalent a la de l'AOS, provocava hiperglucèmia durant l'exposició i s'associava a nivells baixos d'insulina, indicant una alteració de la secreció pancreàtica d'insulina. Es desconeixia si una exposició perllongada podia provocar alteracions del metabolisme de la glucosa que persistissin al cessar l'exposició. L'exposició a la HI es demostrava especialment perjudicial per als ratolins obesos leptina-deficients, als quals provocava un increment de la resistència insulínica i intolerància a la glucosa que persistien al finalitzar l'exposició. La HI també era especialment perjudicial en condicions d'hiperglucèmia perquè exacerbava la toxicitat sobre la cèl·lules β pancreàtiques.

Els autors d'aquests estudis experimentals, suggerien diferents mecanismes intermediaris implicats en l'alteració del metabolisme de la glucosa com l'activació simpàtica, la hiperfunció de l'eix hipotàlem-pituitari-suprarenal, l'estrès oxidatiu, l'alliberació de substàncies proinflamatòries i canvis en el perfil de les adipoquines leptina i adiponectina⁶⁶.

2.2. Efectes de la fragmentació del son

L'AOS causa fragmentació del son per la hipòxia i els sobreesforços respiratoris i, com a conseqüència, redueix el temps total de son i de son d'ones lentes. La iniciació del son d'ones lentes coincideix amb canvis metabòlics, hormonals i neurofisiològics que afecten la regulació de la glucosa, els quals inclouen una reducció de la utilització de glucosa, l'estimulació de l'alliberació d'hormona del creixement, la inhibició de l'activitat corticotropa, i un descens del to simpàtic nerviós amb increment del to vagal.

Nombrosos estudis experimentals havien demostrat que la restricció parcial de son disminuïa la sensibilitat a la insulina i la tolerància a la glucosa en animals i en humans⁶⁷⁻⁷¹, però pocs estudis havien investigat els efectes de la fragmentació del son sobre el metabolisme de la glucosa.

Primerament, Tasali et al.⁷² havia aplicat durant 3 nits a voluntaris sans un model experimental que suprimia selectivament el son d'ones lentes per mitjà d'estímuls acústics mantenint el temps total de son. La sensibilitat a la insulina es va reduir un 25%, sense augment compensatori d'insulina, i la tolerància a la glucosa es va reduir un 23%.

Posteriorment, Stamatakis et al.⁷³ havia aplicat estímuls mecànics i acústics periòdics durant 2 nits consecutives de son a voluntaris sans. La fragmentació del son va incrementar el temps de vigília i escurçar el temps de son d'ones lentes. La sensibilitat a la insulina es va reduir un 20% i es van incrementar els nivells matinals de cortisol i l'activitat nerviosa simpàtica, sense canvis inflamatoris ni en les adipoquines.

En resum, hi havia evidències de que la restricció parcial de son, la fragmentació del son i la reducció selectiva del son d'ones lentes en humans tenien efectes de disminució de la sensibilitat a la insulina i la tolerància a glucosa.

3. Efectes del tractament de l'apnea del son sobre el metabolisme de la glucosa

3.1. Assaigs clínics en subjectes no diabètics

L'estudi més antic dels efectes del tractament de l'AOS sobre el metabolisme de la glucosa, publicat l'any 2001 per Smurra et al.⁷⁴, va demostrar la presència d'AOS en 10 pacients d'una consulta ambulatoria d'Endocrinologia sense obesitat greu amb intolerància oral a la glucosa i observar la seva evolució a 2 mesos de tractament amb CPAP. Malgrat una adherència mitjana al tractament de 6,4 (1,1) h/dia, no hi va haver canvis en la sensibilitat insulínica, mesurada per l'índex HOMA, ni en la tolerància oral a la glucosa. Al mateix temps, va estudiar l'evolució de la sensibilitat insulínica per pinçament hiperinsulinèmic euglicèmic en 6 pacients recentment diagnosticats d'AOS als 2 mesos de tractament amb CPAP. El tractament de l'AOS, malgrat un compliment de 5,9 (2,5) h/dia, no va modificar la sensibilitat insulínica, la glucèmia, ni l'HbA1c.

Uns anys després, Harsch et al.⁷⁵ va estudiar l'evolució de la sensibilitat insulínica, mesurada per pinçament hiperinsulinèmic euglicèmic, durant 3 mesos de tractament amb CPAP en 38 subjectes amb AOS moderada o greu (IAH \geq 20). D'aquests, 31 van continuar el tractament fins als 3 mesos, amb una adherència de 5,2 (0,9) h/dia. La sensibilitat insulínica es va incrementar als 2 dies i es va mantenir estable als 3 mesos de tractament. Aquesta milloria va ser superior en els pacients no obesos.

Poc després, Lindberg et al.⁷⁶ va investigar l'efecte de la CPAP sobre la resistència insulínica en 38 homes amb AOS (IAH \geq 10). A les 3 setmanes, els 28 pacients que van tolerar la CPAP, amb un compliment de 5,2 (1,9) h/dia, van experimentar una reducció de la resistència insulínica, mesurada per l'índex HOMA, envers el grup de control format per subjectes amb IAH $<$ 10 aparellats per edat i hipertensió ($p = 0,01$).

Pel mateix temps, Coughlin et al.⁷⁷ va publicar els resultats d'un assaig clínic aleatoritzat creuat i controlat amb placebo sobre els efectes cardiovasculars i metabòlics de 6 setmanes de tractament amb CPAP en 34 pacients recent diagnosticats d'AOS (IAH \geq 15). El compliment global de la CPAP terapèutica en aquest estudi va ser de només 3,9 (0 a 7,4) h/dia. La resistència insulínica, mesurada per l'índex HOMA, va tendir a ser menor després del tractament amb CPAP que durant el tractament amb placebo ($p = 0,08$), i la glucosa en dejú i el perfil lipídic no es van modificar.

Amb un planteig diferent, Barceló et al.⁷⁸ va estudiar l'efecte de la CPAP en dos grups d'homes amb AOS, somnolents ($n = 22$) i no somnolents ($n = 22$). Malgrat estar aparellats per edat, índex de massa corporal i IAH, els pacients somnolents tenien més hipòxia nocturna que els no somnolents. En la situació basal, i a diferència dels pacients no somnolents, els pacients somnolents tenien major glucèmia, insulinèmia i resistència insulínica que un grup de 23 homes sans de similar edat. L'anàlisi dels efectes de la CPAP va incloure només els 20 pacients somnolents i 15 pacients no somnolents amb compliment del tractament com a mínim 4h/dia. En els pacients somnolents, 3 mesos de tractament amb CPAP van reduir el colesterol i l'índex HOMA ($p < 0,01$), sense canvis en la glucosa, triglicèrids, cortisol, hormona tiroestimulant, ni hormona del creixement. Els pacients no somnolents no van experimentar canvis.

Poc després, Steiropoulos et al.⁷⁹ va publicar els efectes de la CPAP sobre el metabolisme de la glucosa en 56 pacients euglucèmics amb AOS (IAH \geq 15). En la situació basal hi havia correlació entre més hipòxia nocturna i més resistència insulínica. A 6 mesos de tractament amb CPAP, el subgrup de 21 pacients que complia el tractament una mitjana de com a mínim 4h/dia havia patit una reducció en l'HbA1c (de 5,5 [0,4]% abans a 5,4 [0,5]% després del tractament; $p = 0,004$), i en els nivells de proteïna C reactiva, sense canvis en la glucosa basal ni en l'índex HOMA. Els pacients que van rebutjar la CPAP o en van tenir un mal compliment no van experimentar canvis.

Posteriorment, Comondore et al.⁸⁰ va publicar els resultats d'un assaig clínic aleatoritzat i creuat sobre l'efecte de 4 setmanes de tractament amb CPAP,

enfront 4 setmanes sense teràpia, damunt diversos marcadors de risc cardiovascular, en 13 pacients no excessivament somnolents amb AOS moderada o greu (IAH ≥ 15) recent diagnosticada. Malgrat una adherència mitjana a la CPAP de 5,5 h/dia, la resistència insulínica mesurada per l'índex HOMA, la glucosa en dejú, l'HbA1c i el perfil lipídic no es van modificar.

Últimament, Nguyen et al.⁸¹ havia conclòs un estudi aleatoritzat i controlat amb placebo sobre els efectes del tractament de l'AOS moderada o severa (IAH ≥ 15) en la perfusió cerebral en 20 pacients recent diagnosticats de la malaltia. En aquest estudi, en el que els efectes metabòlics eren objectiu secundari de la investigació, la glucosa en dejú i el perfil lipídic no es van modificar als 3 mesos de tractament amb CPAP.

En resum, hi havia evidència fins el moment de que el tractament de l'AOS en subjectes no diabètics millorava la sensibilitat insulínica, sense canvis en la glucosa ni el perfil lipídic, si bé un estudi suggeria que aquest benefici depenia de la presència de somnolència diürna.

3.2. Assaigs clínics amb CPAP en subjectes diabètics

L'any 2004, Harsch et al.⁸² va publicar el primer estudi dels efectes del tractament de l'AOS sobre el metabolisme de la glucosa en una petita mostra de pacients amb DM2. Els autors van estudiar l'evolució de la sensibilitat insulínica, per pinçament hiperinsulinèmic euglucèmic, i del nivell d'HbA1c després del tractament amb CPAP en 9 pacients obesos amb AOS i DM2 amb bon control glucèmic amb antidiabètics orals o dieta. Aquesta mostra tenia característiques d'obesitat molt greu (índex de massa corporal de 37,3 [5,6] kg/m²) i una AOS de gravetat molt heterogènia (IAH 43 [21]) amb una puntuació de 11 (3) a l'escala de somnolència d'Epworth. L'adherència al tractament va ser de 5,8 (1,2) h/dia, i la sensibilitat insulínica, que no es va modificar als 2 dies, va millorar als 3 mesos de tractament ($p = 0,021$), sense canvis en el pes. Els pacients, que tenien

globalment bon control glucèmic (HbA1c 6,4 [0,7] %), no van experimentar canvis als 3 mesos de tractament ni en l'HbA1c ni en la leptina.

Poc després, es van publicar dos estudis que suggerien que el tractament de l'AOS podia millorar el control glucèmic. Hassabala et al.⁸³ va publicar un estudi retrospectiu en 38 pacients amb AOS (IAH > 5) i DM2 que tenien una determinació de l'HbA1c abans (rang de 9 a 34 dies) i després del tractament amb CPAP (rang de 39 a 738 dies) i no havient fet canvis en el tractament farmacològic. Aquesta mostra tenia característiques d'obesitat molt greu (índex de massa corporal 42 [9,5] Kg/m²) i AOS de molt elevada intensitat (IAH de 53 [36]) i molt simptomàtica (16 [6] punts a l'escala de somnolència d'Epworth). Els pacients, que tenien globalment mal control glucèmic (HbA1c de 7,8 [1,4]%), després del tractament amb CPAP, havien experimentat una reducció en l'HbA1c fins a un nivell de 7,3 (1,3) % ($p < 0,001$).

Amb un disseny prospectiu, Babu et al.⁸⁴ va estudiar l'evolució de la glucosa intersticial en 25 pacients amb AOS amb indicació de CPAP i DM2 tractada o no amb insulina. La intenció primària era incloure pacients amb HbA1c > 7% però es van afegir 8 pacients sense aquest criteri. Es van monitoritzar els nivells de glucosa intersticial durant una dieta controlada, i, secundàriament, l'HbA1c abans i dins un rang de 30 a 90 dies de tractament amb CPAP. Aquesta mostra tenia, com la de Hassabala et al.⁸³, característiques d'obesitat molt greu (índex de massa corporal de 42,7 [8,7] Kg/m²), AOS de molt elevada intensitat (IAH de 56 [37]) i molt simptomàtica (14 [6] punts a l'escala de somnolència d'Epworth). El tractament amb CPAP va assolir una adherència de 4,2 (2,9) h/dia. El tractament de l'AOS va reduir significativament el nombre de valors de glucosa superiors a 200 mg/dl. Els valors mitjans de la glucosa en dejú (4 a 6 a.m.) i els valors postprandials (2h després) es van reduir, encara que només significativament després de l'esmorzar (de 191 [68] mg/dl abans a 130 [41] mg/dl després del tractament, $p < 0,05$). Només en els 17 pacients que tenien un valor basal d'HbA1c > 7% aquest paràmetre es va reduir significativament amb la CPAP (de 9,2 [2] % abans a 8,6 [1,8] % després del tractament; $p = 0,02$).

Poc després, West et al.⁸⁵ va publicar els resultats d'un assaig clínic en 42 pacients amb DM2 i AOS diagnosticada per polsioximetria nocturna (IDH >10), aleatoritzats a rebre CPAP terapèutica ($n=22$) o CPAP placebo ($n=22$) durant 3 mesos. Els pacients del grup tractat amb CPAP terapèutica eren similars als del grup de control i eren globalment molt obesos (índex de massa corporal de 36,6 [4,9] Kg/m²) i tenien HbA1c (HbA1C de 8,5 [6,5 a 12,1] %) i gravetat de l'AOS (IDH de 33 [11 a 88]) molt heterogènies. El compliment del tractament va ser només de 3,6 [2,8] h/dia i no va millorar ni la resistència insulínica, mesurada per l'índex HOMA, ni l'HbA1c.

Posteriorment, Pallayoba et al.⁸⁶ va estudiar l'evolució de la glucosa intersticial nocturna en 14 pacients amb AOS (IAH de 49 [20]) i DM2 no tractada amb insulina, durant la polisomnografia diagnòstica, la titulació de la pressió i la utilització domiciliària de la CPAP. Aquests pacients es caracteritzaven per ser molt obesos (índex de massa corporal de 37,4 [6.3] Kg/m²) i tenir una AOS de variable però globalment elevada intensitat (IAH de 49 [20]). La glucosa mitjana i la variabilitat de la glucosa es van reduir amb el tractament de l'AOS. Aquesta reducció va ser més pronunciada en els estudis de titulació de la pressió de CPAP que al domicili, suggerint que la dieta influïa en el control de la glucèmia a l'hospital.

Pel mateix temps, Dawson et al.⁸⁷ va analitzar l'evolució de la glucosa intersticial nocturna en 20 pacients amb DM2 i AOS (IAH > 15) amb adherència a la CPAP de com a mínim 4 h/dia. Aquesta mostra de pacients era molt heterogènia pel que fa a la obesitat (índex de massa corporal de 39,6 [8] Kg/m²), la duració (9,8 [7,7] anys) i grau de control de la diabetis (HbA1c de 7,1 [1,3] %, rang de 4,8% a 10,3%), i la gravetat de l'AOS (IAH de 63 [30,4]) i dels seus símptomes (11 [5] punts a l'escala de somnolència d'Epworth). Els efectes del tractament es van avaluar a una mitjana de 41 (17) dies de tractament amb una adherència de 5,8 (1) h/dia. La mitjana de la glucosa va davallar significativament durant el son, però no durant el dia, amb el tractament de l'AOS. La variabilitat de la glucosa no va variar al llarg de les 24h però va tendir a reduir-se durant la nit. No hi va haver canvis en l'HbA1c.

En resum, fins el moment hi havia evidència de que el tractament de l'AOS en pacients amb DM2 podia millorar el perfil de la glucèmia al llarg del dia durant una dieta controlada a l'hospital, però en la situació de vida real la informació era escassa i procedent d'estudis que majoritàriament no tenien l'HbA1c com a variable primària de la investigació. La poca evidència fins el moment suggeria que la CPAP en general no tenia efectes sobre el control glucèmic però en podia tenir en pacients amb DM2 mal controlada.

4. Conclusions i justificació del projecte

En el moment de dissenyar aquest treball d'investigació, nombrosos estudis epidemiològics i experimentals suggerien que l'AOS podia afectar el metabolisme de la glucosa. La HI, fàcil de detectar amb una simple polsioximetria nocturna, era un potencial mecanisme intermediari del deteriorament del metabolisme per aquest trastorn respiratori. Es coneixia que l'AOS estava molt infradiagnosticada en pacients amb DM2, en els quals podia ser un marcador de pitjor control glucèmic. No obstant això, la prevalença d'AOS en pacients estables amb DM2 mal controlada no havia estat mai estudiada.

Els efectes del tractament amb CPAP en pacients amb AOS i DM2 havien estat molt poc investigats. Els pocs estudis que havien avaluat l'efecte de la CPAP sobre l'HbA1c estaven afectats per nombroses limitacions. En primer lloc les mostres eren molt petites, i en segon lloc, els estudis no eren controlats, tret de l'assaig clínic de West et al.⁸⁵ limitat pel criteri amb que havia diagnosticat l'AOS i la mala adherència a la CPAP. En segon lloc, en aquests estudis l'HbA1c era habitualment una variable secundària, que s'havia determinat en un interval de temps inferior a la vida mitjana de l'hemàtie, dins el qual es pot solapar l'efecte basal i l'efecte a mesurar, i en cap cas superior els 3 mesos. Per tant, no s'havien estudiat mai els possibles efectes del tractament de l'AOS a llarg termini sobre la glucèmia. Si el resultat d'aquests treballs apuntava en general a que el tractament de l'AOS en pacients amb DM2 no modificava el control glucèmic, els resultats de l'estudi de Babu et al.⁸⁴ suggerien un possible efecte de milloria en el col·lectiu de

pacients amb DM2 mal controlada. No obstant, aquest estudi tenia vàries limitacions metodològiques i afectava a una mostra de pacients amb extrema obesitat i gravetat de l'AOS, poc representativa del col·lectiu global de pacients amb AOS.

En base a aquestes consideracions, ens vam proposar investigar la prevalença d'HI significativa secundària a AOS en pacients amb DM2 mal controlada en fase estable de la malaltia, la seva relació amb el control glucèmic i l'impacte del seu tractament, principalment sobre la glucèmia.

HIPÒTESI DE TREBALL I OBJECTIUS

La primera hipòtesi de partida del present treball d'investigació és que molts pacients amb DM2 mal controlada tenen HI secundària a una AOS no diagnosticada que contribueix a alterar el metabolisme de la seva glucosa, i la segona, que el tractament de l'AOS amb CPAP millorarà el control de la seva glucèmia.

Per testar aquestes hipòtesis es va dissenyar una investigació en dues fases:

1. Una primera fase d'estudi transversal amb l'objectiu primari d'investigar la prevalença d'HI significativa en pacients amb DM2 mal controlada i l'objectiu secundari d'analitzar la potencial associació entre aquesta i el pitjor control glucèmic. Aquesta fase de l'estudi serviria també per a reclutar participants per a la següent fase de la investigació.
2. Una segona fase d'estudi d'intervenció amb la finalitat d'investigar els efectes del tractament amb CPAP en pacients amb DM2 mal controlada i HI secundària a AOS moderada o greu. Els efectes sobre el control glucèmic serien l'objectiu primari de la investigació. Serien també objectiu secundari d'estudi els efectes del tractament de l'AOS sobre alguns intermediaris en el control de la glucèmia (insulina i cortisol), factors de risc cardiovascular (perfil lipídic, pressió arterial i albuminúria), símptomes (somnolència diürna i qualitat del son) i qualitat de vida dels pacients.

METODOLOGIA

Aquest treball d'investigació es va dur a terme íntegrament a l'Hospital General de Granollers que és un centre que atén una població d'aproximadament 300.000 habitants. El projecte va ser prèviament aprovat pel Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica de la Fundació Hospital Asil de Granollers i l'estudi d'intervenció amb CPAP enregistrat al *Clinical Trials Register* (NCT01307566). Tots els participants ho van fer voluntàriament després de signar un document de consentiment informat.

1. Subjectes i disseny de l'estudi transversal

Els participants es van reclutar entre els pacients consecutivament atesos a la consulta d'Endocrinologia de l'Hospital de Granollers entre març de 2011 i juny de 2013. Els candidats a participar havien de tenir una edat compresa entre 18 i 70 anys, una DM2 en tractament estable els darrers 3 mesos i un nivell sèric d'HbA1c $\geq 7\%$ (53 mmol/mol). A més, no podien complir cap dels criteris d'exclusió que es detallen a la figura 1. En línies generals es van considerar els següents motius d'exclusió:

1. Estar rebent tractament amb pressió positiva a la via aèria.
2. Tenir alguna condició que pogués afectar les concentracions d'HbA1c. Es va limitar el grup ètnic a la raça caucàsica, perquè diferents grups ètnics tenen diferents taxes de transport passiu de la glucosa a l'interior de l'hematie i com a conseqüència diferents concentracions d'HbA1c⁸⁸. A més es van excloure totes aquelles condicions que podien modificar les concentracions d'hemoglobina o la vida mitja de l'hematie⁸⁹.
3. Tenir alguna alteració de la quantitat o qualitat del son per raons alienes a l'AOS.
4. Tenir alguna malaltia de base capaç de provocar hipòxia nocturna i/o predisposar a l'apnea central, com una malaltia respiratòria avançada o una insuficiència cardíaca.

5. Tenir alguna condició que pogués incrementar la glucèmia, com precisar tractament amb esteroides.
6. Tenir trastorns psiquiàtrics majors o toxicomanies, que poguessin interferir en el compliment terapèutic i provocar alteracions del son i/o somnolència diürna.

Motius d'exclusió de candidats a participar en l'estudi transversal:

- Raça no caucàsica
- Hemoglobina sèrica <10g/dL en dones o <11 g/dL en homes
- Hemoglobinopatia
- Ferropènia
- Filtrat glomerular < 30mL/min/1.73 m²
- Embaràs o alletament
- Transfusió els darrers 3 mesos
- Destinar habitualment al son <6 h/nit
- Horaris de son inusuals com treball nocturn o a torns
- Insomni greu primari
- Insomni greu secundari a síndrome de cames neguitoses
- Trastorns psiquiàtrics majors
- Tractament amb esteroïds
- Malaltia pulmonar associada a insuficiència respiratòria
- Malaltia que requereix administració d'esteroides
- Insuficiència cardíaca
- Abús d'alcohol

Figura 1. Llistat de criteris que eren motiu d'exclusió de potencials candidats a participar en la fase transversal de l'estudi.

Al reclutament es recollien les dades generals i bioquímiques del pacient i es feia una avaluació física, de la presència d'alteracions anímiques, de la qualitat del son i de la somnolència diürna (figura 2). En cas de no disposar en la història clínica digital del darrer any d'un quocient albúmina/creatinina en orina es recollia una mostra per a la seva determinació. A continuació, els participants se

sotmetien a un registre de polsioximetria nocturna durant una nit. Si aquesta prova demostrava la presència d'una HI significativa, definida per un IDH ≥ 15 , es procedia a realitzar un registre de poligrafia respiratòria durant una nit per a confirmar la sospita d'apnea del son.

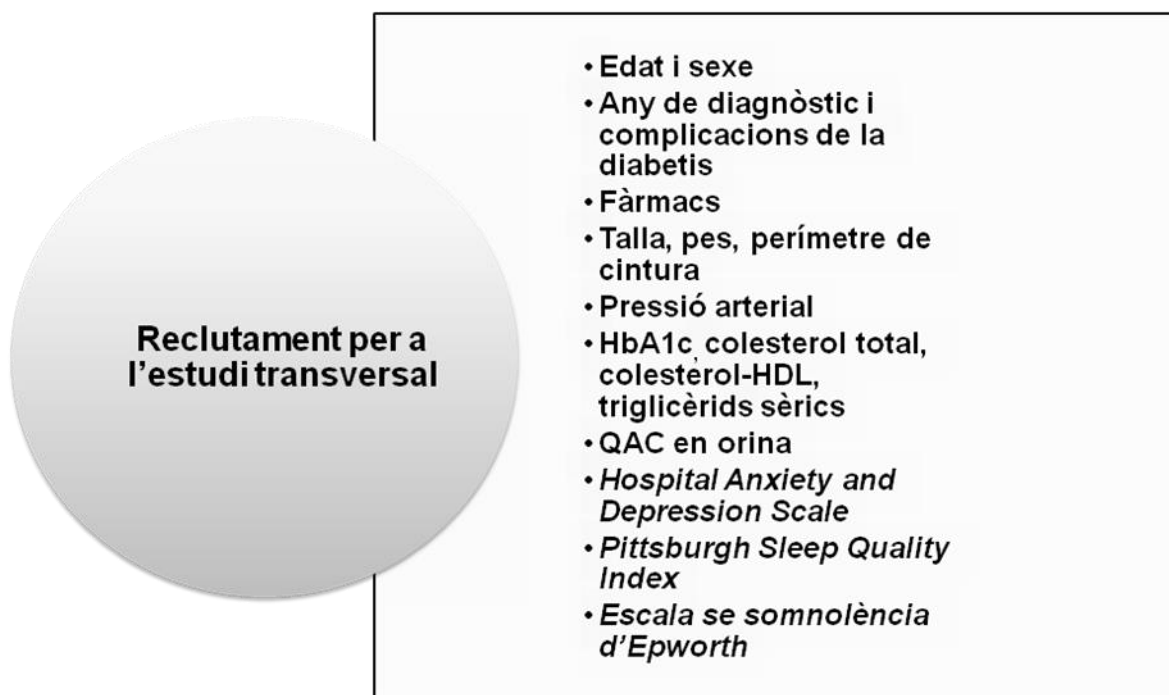


Figura 2. Dades que es recullen als participants a la fase d'estudi transversal. HbA1c, hemoglobina glicosilada; HDL, fracció lipoproteica d'alta densitat; QAC, quocient albúmina/creatinina.

2. Subjectes i disseny de l'estudi d'intervenció

Els participants en la fase d'estudi transversal que tinguessin una AOS amb IAH ≥ 20 van ser convidats a participar en l'estudi d'intervenció amb CPAP. Prèviament, una espirometria forçada havia d'excloure que tinguessin un trastorn ventilatori obstructiu d'intensitat greu, definit per un FEV1/FVC $< 0,7$ amb FEV1 inferior al 50% del seu valor teòric.

Excepte que estessin molt simptomàtics, els pacients se sotmetien a un període de tempteig de 14 setmanes abans d'iniciar el tractament amb CPAP, que tenia els objectius d'ensinistrar el pacient en omplir correctament l'agenda de perfil glucèmic i els qüestionaris i d'avaluar potencials efectes aliens al tractament de l'AOS.

A continuació, es feia una avaluació exhaustiva abans i a les 14 setmanes d'iniciar el tractament amb CPAP, entre altres, del pes, perfil metabòlic, albuminúria, pressió arterial, activitat física, somnolència diürna, qualitat del son i qualitat de vida dels participants. La llista detallada de les avaluacions que es feien en aquesta etapa de l'estudi es pot veure a la figura 3. L'espaiar 14 setmanes les avaluacions tenia la finalitat de permetre un temps d'adaptació a la CPAP i evitar el solapament entre l'estat basal i l'efecte a mesurar mitjançant l'HbA1c durant el temps de vida mitjana de l'hematie.

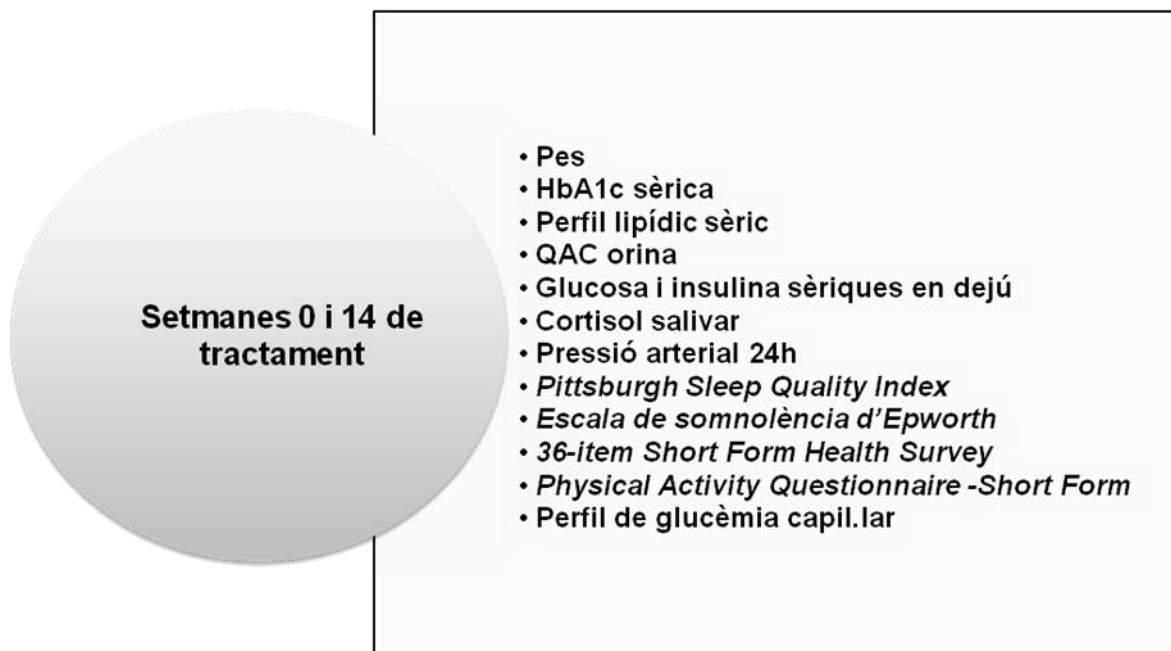


Figura 3. Avaluacions que es feien abans i a les 14 setmanes de l'inici del tractament amb CPAP. HbA1c, hemoglobina glicosilada; QAC, quocient albúmina/creatinina.

Més endavant, es tornaven a repetir avaluacions del pes, perfil metabòlic i albuminúria a les 28 i 56 setmanes de l'inici del tractament amb CPAP (figura 4). El motiu d'allargar el seguiment més enllà de 14 setmanes era que pensàvem que en alguns casos la màxima adherència al tractament es podria demorar més temps del previst, i, a continuació, els efectes de la CPAP sobre la glucèmia tardarien a quedar completament reflectits sobre la variable principal HbA1c.

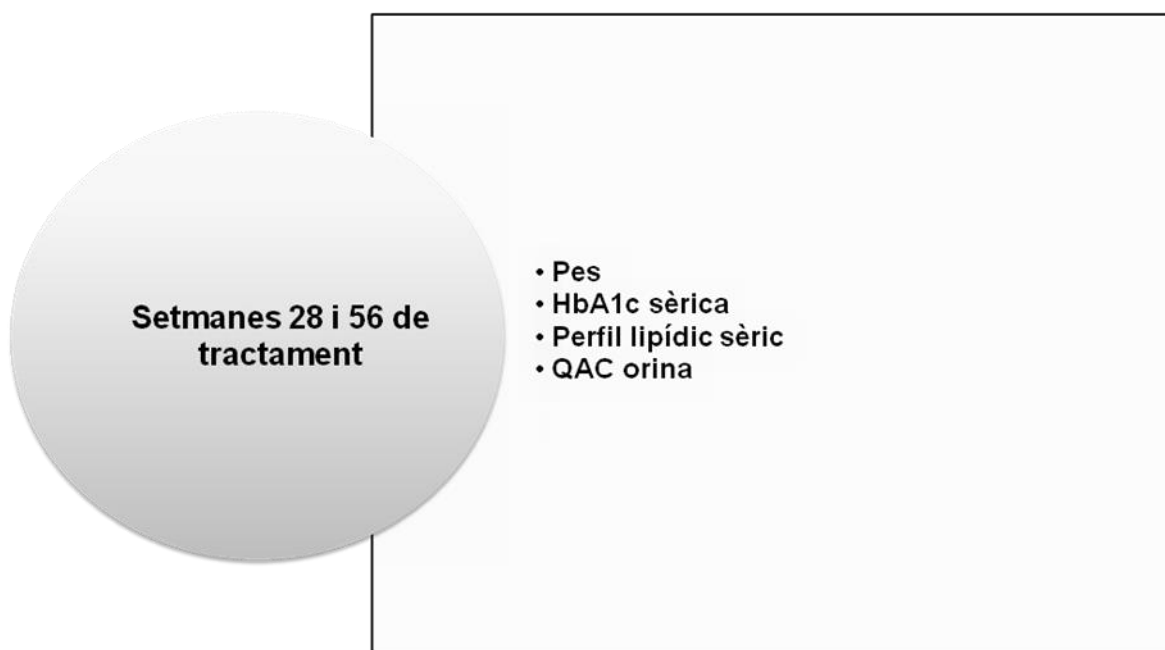


Figura 4. Avaluacions que es feien a les 28 i 56 setmanes de l'inici del tractament amb CPAP. HbA1c, hemoglobina glicosilada; QAC, quocient albúmina/creatinina.

A l'estudi d'intervenció s'hi van sumar alguns participants que per diversos motius no van consentir sotmetre's al període de tempteig ni a la bateria exhaustiva de proves detallades a la figura 2, però sí a extraccions de sang i orina coincidint les

visites rutinàries de control a les 14, 28 i 56 setmanes de l'inici del tractament amb CPAP.

L'endocrinòleg que remetia un potencial candidat a participar en la primera fase de l'estudi no li podia modificar el règim farmacològic hipolipemiant, antihipertensiu i hipogluceciant, excepte les dosis d'insulina, i no el tornava a visitar fins transcorregudes 28 setmanes. D'aquesta manera el règim terapèutic farmacològic romania estable durant el període de tempteg i el període d'avaluació dels efectes de la CPAP a curt termini (14 setmanes).

A partir de les 28 setmanes l'endocrinòleg estava autoritzat a modificar el règim farmacològic. Per aquest motiu, a fi de poder discernir els efectes de la CPAP de la història natural de la malaltia, el seguiment del control glucèmic es feia en paral·lel al d'un grup de control format per pacients amb DM2 mal controlada sense hipòxia nocturna significativa tractats pels mateixos especialistes. Aquest grup el van formar els participants en la primera fase de l'estudi que van acudir al control la consulta d'Endocrinologia a les 28 setmanes del seu reclutament per a la fase d'estudi transversal i que tenien IDH < 5 i menys del 30% del temps de registre amb SpO₂ <90%. En aquests pacients es va analitzar l'HbA_{1c} a les 28 i 56 setmanes de la visita que va motivar el seu reclutament.

3. Descripció del tractament

El tractament amb CPAP es va aplicar amb un dispositiu del model S8 Elite II (ResMed Ltd, Bella Vista, Australia). Inicialment, per a facilitar l'adaptació del pacient, la pressió es va programar a 8 cmH₂O durant un termini màxim de 2 setmanes. Durant aquest temps els pacients van rebre suport per un diplomad especialitzat en fisioteràpia respiratòria que romandria a la seva disposició per a les incidències relacionades amb el tractament durant la resta del temps d'estudi. A continuació, es va procedir a la titulació del nivell òptim de pressió de CPAP amb un dispositiu del model S8 AutoSet Spirit II (ResMed Ltd, Bella Vista, Australia) programat en mode d'autoajustament, que el pacient havia de portar

durant una nit al domicili. Es va establir com a pressió definitiva de tractament la pressió precisada el 90% del temps amb aquest dispositiu, exclosos els períodes amb fuga aèria $\geq 0,4$ l/s⁹⁰.

Per al control del tractament amb CPAP i del seu compliment, es van fer visites coincidint l'estudi de titulació de la pressió òptima de tractament i a 14, 28, 42 i 56 setmanes del seu inici, en cadascuna de les quals es prenia nota de les hores de funcionament l'aparell. Es va classificar un pacient com a complidor del tractament durant un període quan la mitjana de les hores d'ús per dia des de la darrera visita era de com a mínim 4 h/dia.

4. Descripció detallada de les mesures i variables

4.1. Dades generals

Es va recollir l'edat, l'any de diagnòstic de la diabetis i la presència de complicacions de la malaltia (retinopatia, nefropatia, neuropatia, malaltia coronària, cerebrovascular i vasculopatia perifèrica). Es va definir com malaltia macrovascular la vasculopatia coronària i/o cerebral i/o perifèrica.

Es va anotar el tractament farmacològic i, a propòsit del present estudi, es va definir el tractament antihipertensiu múltiple per dos o més principis antihipertensius a dosis plenes o tres o més principis, almenys un a dosis plenes.

4.2. Mesures antropomètriques

Es va mesurar la talla i la circumferència de la cintura a un nivell mig entre la costella més baixa i la cresta ilíaca, amb les quals es va calcular l'índex cintura/talla. Es va quantificar la obesitat central amb aquest paràmetre perquè, a diferència del perímetre de la cintura, la seva interpretació no depèn del sexe⁹¹.

Es va definir la presència d'obesitat central per una circumferència abdominal ≥ 102 cm en homes i ≥ 88 cm en dones⁹².

Es va pesar el pacient vestit sense calçat amb una balança digital SECA model 877 (Seca GmbH & Co kg Hamburg, Alemanya) i es va calcular l'índex de massa corporal amb la fórmula pes (Kg) / talla (m)², el qual definia la presència d'obesitat si era de com a mínim 30Kg/m^2 ⁹³.

4.3. Estudis respiratoris durant el son

4.3.1. Polsioximetria nocturna

La polsioximetria nocturna es va realitzar al domicili del pacient amb un polsioxímetre del model *Pulsox 300i*, amb processament de les dades amb el *Data Analysis Software DS-5* (Konik Minolta Sensing®, Inc., Osaka, Japó). El sistema actualitza a intervals de 1 segon la mitjana mòbil de la SaO₂ durant els últims 12 segons. Els registres de menys de 4h es van descartar. Es van recollir l'IDH, la SaO₂ mitjana i el temps acumulat amb SaO₂ < 90% (CT90, de l'anglès cumulative time below 90%). L'IDH es va definir com el nombre de davallades de la SaO₂ d'amplitud mínima del 4% per hora de registre.

4.3.2. Poligrafia respiratòria

Es van enregistrar durant una nit la pressió nasal, termistància oronasal, moviments toràcics i abdominals, polsioximetria, ronc i posició corporal amb un polígraf respiratori del model *Sibel Home Plus* (Sibel SA®, Barcelona, Espanya). La prova es va fer al domicili del pacient, prèvia instrucció a un familiar en la col·locació dels sensors. Es va demanar al pacient destinar un mínim de 6 hores al son aquella nit. La posta en marxa i aturada de la prova es van fer manualment al tancar llums i pel matí en despertar, amb l'aparell programat per començar a gravar als 10 minuts. L'endemà de la prova el pacient va emplenar un formulari de

la Unitat de Trastorns Respiratoris del Son que inclou un estimació del temps i qualitat del son durant la prova. Els registres de menys 5h de durada o amb deficiències de senyal que impedissin una correcta lectura es van repetir. La repetició per mala qualitat o eficiència estimada del son es va individualitzar.

Un pneumòleg experimentat va codificar manualment les alteracions respiratòries, d'acord amb les definicions de l'*American Academy of Sleep Medicine*⁹⁴. Una apnea era la cessació completa del flux oronasal durant un mínim de 10 segons i es considerava obstructiva si els esforços respiratoris eren presents i central si eren absents. Una hipopnea era la reducció de l'amplitud del flux durant un mínim de 10 segons acompanyada d'una davallada en la SaO₂ de com a mínim el 4%. Es va calcular l'IAH com el nombre d'apnees més hipopnees per hora de registre. L'apnea del son es va definir per un IAH ≥ 5 i era obstructiva si predominaven les alteracions obstructives. L'AOS, segons la seva intensitat, es va classificar en tres categories lleu, moderada o greu, definides per un IAH de 5 a 14, de 15 a 29 o ≥ 30 , respectivament⁹⁵.

4.4. Qüestionaris d'avaluació

4.4.1. Avaluació anímica

L'estat anímic es va avaluar amb el *Hospital Anxiety and Depression Scale*. Aquest test es va desenvolupar per a identificar trastorns d'ansietat i depressió fora de les unitats de psiquiatria⁹⁶. Per això, es van excloure símptomes d'ansietat i de depressió que són comuns amb malalties somàtiques (mareig, cefalea, insomni, anèrgia o fatiga) o propis de malaltia mental greu. El qüestionari es divideix en una escala d'ansietat i una de depressió, cadascuna amb 7 ítems. L'estat ansiós o depressiu es defineixen per com a mínim 8 punts en la subescala corresponent⁹⁷.

4.4.2. Avaluació de la qualitat del son

La qualitat del son es va avaluar amb el *Pittsburgh Sleep Quality Index*. Aquest qüestionari autoadministrat de 19 ítems fa referència a 7 components de la qualitat del son del darrer mes: qualitat subjectiva del son, latència del son, duració del son, eficiència habitual del son, factors pertorbadors del son, us de medicació hipnòtica, i repercussió en l'activitat diària. La suma de tots els components dóna una puntuació global coneguda com *Global Pittsburgh Sleep Quality Index*, que té un rang de 0 (millor qualitat de son) a 21 (pitjor qualitat de son). Una puntuació > 5 en aquest índex defineix la mala qualitat del son⁹⁸. El qüestionari afegeix un apartat adreçat a detectar causes secundàries de mala qualitat del son, com l'AOS, en els pacients que dormen amb parella.

4.4.3. Avaluació de la somnolència diürna

La somnolència diürna es va mesurar amb la versió espanyola de l'escala de somnolència d'Epworth⁹⁹. Aquest qüestionari autoadministrat avalua la propensió a adormir-se en 8 situacions i activitats quotidianes. El test té un rang de puntuació que va de 0 (mínima somnolència) a 24 (màxima somnolència). En l'estudi de validació del qüestionari les persones sense trastorns del son van tenir puntuacions en el rang de 0 a 10, per això una puntuació > 10 defineix l'excessiva somnolència diürna¹⁰⁰.

4.4.4. Avaluació de l'activitat física

La mesura de l'activitat física es va realitzar amb la versió curta autoadministrada en espanyol de l'*International Physical Activity Questionnaire*. Aquest test va ser desenvolupat com un instrument transnacional de mesura de l'activitat física en individus de 18 a 65 anys i ha estat validat en 12 països¹⁰¹. El qüestionari pregunta pel temps destinat a l'activitat física en la darrera setmana classificada en tres nivells: activitat vigorosa, activitat moderada i caminar, per a les quals

estima un consum metabòlic de 8,0, 4,0 i 3,3 equivalents metabòlics (METs), respectivament. Permet una mesura continua de l'activitat amb la suma dels MET x min/dia x dies/setmana de cada nivell d'activitat, que s'expressa en MET-mins per setmana. També estableix tres nivells d'activitat física, lleu, moderat i elevat.

4.4.5. Avaluació de la qualitat de vida

La qualitat de vida es va avaluar amb l'adaptació espanyola de la segona versió del *Medical Outcome Survey 36-item Short Form Health Survey* (SF-36)¹⁰², prèvia adquisició de llicència per al seu us. Aquest qüestionari consta de 36 ítems que conformen 8 dimensions: funció física, funció social, rol físic, rol emocional, salut mental, vitalitat, dolor corporal, intensitat del dolor i el seu efecte en el treball habitual i la salut general. Per a cadascuna de les 8 dimensions, els ítems són transformats en una escala que té un recorregut de 0 (el pitjor estat de salut) a 100 (el millor estat de salut). A més, el qüestionari permet el càlcul de dues puntuacions resum mitjançant la combinació de les puntuacions de cada dimensió: mesura sumari física (PCS) i mental (MCS). Per al PCS i MCS hi ha puntuacions estandarditzades amb els valors de les normes poblacionals, de manera que 50 (desviació estàndard de 10) és la mitjana de la població general, i valors superiors o inferiors a 50 s'han d'interpretar com a millors o pitjors, respectivament, que la referència.

4.5. Anàlisis bioquímics

4.5.1. Recollida de les mostres

Es van fer extraccions de sang dels pacients a l'hospital, abans de les 9 hores i en dejú. En el domicili, prèvia instrucció a l'hospital, els pacients van recollir mostres d'orina de la primera micció matinal i de saliva just abans d'anar a dormir

sempre a la mateixa hora en un horari individualitzat comprès entre les 22h i les 24h. La saliva es va recollir amb el col·lector Salivette® (Sarstedt, Alemanya) i es va guardar al refrigerador durant la nit.

4.5.2. Hemoglobina glicosilada sèrica

L'HbA1c, com a variable de referència de mesura del control glucèmic, es va designar com la variable principal de l'estudi. El seu nivell es va mesurar per una tècnica de cromatografia líquida d'alta resolució per intercanvi iònic (Varian II Hemoglobin A1c, Bio Rad, Hercules, CA, EUA). Aquesta tècnica separa l'HbA1c de la HbA0 per la seva diferent càrrega elèctrica⁸⁹.

Aquest paràmetre es correspon amb la fracció glicosilada de l'hemoglobina i reflexa la glucèmia al llarg dels 120 dies de vida mitjana de l'hemàtie¹⁰³. Models teòrics i estudis clínics suggereixen que un pacient en control estable ha format el 50% de la seva HbA1c en el mes previ a la mostra, el 25% en el mes anterior, i el 25% entre els 2 i 4 mesos anteriors¹⁰⁴. Per tant, cal espaiar uns 3 mesos les mostres per evitar el solapament entre l'estat basal i l'efecte a mesurar amb aquest paràmetre.

4.5.3. Lípids sèrics

Es van mesurar els nivells sèrics de colesterol total, colesterol HDL i triglicèrids per mètodes enzimàtics colorimètrics (colesterol CHOD-PAP, HDL-C Plus i Triglicèrids GPO-PAP, Modular P800, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemanya). Segons els objectius terapèutics de l'*American Diabetes Association* per a pacients amb diabetis es van definir com xifres indesitjables de perfil lipídic el colesterol HDL < 40 mg/dl en homes o < 50 mg/dl en dones i els triglicèrids ≥ 150 mg/dl³.

4.5.4. Sensibilitat insulínica

Es van mesurar els nivells plasmàtics de la glucosa en dejú per un mètode enzimàtic colorimètric (Glucoquant Glucose/HK, Modular P800, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemanya) i els d'insulina en dejú per un mètode d'electroquimioluminiscència (Insulin, Immulite 2000, Siemens Healthcare, Tarrytown, New York, EUA). Amb aquests paràmetres es va calcular el *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI) per la fórmula $1/(\text{Log} [\text{insulina en dejú, mcU/mL}] + \text{Log} [\text{glucosa en dejú, mg/dL}])$.

El QUICKI és un índex substitutiu de mesura de la sensibilitat insulínica basat en dades empíriques que, a diferència d'altres índexs substitutius com l'índex el HOMA, manté una correlació lineal en subjectes diabètics amb la sensibilitat insulínica mesurada per pinçament euglucèmic hiperinsulinèmic, considerada l'estàndard de referència¹⁰⁵. El seu desenvolupament va partir de la observació de que els valors fisiològics estàtics de la glucosa i insulina en dejú contenen informació sobre la sensibilitat insulínica. Donat que els nivells d'insulina en dejú tenen una distribució asimètrica la seva transformació logarítmica millora la correlació lineal amb la sensibilitat insulínica mesurada per pinçament euglucèmic hiperinsulinèmic. Aquesta correlació es perd en els pacients amb diabetis quan la glucèmia és inadequadament alta i la insulina inadequadament baixa. La incorporació del logaritme de la glucosa proporciona una fórmula corregida per a acomodar-se a aquesta circumstància. En adults sans la mitjana dels valors de l'índex QUICKI és de 0,366 (0,029) i la seva reducció és correspon amb manifestacions clíniques i metabòliques de resistència insulínica¹⁰⁶.

4.5.5. Cortisol salivar

El cortisol és una hormona implicada en la regulació del metabolisme de la glucosa que s'altera en condicions d'estrès. Aquesta hormona té un ritme circadià caracteritzat per un pic a la matinada i una vall a la nit que, en condicions d'estrès, es pot modificar amb el resultat de nivells més alts al final de la nit o corbes més

aplanades al llarg del dia¹⁰⁷. Les determinacions seriades de cortisol salivar tenen una elevada correlació amb els nivells plasmàtics de cortisol¹⁰⁸ i, pel fet de no ser invasives, han estat molt usades en la investigació de les conseqüències de l'estrès¹⁰⁹. La determinació dels nivells de cortisol salivar en la fase de vall nocturna també és útil en el cribratge de la síndrome de Cushing en l'estudi d'adenomes suprarenals detectats incidentalment¹¹⁰.

Amb la hipòtesi de que els pacients amb AOS podien tenir una hipercortisolèmia en el rang fisiològic associada a l'estrès vam fer una determinació del cortisol salivar en la seva fase de vall nocturna. El cortisol es va mesurar amb un mètode d'electroquimioluminiscència (Cortisol, Modular E170, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemanya). Donat que no hi ha unanimitat en la definició de normalitat del cortisol salivar¹¹⁰, xifrada en valors tan dispars com $< 4,2$ nmol/l (1,5 ng/ml) o $< 9,4$ nmol/l (3,4 ng/ml), vam adoptar la referència de normalitat proporcionada pel nostre laboratori, que és un valor $< 4,3$ ng/ml.

4.5.6. Albuminúria

L'albuminúria es va incloure com a variable secundària d'estudi perquè la presència de microalbuminúria és una manifestació primerenca de la nefropatia diabètica¹¹¹ i un marcador de risc cardiovascular¹¹² i de mortalitat per qualsevol causa en la població general¹¹³. Es va optar per determinar el quocient albúmina/creatinina en mostra única d'orina matinal perquè és una tècnica menys costosa i força acurada enfront la clàssica determinació de proteïnes en orina de 24h¹¹⁴.

Els nivells d'albúmina es van analitzar per immunoturbidiscència (Albumin, Modular P800, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemanya) i els de creatinina per mètode cinètic colorimètric (CREA, Modular P800, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemanya). Segons criteris estàndards un quocient albúmina/creatinina en orina ≥ 30 mg/g va definir la presència d'albuminúria³.

4.5.7. Perfil de glucèmia capil·lar

La determinació del perfil de glucèmia capil·lar es va incloure com a variable secundària d'estudi perquè els pics de glucèmia al llarg del dia són un paràmetre predictor, independent de l'HbA1c, del risc de complicacions vasculars en el pacient diabètic⁸⁹.

Durant 3 dies laborables consecutius els pacients van emplenar una agenda amb les dosis d'insulina administrades i els valors de la seva glucèmia capil·lar abans i 2 hores després de finalitzar l'esmorzar, dinar i sopar, Aquesta mateixa agenda servia de testimoni de si el pacient havia pres la medicació o havia fet canvis en el règim terapèutic entre les visites. Es van rebutjar les agendas amb mancances en almenys dos dies en la mateixa dada. Es va calcular una mitjana per dia de cadascuna de les variables.

La mesura de la glucèmia capil·lar es va fer amb el propi analitzador de cada pacient sense canviar-lo al llarg de l'estudi.

4.6. Mesura de la pressió arterial

4.6.1. Pressió arterial al consultori

La pressió arterial al consultori es va mesurar amb un monitor digital automàtic del model Omron M6 (Omron Healthcare, Kyoto, Japó). Es van fer dues preses consecutives de la pressió arterial sistòlica (PAS) i diastòlica (PAD) després de 5 minuts en posició asseguda i es va anotar la menor de les dues mesures¹¹⁵. D'acord amb els objectius terapèutics de l'*American Diabetes Association* per a pacients amb diabetis, es va definir el mal control de la pressió arterial per tenir una xifra de PAS \geq 140 mmHg o de PAD \geq 80 mmHg al consultori³.

4.6.2. Pressió arterial ambulatoria

La pressió arterial ambulatoria es va monitoritzar durant 24h amb un esfingomanòmetre automàtic Microlife WatchBP O3 (Microlife, Widnau, Switzerland) col·locat en el braç no dominant. La pressió es va enregistrar cada 20 minuts en horari d'activitat i cada 30 minuts en horari de descans nocturn individualitzats per a cada pacient. Es van rebutjar els registres amb menys de 14 lectures en el període d'activitat o menys de 7 lectures en el període de descans.

5. Anàlisi estadístic de les dades

Les variables categòriques es van resumir en freqüència (percentatge). Es va contrastar la normalitat de la distribució de les variables contínues amb el test de Shapiro-Wilk i, com la majoria tenien una distribució no gaussiana, es van expressar en mediana (rang interquartílic [RIQ]). Alternativament, es van descriure amb la mitjana (desviació estàndard [DE]), en cas de distribució normal.

Es van definir dos grups amb i sense HI significativa i es van comparar les seves característiques. Les comparacions de variables contínues es van fer amb el test de la U de Mann-Whitney-Wilcoxon, o alternativament amb el test de la t de Student per a variables aparellades, en cas de distribució normal. Les comparacions entre variables categòriques es van fer amb el test de khi-quadrat si s'acomplien condicions d'aplicabilitat, o alternativament amb el test exacte de Fisher.

A continuació, es va definir el pitjor control glucèmic per un nivell d'HbA1c per sobre del valor de la mediana i es realitzar una anàlisi de regressió logística multivariant per a determinar si la HI significativa estava independentment associada amb aquesta variable dicotòmica. La selecció de les variables independents es va basar en el nivell de significació estadística obtingut a l'anàlisi

univariant ($p < 0,20$) i en la plausibilitat biològica. Com l'índex de massa corporal i l'índex cintura/talla mostraven una elevada correlació ($\rho = 0,82$), la contribució de la obesitat general i la obesitat central al risc de pitjor control glucèmic es va analitzar en dos models separats que inclouen l'índex de massa corporal (model 1) o l'índex cintura/talla (model 2), alternativament.

En els pacients sotmesos a intervenció amb CPAP, es van fer comparacions de variables repetides al reclutament i després de les 14 setmanes de tempteig i abans i a les 14, 28 i 56 setmanes de l'inici del tractament. Es va considerar objectiu primari d'estudi l'anàlisi per intenció de tractament però es va fer també una anàlisi per compliment del protocol, definit per una utilització mitjana de la CPAP de com a mínim 4h/dia durant el període en estudi. Les comparacions de les variables quantitatives es van fer amb el test dels rangs signats de Wilcoxon per dades aparellades, o, alternativament, per variables de distribució normal, amb el test de la t de Student per dades aparellades, i les comparacions de proporcions amb el test de Mc Nemar.

Finalment, es van comparar els canvis acumulats durant les 56 setmanes de seguiment del grup de control amb DM2 mal controlada sense hipòxia nocturna significativa amb els canvis experimentats pels pacients sotmesos a intervenció amb CPAP. Aquests canvis tenien una distribució normal en tots els grups pel que les comparacions es van fer amb el test de la t de Student per a variables independents.

Els anàlisis estadístics es van fer amb el software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). El nivell de significació es va establir en una $p < 0,05$.

6. Mida mostral

La mida mostral necessària per a l'estudi d'intervenció amb CPAP es va calcular per a la variable principal HbA1c. El *Diabetes Control and Complications Trial* va

demostrar que un reducció de l'1% en l'HbA1c disminueix el risc de complicacions microvasculars al voltant d'un 30% i des de llavors es va acceptar l'1% com la mínima milloria clínicament significativa¹¹⁶. No obstant, els assaigs terapèutics comunament defineixen la resposta terapèutica en reduccions de l'HbA1c del 0,4%¹¹⁷ al 0,6%¹¹⁸, molt comunament del 0,5%^{86,119}. Per aquest motiu vam considerar el 0,5% com la mínima variació clínicament significativa que l'estudi havia de tenir potència per a detectar.

Es va calcular que calia un mínim 42 subjectes per a assolir una potència capaç de detectar una diferència $\geq 0,5$ punts en la HbA1c % en un test per dades aparellades, assumint una DE de 0,8, un risc alfa de 0,05 i un risc beta $< 0,2$, en un contrast unilateral. Es va fer un contrast unilateral perquè interessaven només els canvis en la direcció de milloria del control glucèmic, és a dir, de reducció de la HbA1c. Completada aquesta mida mostral a la segona fase de l'estudi (estudi d'intervenció) es va aturar el reclutament de pacients per a la primera fase (estudi transversal).

RESULTATS

L'estudi va incloure 145 participants de 165 candidats potencials amb DM2 mal controlada, el diagrama de flux dels quals es troba representat a la figura 5.

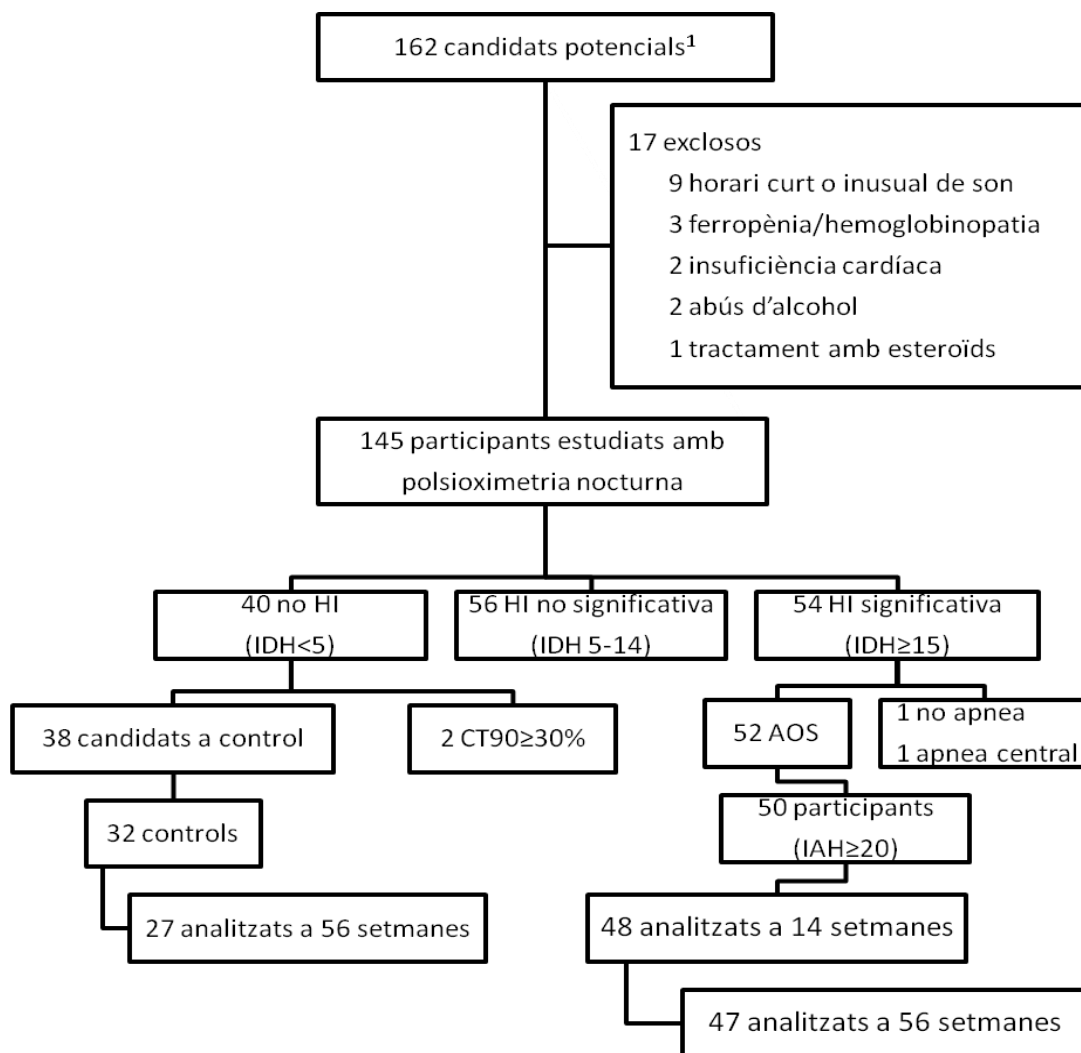


Figura 5. Diagrama de flux dels participants en l'estudi transversal fins a la fase d'intervenció amb CPAP. ¹Pacients de 18-70 anys amb diabetis tipus 2 en tractament estable els darrers 3 mesos i amb nivells sèrics de HbA1c $\geq 7\%$ (53 mmol/mol) que van acceptar participar; HI, hipòxia intermitent; CT90, temps de registre amb saturació d'oxihemoglobina $<90\%$; AOS, apnea obstructiva del son; IAH, índex d'apnea-hipopnea.

1. Primera fase: prevalença d'hipòxia intermitent i relació amb el control glucèmic.

Els resultats d'aquesta primera fase del treball han estat publicats en una revista indexada (M.Torrella et al. Diabetes Metab. 2015;41:312-8).

1.1. Característiques dels subjectes participants

Les característiques generals dels participants s'exposen a la taula 1.

Taula 1. Característiques generals de la mostra global de pacients.

Mostra global, n=145

Edat (anys)	60 (55-65)
Sexe masculí	74 (51)
Índex de massa corporal (kg/m ²)	33.2 (29.2-36.3)
Obesitat ¹	104 (72)
Índex cintura/talla	0.69 (0.63-0.74)
Obesitat central ²	124 (86)
Duració de la diabetis (anys)	14 (8-18)
Tractament amb insulina	106 (73)
Medicació antihipertensiva	122 (84)
Tractament antihipertensiu múltiple	43 (30)
Medicació hipolipemiant	127 (88)
Medicació antidepressiva	29 (20)
Medicació hipnòtica	21 (14)
Retinopatia	51 (35)
Nefropatia	40 (28)
Neuropatia	31 (21)
Malaltia macrovascular ³	31 (21)
HbA1c (%)	8.6 (7.9-9.5)
Colesterol total (mg/dl)	164 (144-185)
Colesterol HDL (mg/dl)	43 (37-53)
Xifra indesitjable de colesterol- HDL ⁴	79 (54)
Triglicèrids (mg/dl)	138 (106-200)
Xifra indesitjable de triglicèrids ⁵	63 (43)
QAC urinari (mg/g)	10 (3.7-44)
Albuminúria ⁶	46 (32)
PAS (mmHg) al consultori, mitjana (DE)	142 (134-153)
PAD (mmHg) al consultori, mitjana (DE)	79 (73-86)
Mal control tensional ⁷	105 (72)

Les variables s'expressen en n (%) o en mediana (rang interquartílic) si no s'indica alternativa; ¹IMC ≥ 30 Kg/m²; ²circumferència abdominal ≥ 102 cm en homes i ≥ 88 cm en dones; ³vasculopatia coronària i/o cerebral i/o perifèrica; HDL, lipoproteïna d'alta densitat; ⁴colesterol-HDL < 40 mg/dl en homes o < 50 mg/dl en dones; ⁵triglicèrids ≥ 150 mg/dl; QAC, quocient albúmina/creatinina; ⁶QAC ≥ 30 mg/g; PAS, pressió arterial sistòlica; PAD, pressió arterial diastòlica; ⁷xifra de PAS al consultori ≥ 140 mmHg o de PAD ≥ 80 mmHg d'acord amb els objectius terapèutics per a pacients amb diabetis de l'*American Diabetes Association*³.

La majoria dels 145 participants eren obesos amb criteris d'obesitat central. La diabetis tenia una mediana de 14 anys d'evolució i estava majoritàriament tractada amb insulina. La majoria dels pacients rebia hipolipemians i antihipertensius, a pesar dels qual incomplien els objectius terapèutics de l'*American Diabetes Association* pel que fa al control del perfil lipídic i de la pressió arterial³.

Pel que fa als símptomes, la meitat dels pacients tenia mala qualitat del son i menys d'una quarta part excessiva somnolència diürna (taula 2).

Taula 2. Característiques clíniques i oximetria de la mostra global de pacients.

	Mostra global, n=145
IDH	8 (4-21)
SaO ₂ mitjana (%)	92.7 (91.2-94.24)
Temps amb SaO ₂ <90% (%)	7.6 (1.4-20.4)
<i>Global Pittsburgh Sleep Quality Index</i>	5 (3-9)
Mala qualitat del son ¹	70 (48)
Escala de somnolència d'Epworth	6 (4-9)
Excessiva somnolència diürna ² (%)	25 (17)
Depressió al <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>	5 (2-8)
Estat depressiu ³ (%)	45 (31)
Ansietat al <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>	6 (4-10)
Estat ansiós ⁴ (%)	56 (39)

Les variables s'expressen en n (%) o en mediana (rang interquartílic) si no s'indica alternativa; IDH, índex de dessaturacions de $\geq 4\%$ per hora; SaO₂, saturació d'oxihemoglobina; ¹puntuació >5 al *Global Pittsburgh Sleep Quality Index*; ²puntuació >10 a l'escala de somnolència d'Epworth; ³ puntuació ≥ 8 a la variable depressió del *Hospital Anxiety and Depression Scale*; ⁴puntuació ≥ 8 a la variable ansietat del *Hospital Anxiety and Depression Scale*.

1.2. Resultats de la polsioximetria nocturna

La polsioximetria nocturna va mostrar que 54 (37%) dels pacients amb DM2 mal controlada tenien HI significativa, definida per un IDH ≥ 15 (figura 5). Aquests pacients eren més obesos, amb més freqüència rebien tractament antihipertensiu múltiple i tenien nivells més elevats d'HbA1c i de triglicèrids que els pacients amb un IDH < 15 (taula 3), i, pel que fa als símptomes, mostraven tendència a tenir pitjor qualitat del son i una mica més de somnolència diürna (taula 4).

En tots llevat un dels pacients amb HI significativa, la poligrafia respiratòria va confirmar la presència d'apnea del son (figura 5). En un pacient es va diagnosticar una apnea central, i en els 2, 18 i 32 restants, que conformaven l'1%, 12% i 22% de la mostra global, es va diagnosticar una AOS lleu, moderada i greu, respectivament. En dos pacients el diagnòstic d'AOS s'havia fet prèviament sense indicació de tractament amb CPAP.

Taula 3. Característiques generals dels pacients amb i sense hipòxia intermitent significativa.

	IDH<15, n=91	IDH≥15, n=54	p
Edat (anys)	59 (55-64)	61 (55-66)	0.207
Sexe masculí	43 (47)	31 (57)	0.237
Índex de massa corporal (kg/m ²)	31.4 (28.2-35.5)	35.7 (31.6-38.8)	<0.001
Obesitat ¹	57 (63)	47 (87)	0.002
Índex cintura/talla	0.67 (0.6-0.72)	0.70 (0.67-0.75)	0.004
Obesitat central ²	75 (82)	49 (91)	0.168
Duració de la diabetis (anys)	13 (7-17)	15 (9-20)	0.121
Tractament amb insulina	62 (68)	44 (81)	0.079
Medicació antihipertensiva	75 (82)	47(87)	0.461
Tractament antihipertensiu múltiple	21 (23)	22 (41)	0.024
Medicació hipolipemiant	77 (85)	50 (93)	0.159
Medicació antidepressiva	16 (18)	13 (24)	0.344
Medicació hipnòtica	15 (16)	6 (11)	0.374
Retinopatia	28 (31)	23 (43)	0.149
Nefropatia	25 (27)	15 (28)	0.968
Neuropatia	18 (20)	13 (24)	0.542
Malaltia macrovascular ³	19 (21)	12 (22)	0.849
HbA1c (%)	8.3 (7.7-9.2)	9 (8.3-10)	0.002
Colesterol total (mg/dl)	164 (142-187)	164 (148-180)	0.841
Colesterol HDL (mg/dl)	45 (39-51)	40 (34-54)	0.145
Xifra indesitjable de colesterol HDL ⁴	49 (54)	30 (56)	0.841
Triglicèrids (mg/dl) ⁵	125 (96-189)	165 (118-236)	0.016
Xifra indesitjable de triglicèrids	33 (36)	30 (56)	0.023
QAC urinari (mg/g) ⁶	7 (4-34)	15 (4-53)	0.232
Albuminúria	28 (31)	18 (33)	0.781
PAS al consultori (mm Hg), mitjana (DE)	140 (134-150)	144 (136-158)	0.119
PAD al consultori (mm Hg), mitjana (DE)	79 (74-85)	80 (70-86)	0.822
Mal control tensional ⁷	63 (69)	42 (78)	0.265

Les variables s'expressen en n (%) o en mediana (rang interquartílic) si no s'indica alternativa; IDH, índex de dessaturacions per hora; ¹ Índex de massa corporal ≥30 Kg/m²; ² circumferència abdominal ≥102 cm en homes i ≥88 cm en dones; ³ presència de vasculopatia coronària i/o cerebral i/o perifèrica; HDL, lipoproteïna d'alta densitat; ⁴ colesterol HDL <40 mg/dl en homes o <50 mg/dl en dones; ⁵ triglicèrids ≥150 mg/dl; QAC, quocient albúmina/creatinina; ⁶ QAC ≥ 30mg/g; PAS, pressió arterial sistòlica; PAD, pressió arterial diastòlica; ⁷ xifra de PAS ≥140 mmHg o de PAD ≥80 mmHg segons els objectius terapèutics per a pacients amb diabetis de l'*American Diabetes Association*.

Pel que fa als símptomes del trastorn respiratori del son, només 11 (21%) dels pacients amb AOS tenien excessiva somnolència diürna mesurada per l'escala de somnolència d'Epworth. L'anàlisi de les respostes al qüestionari de Pittsburgh dels 44 pacients amb AOS que dormien amb parella, va evidenciar que 29 (69%) roncaven fort, i només 9 (23%) feien pauses perceptibles de la respiració durant el son almenys tres dies a la setmana.

Taula 4. Característiques clíniques i oximetria dels pacients amb i sense HI significativa.

	IDH<15, n=91	IDH≥15, n=54	p
IDH	5 (3-8)	25 (19-36)	-
SaO ₂ mitjana (%)	93.7 (92.1-94.6)	91.8 (90.6-92.9)	-
Temps amb SaO ₂ <90% (%)	2.3 (0.6-9.6)	17.8 (8.9-33.9)	-
<i>Global Pittsburgh Sleep Quality Index</i>	5 (3-8)	6 (4-10)	0.096
Mala qualitat del son ¹ (%)	39 (43)	31 (57)	0.090
Escala de somnolència d'Epworth	5 (3-8)	6 (5-9)	0.066
Excessiva somnolència diürna ² (%)	14 (15)	11 (20)	0.442
Subescala de depressió del HADS	4 (2-9)	6 (3-8)	0.796
Estat depressiu ³ (%)	29 (32)	16 (30)	0.778
Subescala d'ansietat del HADS	6 (4-11)	6 (4-8)	0.756
Estat ansiós ⁴ (%)	36 (40)	20 (37)	0.762

Les variables s'expressen en n (%) o en mediana (rang interquartílic); IDH, índex de dessaturacions de ≥4% per hora; SaO₂, saturació d'oxihemoglobina; ¹puntuació >5 al *Global Pittsburgh Sleep Quality Index*; ²puntuació >10 a l'escala de somnolència d'Epworth; HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*; ³puntuació ≥8 a la subescala de depressió del HADS; ⁴puntuació ≥8 a la subescala d'ansietat del HADS.

1.3. Anàlisi de l'associació entre hipòxia intermitent i pitjor control glucèmic

Un nivell plasmàtic de HbA1c > 8,5% (69 mmol/mol), equivalent a superar el valor de la mediana de l'HbA1c, va definir el grup amb pitjor control glucèmic. En l'anàlisi univariant, tenir pitjor control glucèmic es va associar a la HI significativa, l'índex de massa corporal, l'índex cintura/talla, el temps d'evolució de la diabetis i el requeriment d'insulina (taula 5). Tenir un IDH ≥15 es va relacionar amb un

triple risc cru de tenir un nivell plasmàtic d'HbA1c > 8,5% (69 mmol/mol). L'edat de debut de la diabetis, la mala qualitat del son i l'estat depressiu també van mostrar una tendència a associar-se amb pitjor control glucèmic.

Taula 5. Variables associades a pitjor control glucèmic en l'anàlisi univariant.

	odds ratio (IC 95%) per HbA1c >8.5% (69 mmol/mol)	<i>p</i>
IDH ≥15	3.03 (1.49-6.17)	0.002
Edat (per any)	1.00 (0.96-1.05)	0.779
Sexe masculí	0.87 (0.45-1.67)	0.671
Índex de massa corporal (per 1 kg/m ²)	1.07 (1.01-1.13)	0.026
Índex cintura/talla (per 0.1 unitats)	1.61 (1.08-2.40)	0.019
Edat de debut de la diabetis (per 1 any)	0.97 (0.94-1.01)	0.193
Duració de la diabetis (per 1 any)	1.05 (1.00-1.09)	0.028
Tractament amb insulina	2.82 (1.30-6.08)	0.008
Principis antidiabètics (per 1 principi)	0.96 (0.62-1.49)	0.858
Medicació antihipertensiva	0.79 (0.32-1.95)	0.616
Tractament antihipertensiu múltiple	1.11 (0.54-2.26)	0.782
Medicació hipolipemiant	1.39 (0.52-3.77)	0.510
Medicació antidepressiva	1.42 (0.62-3.23)	0.407
Medicació hipnòtica	1.03 (0.41-2.60)	0.948
Mala qualitat del son ¹	1.70 (0.88-3.29)	0.112
Excessiva somnolència diürna ²	1.01 (0.43-2.40)	0.976
Estat depressiu ³	1.86 (0.90-3.81)	0.091
Estat ansiós ⁴	1.00 (0.51-1.96)	0.991

IC, interval de confiança; HbA1c, hemoglobina glicosilada; IDH, índex de dessaturacions de ≥4% per hora; ¹puntuació >5 al *Global Pittsburgh Sleep Quality Index*; ²puntuació >10 a l'escala de somnolència d'Epworth; ³puntuació ≥8 a la subescala de depressió del *Hospital Anxiety and Depression Scale*; ⁴puntuació ≥8 a la subescala d'ansietat del *Hospital Anxiety and Depression Scale*.

En l'anàlisi multivariant es va identificar la HI significativa com a marcador independent de pitjor control glucèmic tant en el model 1, ajustat per l'índex de massa corporal, com en el model 2, ajustat per l'índex cintura/talla (taula 6). A més, el requeriment d'insulina es va associar a pitjor control glucèmic en el model 2. Tenir un IDH ≥15 es va associar a un risc ajustat de més del doble de tenir un nivell plasmàtic d'HbA1c > 8,5% (69 mmol/mol).

Taula 6. Variables associades amb pitjor control glucèmic en l'anàlisi multivariant.

Model 1	odds ratio (IC 95%) per HbA1c >8.5% (69 mmol/mol)	P
IDH ≥15	2.31 (1.06-5.04)	0.035
Índex de massa corporal (per kg/m ²)	1.05 (0.99-1.12)	0.112
Edat de debut de la diabetis (per any)	1.01 (0.95-1.06)	0.835
Duració de la diabetis (per any)	1.04 (0.99-1.11)	0.142
Tractament amb insulina	2.29 (0.99-5.36)	0.056
Mala qualitat del son ¹	1.37 (0.63-2.95)	0.427
Estat depressiu ²	1.52 (0.66-3.50)	0.330
Model 2		
IDH ≥15	2.46 (1.13-5.34)	0.023
Índex cintura/talla (per 0.1 unitat)	1.44 (0.93-2.23)	0.102
Edat de debut de la diabetis (per 1 any)	1.00 (0.95-1.06)	0.977
Duració de la diabetis (per 1 any)	1.04 (0.98-1.10)	0.248
Tractament amb insulina	2.49 (1.05-5.90)	0.039
Mala qualitat del son ¹	1.48 (0.68-3.21)	0.325
Estat depressiu ²	1.50 (0.65-3.50)	0.345

En el model 1 la variable obesitat està representada per l'índex de massa corporal, i en el model 2 per l'índex de cintura/talla. IDH, índex de dessaturacions de ≥4% per hora; ¹puntuació >5 al *Global Pittsburgh Sleep Quality Index*; ²puntuació ≥8 a la subescala de depressió del *Hospital Anxiety and Depression Scale*.

2. Segona fase: efectes del tractament amb CPAP

2.1. Característiques i flux dels subjectes participants

Els 50 pacients diagnosticats d'AOS amb IAH ≥ 20 en la primera fase de l'estudi van acceptar participar en l'estudi d'intervenció amb CPAP (figura 5).

Taula 7. Característiques dels participants que van iniciar tractament amb CPAP.

	Intervenció amb CPAP, n=50
Edat (anys)	60 (53-65)
Sexe masculí	32 (64)
Índex de massa corporal (kg/m ²)	35.6 (31.8-38.5)
Obesitat ¹	43 (86)
Índex cintura/talla	0.7 (0.67-0.74)
Obesitat central ²	44 (88)
Duració de la diabetis (anys)	14 (7-18)
Tractament amb insulina	39 (78)
Medicació antihipertensiva	42 (84)
Medicació hipolipemiant	44 (88)
Medicació antidepressiva	11 (22)
Medicació hipnòtica	4 (8)
HbA1c (%)	8.9 (8.2-9.4)
Colesterol total (mg/dl)	163 (142-178)
Colesterol HDL (mg/dl)	39 (33-52)
Xifra indesitjable de colesterol HDL ³	29 (58)
Triglicèrids (mg/dl)	171 (111-235)
Xifra indesitjable de triglicèrids ⁴	27 (54)
QAC en orina (mg/g)	15 (3.8-78.4)
Albuminúria ⁵ (%)	19 (38)
PAS al consultori (mm Hg), mitjana (DE)	143 (14)
PAD al consultori (mm Hg), mitjana (DE)	80 (11)
Mal control tensional ⁶	39 (78)
IAH	38 (28-56)
AOS greu ⁷	34 (68)
SaO ₂ mitjana (%)	92.3 (90.1-93.2)
Temps amb SO ₂ <90% (%)	14 (6.4-28.6)
Escala de somnolència d'Epworth	7 (5-10)
Excessiva somnolència diürna ⁸ (%)	12 (24)

Les variables s'expressen en n (%) o en mediana (rang interquartilic) si no s'indica alternativa; CPAP, pressió positiva contínua a la via aèria; ¹Índex de massa corporal ≥ 30 Kg/m²; ²circumferència abdominal ≥ 102 cm en homes i ≥ 88 cm en dones; HDL, lipoproteïna d'alta densitat; ³colesterol HDL <40 mg/dl en homes o <50 mg/dl en dones; ⁴triglicèrids ≥ 150 mg/dl; QAC, quocient albúmina/creatinina; ⁵QAC ≥ 30 mg/g; PAS, pressió arterial sistòlica; PAD, pressió arterial diastòlica; ⁶xifra de PAS ≥ 140 mmHg o de PAD ≥ 80 mmHg segons els objectius terapèutics per a pacients amb diabetis de l'*American Diabetes Association*³; IAH, índex d'apnea-hipopnea; ⁷IAH ≥ 30 ; SaO₂, saturació d'oxihemoglobina; ⁸puntuació >10 a l'escala de somnolència d'Epworth.

Aquests pacients en la seva majoria eren obesos, amb diabetis de llarga evolució, rebien tractament amb insulina, antihipertensius i hipolipemians i tenien un mal control de la pressió arterial i, en menor proporció, del perfil lipídic (taula 7). Pel que fa al seguiment, 2 d'aquests pacients van abandonar l'estudi sense completar les 14 setmanes de seguiment des de l'inici de la intervenció, i un tercer abans de completar les 56 setmanes (figura 6).

Trenta-dos dels 40 candidats potencials a formar part del grup de control de pacients amb DM2 mal controlada sense hipòxia nocturna significativa van acudir almenys a la primera visita de seguiment a les 28 setmanes del seu reclutament per a l'estudi transversal (figura 5). Aquests pacients eren menys obesos i tenien millor control glucèmic que els pacients amb AOS sotmesos a intervenció amb CPAP (taula 8). Quatre pacients no van completar el seguiment a les 56 setmanes del reclutament (figura 6).

Taula 8. Característiques dels participants a la segona fase de l'estudi inclosos a l'anàlisi

	Intervenció amb CPAP ¹ n=48	Controls sense hipòxia nocturna ² n=32	p
Edat (anys)	60 (54-65)	59 (54-62)	0.376
Sexe masculí	32 (64)	16 (50)	0.209
Índex de massa corporal (Kg/m ²)	35.6 (31.8-38.5)	31.3 (28.2-36.8)	0.061
Obesitat ³	43 (86)	21 (66)	0.029
Índex cintura/talla	0.7 (0.67-0.74)	0.68 (0.60-0.73)	0.146
Obesitat central ⁴	44 (88)	27 (87)	0.904
Anys de la diabetis	14 (7-18)	9 (5-15)	0.106
Insulinottractats	39 (78)	19 (59)	0.071
HbA1c (%)	8.9 (8.2-9.4)	8.2 (7.6-9.2)	0.036
IDH	26 (20-39)	2 (1-4)	<0.001
SaO ₂ mitjana (%)	91.7 (90.5-92.9)	94.2 (93-94.8)	<0.001
Temps amb SaO ₂ <90% (%)	18.1 (10.6-31.9)	0.9 (0.2-2.8)	<0.001

Les variables s'expressen en n (%) o en mediana (rang interquartílic); CPAP, pressió positiva contínua a la via aèria; ¹participants sotmesos a intervenció amb CPAP amb seguiment almenys fins a les 14 setmanes de l'inici del tractament; ²pacients amb IDH <5 i menys del 30% del temps de registre amb SpO₂ <90% en la primera fase de l'estudi que van acudir almenys a la primera visita de seguiment a les 28 setmanes del seu reclutament; ³Índex de massa corporal ≥30 Kg/m²; ⁴circumferència abdominal ≥102 cm en homes i ≥88 cm en dones; IDH, índex de dessaturacions de ≥4% per hora; SaO₂, saturació d'oxihemoglobina.

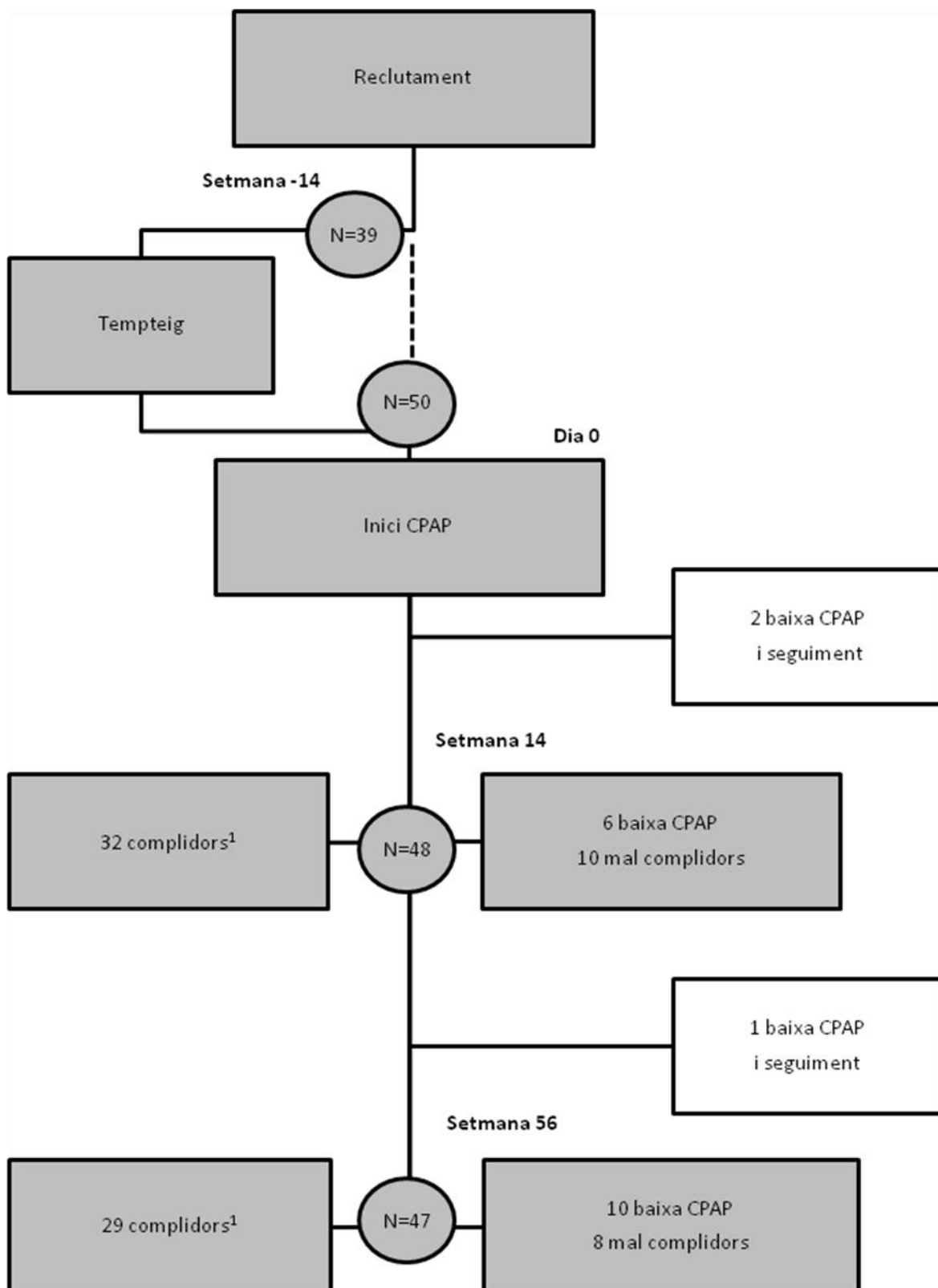


Figura 6. Diagrama de flux dels participants sotmesos a intervenció amb CPAP. CPAP, pressió positiva contínua a la via aèria; ¹mitjana de les hores d'us per dia de la CPAP des de la darrera visita de com a mínim 4 h/dia.

2.3. Canvis durant el període de tempteig

En 39 dels 50 pacients que serien sotmesos a intervenció amb CPAP es va aplicar prèviament el període de tempteig de 14 setmanes (figura 6). Durant el període de tempteig els nivells d'HbA1c van tendir a reduir-se malgrat no hi va haver variacions en el pes (taula 9).

Taula 9. Evolució del pes i del control glucèmic durant el període de tempteig.

Participants, <i>n</i> =39	Reclutament	14 setmanes	<i>p</i>
Pes (Kg)	95 (86-111)	95 (86.9-111.1)	0.967
HbA1C (%)	9.1 (8.3-9.6)	8.7 (8.1-9.7)	0.184

Les variables s'expressen en mediana (rang interquartílic); HbA1c, hemoglobina glicosilada.

2.4. Compliment del tractament amb CPAP

El tractament amb CPAP es va dur a terme a una pressió mediana (RIQ) de 10 (10 a 12) cmH₂O.

A les 14 setmanes, 8 (16%) participants havien abandonat el tractament (figura 6). Durant aquest període, els 42 (84%) participants que es van mantenir en tractament van usar la CPAP una mediana (RIQ) de 5,2 (4 a 6,8) h/dia, i els 32 (64%) complidors del tractament com a mínim 4 h/dia, una mediana (RIQ) de 5,9 (4,9 a 7,3) h/dia.

A les 56 setmanes, s'acumulaven 13 (26%) abandonaments del tractament (figura 6). Els 37 (74%) participants que es van mantenir en tractament fins a completar aquest període van usar la CPAP una mediana (RIQ) de 5,7 (4,2 a 6,9) entre les 42 i les 56 setmanes, i els 29 (58%) complidors del tractament com a mínim 4 h/dia, una mediana (RIQ) de 6,2 (5,5 a 7,2) h/dia.

2.5. Canvis durant la intervenció amb CPAP

2.5.1. Pes

El grup global de pacients que van iniciar tractament amb CPAP no va variar de pes al llarg de les 56 setmanes de seguiment. Els pacients complidors del tractament com a mínim 4 h/dia van perdre 0,5 Kg de pes durant les primeres 14 setmanes de tractament (taula 10), per recuperar el pes basal a les 28 setmanes i mantenir-se sense més canvis durant la resta del període d'estudi (taula 11).

2.5.2. Hemoglobina glicosilada

A les 14 setmanes de l'inici del tractament amb CPAP, els nivells sèrics d'HbA1c no havien experimentat canvis significatius (taula 10). L'anàlisi del subgrup de pacients complidors del tractament com a mínim 4 h/dia no va mostrar una evolució diferent de la del grup global.

Posteriorment, l'HbA1c va experimentar una tendència a empitjorar fins a les 28 setmanes i a recuperar nivells similars als basals cap a les 56 setmanes (taula 11). Aquesta mateixa tendència la van experimentar tant el subgrup de pacients complidors del tractament com el subgrup de pacients incomplidors o que van abandonar el tractament durant aquest període (figura 7).

Els pacients del grup de control amb DM2 mal controlada sense hipòxia nocturna significativa no van experimentar canvis estadísticament significatius en la HbA1c ni a les 28 ni a les 56 setmanes de seguiment però van tendir a experimentar una milloria en l'HbA1c sense oscil·lacions al llarg del temps (figura 7).

A les 56 setmanes de seguiment, la mitjana (DE) del canvi acumulat en l'HbA1c en els pacients del grup de control amb DM2 mal controlada sense hipòxia nocturna significativa era de -0,31 (0,78) % i no diferia del canvi acumulat en la HbA1c experimentat pel grup global de pacients amb DM2 mal controlada i AOS

sotmesos a intervenció amb CPAP (-0,1 [1,3] %; $p = 0,405$), o pel subgrup de pacients complidors del tractament com a mínim 4h/dia (-0,1 [1,1] %; $p = 0,451$).

Taula 10. Evolució del pes i dels paràmetres bioquímics durant les primeres 14 setmanes de tractament amb CPAP.

Grup global, $n=48$	Abans	14 setmanes	p
Pes (Kg)	91.4 (81.9-109.8)	91.2 (83.7-112)	0.115
HbA1c (%)	8.9 (8-9.7)	8.9 (8-9.8)	0.138
Glucosa dejú (mg/dl)	182 (159-219)	185 (155-234)	0.808
Colesterol total (mg/dl)	166 (152-187)	169 (154-193)	0.088
Colesterol HDL (mg/dl)	40 (33-50)	42 (38-57)	0.051
Triglicèrids (mg/dl)	177 (121-252)	168 (127-248)	0.789
QUICKI	0.218 (0.214-0.227)	0.287 (0.263-0.287)	<0.001
QAC en orina (mg/g)	13 (5.4-76)	10.7 (5-68)	0.246

Subgrup complidor ¹ , $n=32$	Abans	14 setmanes	p
Pes (Kg)	94.5 (81.9-108.5)	94 (83.7-111)	0.003
HbA1c (%)	8.7 (8-9.6)	9 (8.1-9.8)	0.317
Glucosa dejú (mg/dl)	177 (151-211)	178 (149-220)	0.918
Colesterol total (mg/dl)	166 (153-175)	168 (156-180)	0.304
Colesterol HDL (mg/dl)	40 (33-53)	44 (38-63)	0.021
Triglicèrids (mg/dl)	165 (102-247)	180 (106-256)	0.416
QUICKI	0.22 (0.214-0.227)	0.287 (0.263-0.314)	<0.001
QAC en orina (mg/g)	11.6 (6-100.2)	10 (5.4-39)	0.154

Les variables s'expressen en mediana (rang interquartílic); CPAP, pressió positiva contínua a la via aèria; HbA1c, hemoglobina glicosilada; HDL, fracció lipoproteica d'alta densitat; QUICKI, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; QAC, quocient albúmina/creatinina; ¹pacients complidors del tractament com a mínim 4 h/dia des de l'estudi de la titulació de la pressió òptima de tractament.

Taula 11. Evolució del pes i dels paràmetres bioquímics a 28 i 56 setmanes de tractament amb CPAP.

Grup global, n=47	Abans	28 setmanes	p	56 setmanes	p
Pes (Kg)	91(81.8-10.5)	91(82.4-112.5)	0.407	91(83-110.5)	0.559
HbA1c (%)	8.7 (7.9-9.7)	9.3 (8.1-9.8)	0.130	8.8 (7.7-9.9)	0.526
Glucosa dejú (mg/dl)	183 (155-220)	177 (142-229)	0.928	188 (142-227)	0.949
Colesterol (mg/dl)	166 (151-186)	165 (145-189)	0.192	158 (146-192)	0.913
Colesterol HDL (mg/dl)	40 (33-50)	41 (37-54)	0.098	41 (34-54)	0.926
Triglicèrids (mg/dl)	175 (121-255)	167 (109-256)	0.897	173 (131-255)	0.299
QAC orina (mg/g)	13.9 (6-75.8)	18.8 (7.2-98)	0.282	15.2(2.7-46.4)	0.815

Subgrup complidor ¹ , n=29	Abans	28 setmanes	p	56 setmanes	p
Pes (Kg)	95 (82-108)	94.5 (83.8-108)	0.088	91.7 (83-108)	0.701
HbA1c (%)	8.7 (8.1-9.2)	9 (7.8-9.9)	0.259	8.4 (7.7-9.9)	0.762
Glucosa dejú (mg/dl)	179 (151-213)	158 (140-199)	0.673	181 (131-217)	0.837
Colesterol (mg/dl)	166 (153-174)	163 (146-184)	0.692	158 (147-171)	0.665
Colesterol HDL (mg/dl)	44 (33-51)	41 (33-55)	0.637	39 (34-54)	0.979
Triglicèrids (mg/dl)	155 (103-246)	163 (104-270)	0.728	145 (102-191)	0.064
QAC orina (mg/g)	12.3(5.5-4.6)	18.8 (5.7-91.8)	0.895	10.7 (2.4-42.6)	0.401

Les variables s'expressen en mediana (rang interquartílic); CPAP, pressió positiva contínua a la via aèria; HbA1c, hemoglobina glicosilada; HDL, fracció lipoproteica d'alta densitat; QAC, quocient albúmina/creatinina; ¹pacients complidors del tractament amb CPAP com a mínim 4 h/dia entre les 42 i les 56 setmanes de tractament.

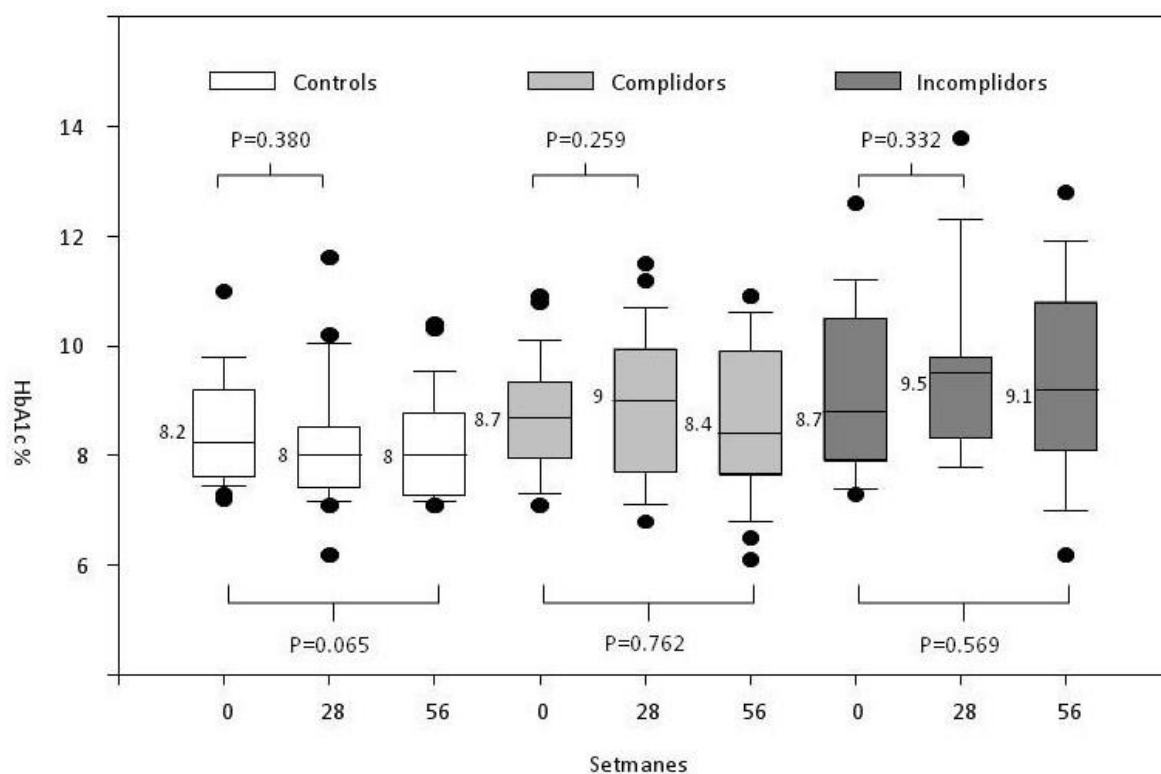


Figura 7. Evolució dels pacients sotmesos a intervenció amb CPAP i dels controls amb DM2 mal controlada sense hipòxia intermitent significativa. La figura mostra els diagrames de caixes dels valors de la HbA1c a l'inici del seguiment o abans d'iniciar CPAP i a les 28 i 56 setmanes posteriors, en els 28 pacients del grup de control que van completar el seguiment fins a les 56 setmanes, i en els 29 pacients complidors i 18 pacients incomplidors del tractament amb CPAP a les 56 setmanes. La línia horitzontal representa la mediana, i la caixa els percentils 25 i 75, els bigotis els percentil 5 i 95, i els punts els valors extrems.

2.5.3. Glucosa sèrica en dejú

La glucèmia sèrica en dejú no va mostrar canvis significatius durant cap dels períodes de seguiment en els pacients sotmesos a intervenció amb CPAP (taules 10 i 11). L'anàlisi del subgrup de complidors del tractament com a mínim 4h/dia no va aportar un resultat diferent.

2.5.4. Perfil de glucèmia capil·lar

En els 40 pacients que van emplenar correctament l'agenda de control glucèmic abans i a les 14 setmanes de tractament el consum d'insulina no es va modificar (taula 12). Alguns valors de glucèmia capil·lar van tendir a experimentar canvis discrets a l'alça. L'anàlisi del subgrup de pacients complidors del tractament no va mostrar una evolució diferent de la del grup global de pacients sotmesos a intervenció amb CPAP per cap dels paràmetres mencionats.

Taula 12. Evolució del perfil glucèmic capil·lar i del consum d'insulina durant les primeres 14 setmanes de tractament amb CPAP.

Grup global, <i>n</i> =40	Abans	14 setmanes	<i>p</i>
Glicèmia abans d'esmorzar (mg/dl)	163 (144-187)	174 (146-214)	0.051
Glicèmia 2 h després d'esmorzar (mg/dl)	191 (162-245)	203 (156-241)	0.968
Glicèmia abans de dinar (mg/dl)	152 (122-176)	156 (127-209)	0.204
Glicèmia 2h després de dinar (mg/dl)	179 (151-211)	178 (143-213)	0.653
Glicèmia abans de sopar (mg/dl)	167 (133-185)	174 (141-208)	0.124
Glicèmia 2h després de sopar (mg/dl)	185 (158-222)	184 (153-218)	0.867
Consum d'insulina (UI/dia)	44 (14-87)	48 (14-90)	0.638

Subgrup complidor ¹ , <i>n</i> =28	Abans	14 setmanes	<i>p</i>
Glicèmia abans d'esmorzar (mg/dl)	158 (143-178)	161 (143-209)	0.223
Glicèmia 2 h després d'esmorzar (mg/dl)	187 (156-241)	189 (155-237)	0.819
Glicèmia abans de dinar (mg/dl)	137 (120-172)	138 (118-193)	0.265
Glicèmia 2h després de dinar (mg/dl)	170 (146-194)	160 (139-211)	0.904
Glicèmia abans de sopar (mg/dl)	154 (126-181)	161 (141-200)	0.031
Glicèmia 2h després de sopar (mg/dl)	185 (153-207)	172 (150-217)	0.829
Consum d'insulina (UI/dia)	63 (28-87)	59 (22-90)	0.962

Les variables s'expressen en mediana (rang interquartílic); ¹pacients complidors del tractament com a mínim 4 h/dia des de l'estudi de la titulació de la pressió òptima de tractament.

2.5.5. Perfil lipídic

En els pacients sotmesos a intervenció amb CPAP el colesterol total i el colesterol HDL van tendir a experimentar un discret ascens a les 14 setmanes (taula 10) per tornar a nivells similars als basals a les 56 setmanes (taula 11). Aquest ascens

transitori del colesterol HDL va ser més evident i estadísticament significatiu en els pacients complidors del tractament com a mínim 4h/dia que, pel demés, van experimentar una evolució similar a la del grup global.

2.5.6. Albuminúria

En el grup global de pacients sotmesos a intervenció amb CPAP el quocient albúmina/creatinina en orina no es va modificar durant el període de seguiment (taules 10 i 11). L'anàlisi del subgrup de pacients complidors del tractament com a mínim 4h/dia no va aportar un resultat diferent.

2.5.7. Sensibilitat insulínica

Durant les primeres 14 setmanes d'intervenció els pacients van experimentar un increment en els valors de l'índex QUICKI (taula 10). Aquesta milloria de la sensibilitat insulínica es va produir en els pacients complidors del tractament amb CPAP com a mínim 4h/dia (taula 10), en els complidors de menys de 4 h/dia ($n = 9$; $p = 0,011$) i en els que van abandonar la CPAP abans de les 14 setmanes d'intervenció ($n = 6$; $p = 0,046$).

Per descartar que restes d'insulina exògena del dia anterior poguessin haver artefactat els resultats es va repetir l'anàlisi en els pacients que no rebien insulina obtenint un resultat similar ($n = 10$; $p = 0,005$).

2.5.8. Cortisol salivar nocturn

En el global de pacients sotmesos a intervenció amb CPAP, la mediana (RIQ) dels valors basals del cortisol salivar nocturn era de 2,1 (0,8 a 2,8) ng/ml, estava dins del rang de referència proporcionat pel laboratori en 42 (95%) del 44 pacients en que es va analitzar, i no va mostrar canvis significatius a les 14 setmanes de

l'inici de la intervenció (1,8 [1,2 a 2,5] ng/ml; $p = 0,436$). Els pacients complidors del tractament com a mínim 4h/dia no van experimentar una evolució diferent de la del grup global.

2.5.9. Pressió arterial

En 38 pacients sotmesos a intervenció amb CPAP que no havien fet canvis en el tractament antihipertensiu durant les primeres 14 setmanes d'intervenció es va enregistrar satisfactòriament la pressió arterial ambulatoria durant 24h. Les diferents variables de pressió arterial van experimentar reduccions mínimes i estadísticament no significatives (taula 13). L'anàlisi del subgrup de pacients complidors del tractament com a mínim 4h/dia no va aportar un resultat diferent del grup global.

Taula 13. Evolució de la pressió arterial ambulatoria durant les primeres 14 setmanes de tractament amb CPAP.

Grup global, $n=38$	Abans	14 setmanes	p
PAS 24h, mm Hg	135.6 (15.1)	134.6 (13.7)	0.560
PAD 24h, mm Hg	78.4 (10.3)	75.5 (8.8)	0.339
PAS activitat, mm Hg	137.6 (14.9)	136.5 (13.4)	0.563
PAD activitat, mm Hg	77.9 (11.2)	77.1 (9)	0.451
PAS descans, mm Hg	129.7 (15.8)	127.5 (17.5)	0.340
PAD descans, mm Hg	70.7 (10.5)	69.6 (9.9)	0.491

Subgrup complidor ¹ , $n=27$	Abans	14 setmanes	p
PAS 24h, mm Hg	134.5 (14.6)	132.9 (11.6)	0.474
PAD 24h, mm Hg	75 (9.9)	73.5 (7.3)	0.228
PAS activitat, mm Hg	137 (14.6)	134.8 (12.2)	0.362
PAD activitat, mm Hg	76.5 (10.7)	74.9 (7.8)	0.231
PAS descans, mm Hg	127.6 (13.9)	125.8 (12.7)	0.532
PAD descans, mm Hg	68.4 (9.8)	68.4 (8.6)	0.991

Les variables s'expressen en mediana (rang interquartílic); PAS, pressió arterial sistòlica; PAD, pressió arterial diastòlica; ¹pacients complidors del tractament com a mínim 4 h/dia des de l'estudi de la titulació de la pressió òptima de tractament.

2.5.10. Activitat física

La mediana (RIQ) dl treball físic reportat pels 40 participants sotmesos a intervenció amb CPAP que van emplenar correctament l'*International Physical Activity Questionnaire -Short Form* era de 1440 (792 a 4396) MET-mins per setmana i no va experimentar canvis estadísticament significatius a les 14 setmanes d'intervenció (1626 [1071 a 3321] MET-mins per setmana; $p = 0.803$). Els pacients complidors del tractament com a mínim 4h/dia no van experimentar una evolució diferent de la del grup global (de 1386 [792 a 6462] MET-mins per setmana abans a 1537 (1155 a 3474) MET-mins per setmana després del tractament; $p = 0,753$).

2.5.11. Somnolència diürna

La puntuació a l'escala de somnolència d'Epworth, malgrat tenir un rang interquartílic de valors basals dins la normalitat, va millorar després de les 14 setmanes d'intervenció amb CPAP i el nombre de pacients amb excessiva somnolència diürna es va reduir (taula 14).

Taula 14. Evolució de la somnolència diürna a les 14 setmanes de tractament amb CPAP.

Grup global, $n=48$	Abans	14 setmanes	p
Puntuació a l'escala de somnolència d'Epworth	6 (4-10)	4 (3-7)	<0.001
Excessiva somnolència diürna ¹	9 (18)	2 (4)	<0.001

Subgrup complidor ² , $n=32$	Abans	14 setmanes	P
Puntuació a l'escala de somnolència d'Epworth	6 (3-10)	4 (3-8)	0.002
Excessiva somnolència diürna ¹	6 (19)	1 (3)	<0.001

Les variables s'expressen en n (%) o en mediana (rang interquartílic); ¹puntuació >10 a l'escala de somnolència d'Epworth; ²pacients complidors del tractament com a mínim 4 h/dia des de l'estudi de la titulació de la pressió òptima de tractament.

2.5.12. Qualitat del son

Quaranta-tres pacients van emplenar satisfactòriament el qüestionari de Pittsburgh abans i a les 14 setmanes de l'inici del tractament amb CPAP. Durant aquest període el temps estimat de son es va incrementar i va millorar la qualitat del son (taula 15). L'anàlisi del subgrup de pacients bons complidors del tractament va mostrar una milloria més evident de la qualitat del son que el del grup global.

Taula 15. Evolució de la qualitat del son a les 14 setmanes de tractament amb CPAP.

Grup global, n=43	Abans	14 setmanes	p
Temps destinat al son nocturn (h)	8 (7-8.5)	8 (7-8.5)	0.219
Temps estimat de son (h)	7 (6-8)	7.3 (6.5-8)	0.020
GPSQI	6 (3-9)	4 (2-6)	<0.001
Mala qualitat de son ¹	24 (56)	12 (28)	0.001

Subgrup complidor ² , n=28	Abans	14 setmanes	p
Temps destinat al son nocturn (h)	8 (7-9)	7.9 (7-8.4)	0.147
Temps estimat de son (h)	7 (6-7.8)	7 (6.5-8)	0.008
GPSQI	6 (4-10)	3 (2-6)	<0.001
Mala qualitat de son ¹	14 (50)	7 (25)	0.019

Les variables s'expressen en n (%) o en mediana (rang interquartílic); GPSQI, *Global Pittsburgh Sleep Quality Index*; ¹ puntuació >5 al GPSQI; ² pacients complidors del tractament com a mínim 4 h/dia des de l'estudi de la titulació de la pressió òptima de tractament.

2.5.13. Qualitat de vida

Quaranta-dos pacients van emplenar satisfactòriament el qüestionari SF-36 abans i a les 14 setmanes de l'inici del tractament amb CPAP. En el grup global la puntuació sumari física va millorar per canvis en les dimensions de funció física i dolor corporal (taula 16). La mesura sumari mental no va experimentar canvis. La puntuació sumari física també va millorar a l'anàlisi del subgrup de bons complidors però amb la diferència que només per canvis en la dimensió del dolor corporal.

Taula 16. Evolució de la qualitat de vida a les 14 setmanes de tractament amb CPAP

Grup global, n= 42	Abans	14 setmanes	p
Funció física del SF 36	73 (25)	80 (25)	0.032
Rol físic del SF 36	81 (38)	81 (31)	0.596
Dolor corporal del SF 36	52 (50)	62 (43)	0.008
Salut general del SF 36	47 (17)	47 (27)	0.202
Vitalitat del SF 36	63 (38)	56 (38)	0.189
Funció social del SF 36	100 (25)	100 (25)	0.401
Rol emocional del SF 36	100 (17)	100 (8)	0.983
Salut mental del SF 36	75 (30)	80 (25)	0.375
Mesura sumari física del SF 36	41 (12)	45 (10)	0.001
Mesura sumari mental del SF 36	56 (14)	55 (11)	0.136

Subgrup complidor ¹ , n= 26	Abans	14 setmanes	p
Funció física del SF 36	75 (50-80)	73 (60-90)	0.087
Rol físic del SF 36	78 (63-100)	78 (56-100)	0.903
Dolor corporal del SF 36	52 (22-62)	62 (51-84)	0.009
Salut general del SF 36	45 (40-52)	46 (40-62)	0.336
Vitalitat del SF 36	63 (38-75)	59 (33-75)	0.902
Funció social del SF 36	94 (63-100)	100 (88-100)	0.088
Rol emocional del SF 36	100 (92-100)	100 (92-100)	0.766
Salut mental del SF 36	75 (60-85)	83 (60-85)	0.690
Mesura sumari física del SF 36	40 (35-45)	44 (38-49)	0.009
Mesura sumari mental del SF 36	56 (48-60)	55 (51-58)	0.341

Dades en mediana (RIQ); CPAP, pressió positiva contínua a la via aèria; SF-36, *Medical Outcome Survey 36-item Short Form Health Survey*; ¹pacients complidors del tractament com a mínim 4 h/dia des de l'estudi de la titulació de la pressió òptima de tractament.

DISCUSSIÓ

1. Aportacions generals del treball

Aquest treball constitueix la primera investigació dels efectes del tractament de l'AOS sobre el control glucèmic centrada exclusivament en pacients amb DM2 mal controlada. La hipòtesi de partida, que els pacients amb DM2 mal controlada tindrien una elevada probabilitat de tenir una HI secundària a AOS no diagnosticada relacionada amb el mal control glucèmic i experimentarien una reducció de la glucèmia al tractar l'AOS, es va inspirar en una analogia amb els pacients amb hipertensió refractària, que tenen una prevalença d'AOS¹²⁰⁻¹²² i una resposta hipotensora amb la CPAP superiors a les dels altres pacients hipertensos¹²³⁻¹²⁶. Una altra aportació innovadora és que per primera vegada s'investiguen a llarg termini els hipotètics efectes de la CPAP sobre el control glucèmic.

La primera fase d'estudi transversal ha confirmat que els pacients estables amb DM2 mal controlada tenen una elevada prevalença d'HI secundària a AOS no diagnosticada que està independentment associada a un pitjor control glucèmic. No obstant això, la segona fase d'estudi d'intervenció no ha demostrat que el tractament de l'AOS amb CPAP millori el control de la seva glucèmia.

2. Discussió detallada dels resultats

2.1. Estudi de la prevalença d'hipòxia intermitent i la seva relació amb el control glucèmic

Un 34% dels nostres pacients amb DM2 mal controlada es va diagnosticar d'AOS moderada o greu, definida per un IAH ≥ 15 . Aquesta xifra de prevalença és aproximadament el triple que la descrita en la població adulta espanyola¹⁶. Altres estudis en pacients amb DM2 han descrit prevalences d'AOS similars a la de la nostra mostra^{18,39,127}, o més elevades, del 53% en pacients a més de diabètics

obesos³⁸, o del 54% en pacients xinesos⁴⁰. Laban et al.³⁹ en pacients amb DM2 hospitalitzats per mal control glucèmic, estudiats amb un registre nocturn de la pressió nasal i la polsioximetria, va descriure una prevalença d'AOS moderada o greu del 29%. Schober et al.¹²⁷ i Einhorn et al.¹⁸, en pacients ambulatoris amb DM2 estudiats amb un registre nocturn de la pressió nasal, sola o complementada amb polsioximetria, respectivament, van coincidir en una prevalença d'AOS moderada o greu del 36%, similar a la dels nostres pacients. En aquests estudis es van utilitzar proves diferents que en el nostre per al cribratge de l'AOS. Nosaltres vam fer servir la polsioximetria nocturna, que és un test senzill i barat amb bona rendibilitat per detectar una AOS de com a mínim moderada intensitat¹²⁸ perquè volíem centrar la nostra investigació en la HI. Aquest test és menys sensible que la cànula de pressió nasal sobretot per a detectar l'AOS lleu¹²⁹ i, per això, el nostre resultat no permet concloure que la prevalença d'AOS en pacients amb una HbA1c $\geq 7\%$ sigui diferent de la del global de pacients amb DM2, si bé no ho suggereix.

Només 2 dels 50 pacients amb AOS, dins 145 pacients amb DM2 mal controlada no tractats amb CPAP, havien estat prèviament diagnosticats de la malaltia. Aquest resultat confirma que la malaltia està molt infradiagnosticada en els pacients amb DM2^{17,19} i concorda amb l'elevada prevalença d'AOS no coneguda en la població general¹⁶. La manca de somnolència diürna, que és el símptoma més característic de la malaltia, és l'explicació més probable per a aquest infradiagnòstic. A diferència del que ocorre a les Unitats del Son^{130,131}, la manca de somnolència diürna és majoritària en els individus diagnosticats d'AOS en estudis epidemiològics en la població general^{16,132,133}. En la nostra mostra, només un 21% dels pacients amb AOS tenia excessiva somnolència diürna, definida per més de 10 punts a l'escala de somnolència d'Epworth. De fet, la prevalença del símptoma era gairebé igual a la de la mostra global de pacients amb DM2 mal controlada (20%) i no es relacionava amb la presència d'HI, suggerint que tenia majoritàriament causes alienes a l'AOS. En la població adulta espanyola la prevalença d'excessiva somnolència diürna és similar (18%) i tampoc mostra associació amb l'AOS¹⁶. A més de la somnolència diürna, la percepció per la parella de pauses en la respiració del pacient durant el son és un signe que pot

alertar de l'AOS. En la nostra mostra aquestes pauses van ser reportades almenys 3 dies a la setmana per només el 23% dels pacients amb AOS que dormien amb parella. En la línia dels nostres resultats, altres estudis en pacients amb DM2 conclouen que ni la somnolència diürna, ni símptomes com el ronc fort o la nictúria, discriminen bé la presència d'AOS en pacients amb DM2^{38,39}.

La *International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention* recomana que els professionals que treballen amb pacients amb DM2 adoptin mesures per a diagnosticar l'AOS perquè és un trastorn molt prevalent en aquests pacients¹³⁴. Per l'experiència que ens proporciona el present estudi, la polsioximetria nocturna és una eina senzilla d'aplicar a la consulta ambulatoria d'Endocrinologia i més rendible per a l'escrutini de l'AOS que l'anamnesi al pacient i a la seva parella.

L'AOS provoca HI i microdespertars que fragmenten el son dels pacients, cadascun dels quals ha demostrat alterar el metabolisme de la glucosa en condicions experimentals⁶⁶. Una d'aquestes conseqüències fisiopatològiques de l'AOS, la HI, va ser un potent marcador de risc de pitjor control glucèmic en el nostre estudi. La presència d'un IDH ≥ 15 triplicava el risc de tenir nivells d'HbA1c $> 8,5\%$ (69 mmol/mol) en els pacients amb DM2 mal controlada. Després d'un ajust exhaustiu per múltiples variables potencialment confusores, tenir un IDH ≥ 15 continuava duplicant amb escreix aquest risc.. Per a l'ajustament, es van tenir en consideració variables comunament considerades marcadors de risc de mal control glucèmic com la obesitat, el requeriment d'insulina, l'edat de debut i el temps d'evolució de la malaltia, i, com a novetat respecte d'estudis previs, altres variables com la mala qualitat del son o la depressió, que complien criteris estadístics i plausibilitat biològica per a ser introduïdes a l'anàlisi multivariant. A més, vam voler ser molt acurats en l'ajust per la obesitat i ho vam fer tant per la obesitat general, representada per l'índex de massa corporal, com per la obesitat abdominal, representada per l'índex cintura/talla, en models separats ja que eren variables molt correlacionades.

L'associació entre una creixent gravetat de l'AOS i nivells més alts d'HbA1c ha estat descrita en adults sense diabetis¹³⁵⁻¹³⁶, en pacients amb obesitat greu¹³⁷ i en

mostres petites de pacients amb DM2¹³⁻¹⁴. En els 60 pacients ambulatoris consecutius amb DM2 de l'estudi d'Aronsohn et al.¹³ (veure introducció, pag.11), una creixent gravetat de l'AOS, classificada segons categories d'IAH, s'associava a pitjor control glucèmic independentment de l'índex de massa corporal i altres potencials factors de confusió com l'edat, sexe, raça, nombre de medicacions antidiabètiques, nivell d'exercici, anys d'evolució de la diabetis, i temps total de son a la polisomnografia.

West et al.¹⁷ (veure introducció, pag.10), en el seu estudi en 240 homes amb DM2, va descriure en el grup de procedència hospitalària una dèbil correlació, independent de l'índex de massa corporal, entre l>IDH i l'HbA1c, que no s'observava en el procedent d'atenció primària. Aquest grup tenia pitjor control glucèmic (HbA1c de 8,4%) que el procedent d'atenció primària (HbA1c de 7,8%; $p = 0,001$). El mateix tipus de biaix podria explicar la gran magnitud de l'associació entre la HI i el pitjor control glucèmic en els nostres pacients amb DM2 mal controlada, que també tenien procedència hospitalària.

Posteriorment al disseny del present treball, Pillai et al.¹⁴ va publicar els resultats d'un estudi amb polsioximetria nocturna en 52 pacients ambulatoris consecutius amb DM2 i risc d'AOS per excessiva somnolència diürna u obesitat. En aquesta mostra, que tenia una prevalença d'AOS del 58%, definida per un IDH ≥ 5 , la creixent gravetat de l'AOS, estratificada segons l>IDH, s'associava a pitjor control glucèmic independentment de l'índex de massa corporal i altres factors de confusió, com l'edat, el sexe, la duració de la diabetis o la dosi d'insulina. Els valors mitjans ajustats de l'HbA1c eren de 8,6%, 9,4%, 10,6% i 9,9%, per a les categories sense AOS (IDH < 5), i amb AOS lleu (IDH de 5 a 14), moderada (IDH de 15 a 29) i greu (IDH ≥ 30), respectivament, mostrant doncs un efecte sostre a partir de la categoria d'AOS moderada.

En contraposició a aquests resultats, en l'estudi de Lam et al.⁴⁰ (veure introducció, pag.11) en 165 xinesos amb DM2 no hi havia correlació lineal entre el logaritme de l'IAH i el nivell d'HbA1c. Les discrepàncies entre els resultats dels treballs d'Aronsohn et al.¹³ i de Lam et al.⁴⁰ podrien estar relacionades amb haver estudiat poblacions diferents, com suggereix el fet de que tenien prevalences d'AOS molt

diferents (del 77% i 54%, respectivament). Els pacients de l'estudi d'Aronsohn et al.¹³ eren americans de raça negra i blanca, i els de Lam et al.⁴⁰ xinesos. Els individus de raça asiàtica tenen més risc d'AOS que els de raça negra, i aquests més que els de raça caucàsica¹³⁸. Els dos extrems es diferencien en que l'AOS a la raça caucàsica està més associada a la obesitat i a la raça xinesa amb les característiques craniofacials¹³⁹. Potser per aquest motiu la relació entre AOS i control glucèmic era diferent. L'efecte sostre descrit per Pillai et al.¹⁴ en l'associació entre la major gravetat de l'AOS i el pitjor control glucèmic podria explicar també la manca d'associació lineal entre l'IAH i l'HbA1C aparentment discordant de l'estudi de Lam et al.⁴⁰

L'haver mesurat la gravetat de l'AOS per l'IAH o per l>IDH també podria explicar part de la discrepància entre els resultats d'aquests estudis, així com la gran magnitud de l'efecte observat en el nostre. És conegut que pacients amb AOS que tenen el mateix IAH poden tenir una HI de magnitud molt diferent¹⁴⁰. Alguns estudis suggereixen que l'associació entre AOS i alteracions en el metabolisme de la glucosa està més relacionada amb la severitat de la HI que amb el nombre d'episodis d'obstrucció de la via aèria, que expressa l'IAH. Elmasry et al.¹⁴¹ va estudiar amb poligrafia respiratòria a 116 homes hipertensos d'una població general, incloent 25 pacients diabètics. En la regressió lineal múltiple, l>IDH i la SaO₂ mínima, però no l'IAH, es van correlacionar amb l'HbA1c. Cal destacar que aquesta correlació es mantenia a l'ajustar per obesitat central (índex cintura/talla) però es perdia si s'ajustava per obesitat general (índex de massa corporal). En l'estudi de Punjabi et al.³³ (veure introducció, pag.8), en el qual es va fer polisomnografia i un test de tolerància oral a la glucosa a 250 homes no diabètics de la població general amb sobrepès, l'AOS (IAH \geq 5) es va associar a un increment del risc de tolerància anormal a la glucosa, després d'ajustar per índex de massa corporal i percentatge de greix corporal. En un segon model ajustat per la variació en la SaO₂, aquesta variable i no la presència pròpiament d'AOS, mostrava associació independent amb la tolerància anormal a la glucosa (OR 1,99 [IC 95%: 1,11 a 3,56], per cada 4% de canvi en la SaO₂). També s'han trobat resultats que apunten en la mateixa direcció en un estudi retrospectiu en 283 pacients extremadament obesos, 161 amb DM2, recentment publicat per Leong et

al.¹⁴² En els pacients amb DM2, el temps de son en hipòxia (CT90%) i la gravetat de la hipòxia nocturna (SaO₂ mínima) estaven independentment associades a pitjor control glucèmic, però no l'IAH ni la SaO₂ mitjana. Cada 0,3% d'increment de la HbA1c estava associat a un 10% de reducció en la SaO₂ mínima, i cada 0,2% d'increment de la HbA1c a un 10% d'increment en el CT90%.

La hipòtesi d'una relació causal entre l'AOS i les alteracions del metabolisme de la glucosa està avalada per nombrosos estudis que demostren que la HI⁶⁶ i la fragmentació del son^{73,143} alteren el metabolisme de la glucosa en models experimentals. La HI ha demostrat reduir la sensibilitat insulínica en ratolins genèticament obesos⁵³ o prims⁵⁴ i empitjorar la secreció d'insulina en rates¹⁴⁴. Diversos mecanismes intermediaris podrien justificar aquesta hipotètica relació de causalitat com l'activació simpàtica, la hiperfunció de l'eix hipotàlam-hipofisari-adrenal, l'estrès oxidatiu, l'increment de citoquines pro-inflamatòries o canvis en les adipoquines⁶⁶.

Encara que la majoria d'estudis s'han focalitzat en la contribució de l'AOS a la disfunció del metabolisme de la glucosa, també s'ha hipotetitzat una relació de causalitat bidireccional^{145,146}. En favor de que la diabetis provoca AOS hi hauria l'elevada prevalença d'aquest trastorn respiratori en els pacients amb diabetis tipus 1. Borel et al.¹⁴⁷ va descriure una prevalença d'AOS del 40% en 37 d'aquests pacients i, en un estudi cas control, Van Dijk et al.¹⁴⁸ va demostrar una prevalença d'AOS del 17% en 99 adults amb diabetis de tipus 1, significativament superior a la que tenien els 99 controls no diabètics aparellats per edat, sexe i IMC (5%; $p = 0,012$). La neuropatia seria el mecanisme intermediari proposat per explicar aquesta associació. En els pacients amb neuropatia perifèrica congènita^{149,150} i en els pacients diabètics amb neuropatia autonòmica^{151,152} s'hi observa una elevada prevalença d'AOS. La neuropatia diabètica, que no va ser objectivament avaluada en la nostra mostra, podria facilitar l'AOS per disfunció del control de la ventilació o dels reflexes de la via aèria superior, facilitant la gènesi d'apnees obstructives i centrals. En l'anàlisi les de les dades transversals del *Sleep Heart Health Study* per Resnick et al.¹⁵³ els pacients amb diabetis tenien una freqüència augmentada d'episodis de respiració periòdica, que apuntava a una disfunció del control central

de la ventilació i es va suggerir que, en aquests pacients, la cardioneuropatia autonòmica podria incrementar el temps circulatori retardant la resposta dels quimiorceptors perifèrics i centrals als canvis gasomètrics originats per les apnees. Posteriorment, Bottini et al.¹⁵⁴ va descriure que en pacients obesos diabètics les apnees eren més llargues i la dessaturació més greu si tenien neuropatia autonòmica que si no tenien aquesta complicació de la malaltia. Un mecanisme similar podria explicar que en dones greument obeses, a igual intensitat d'AOS, la presència de diabetis s'associï a major hipoxèmia durant el son¹⁵⁵.

Mereixen comentari alguns resultats inesperats de l'anàlisi multivariant dels marcadors de pitjor control glucèmic. Apart de la HI, només el requeriment d'insulina, i només en el model ajustat per obesitat abdominal, va ser marcador independent de pitjor control glucèmic, i contra pronòstic, no ho van ser la obesitat, l'edat de debut de la diabetis o la duració de la malaltia.

El tractament amb insulina és la variable predictora més potent de pitjor control glucèmic en els pacients amb diabetis, tant en estudis transversals^{156,157} com longitudinals^{158,159}. En un estudi de vigilància epidemiològica en població general Berkowitz et al.¹⁵⁷ va calcular el risc de tenir nivells elevats d'HbA1c en els 1.438 adults amb DM2 que requerien insulina envers els només medicats amb metformina. Les OR ajustades per tenir nivells d'HbA1c \geq 7%, 8% i 9% van ser de 4,5 (IC 95%: 2,7 a 7,5), 5 (IC 95%: 2,4 a 10,5) i 4,1 (IC 95%: 1,7 a 10), respectivament. En aquest estudi, l'edat $<$ 65 anys al debut de la malaltia també es va associar a pitjor control glucèmic, però en menor mesura que el requeriment d'insulina. Nosaltres només vam observar una tendència a l'associació entre l'edat jove al debut de la malaltia i pitjor control glucèmic a l'anàlisi univariant que es perdia completament a l'anàlisi multivariant. Aquest resultat discordant podria estar en part relacionat a que la inclusió de pacients de \leq 70 anys va contribuir a excloure pacients amb debut tardà de la malaltia.

La llarga durada de la malaltia també ha demostrat ser marcador de mal control glucèmic en estudis transversals en pacients amb diabetis^{156,160}, així com factor de risc de mantenir mal control glucèmic després de rebre atenció especialitzada

en estudis longitudinals^{158,159}. En els nostres pacients amb DM2 mal controlada aquesta variable es va associar a major risc de tenir una HbA1c > 8,5% (69 mmol/mol) a l'anàlisi univariant però no al multivariant. Probablement l'escassa associació observada en el nostre estudi està relacionada amb que la selecció de pacients mal controlats va escurçar el rang de valors de diverses variables, com l'HbA1c i el temps d'evolució de la malaltia, minimitzant les diferències entre grups. Per això, només les variables més fortament relacionades amb el pitjor control glucèmic, com la HI i el tractament amb insulina, van mostrar-hi associació.

La obesitat tampoc va ser un marcador independent de pitjor glucèmic en els nostres pacients, però aquest resultat no és tant inesperat si s'analitzen altres estudis publicats. La relació entre la obesitat i el control glucèmic és complexa d'analitzar. La influència de la obesitat en el control glucèmic és evident, com demostra el fet que els programes d'intervenció dietètica⁸ o quirúrgica en pacients extremament obesos¹⁶¹ milloren el control glucèmic de pacients amb DM2. La obesitat és un factor independent de risc de persistir amb mal control glucèmic a l'any de rebre atenció especialitzada per DM2¹⁶², però paradoxalment els estudis transversals no identifiquen la obesitat com a marcador independent de pitjor control glucèmic en els pacients amb DM2^{157,163}. És més, en pacients amb DM2 tractats amb insulina, Nichols et al.¹⁶³ fins i tot va identificar la obesitat com el major marcador independent de millor control glucèmic. L'explicació que en va donar és que la insulinització és una intervenció adreçada a millorar el control glucèmic que causa guany de pes¹⁶⁴.

En relació a la obesitat també cal tenir present que, habitualment és considerada un confusor, però pot ser un factor intermediari en la relació entre la HI i el control glucèmic, com va suggerir Borel et al.¹⁶⁵ després de demostrar que la hipòxia nocturna i no l'adipositat abdominal s'associava a resistència insulínica en homes no obesos amb AOS. La obesitat redueix el volum de reserva espiratòria¹⁶⁶, que és una de les variables que provoquen major hipòxia nocturna a similar gravetat d'AOS¹⁶⁷ i el principal determinant de la gravetat de la hipòxia associada a les apnees i hipopnees en pacients amb AOS¹⁶⁸, i, per tant, podria potenciar els

efectes de la HI sobre el metabolisme de la glucosa. Aquest efecte potenciador en una mostra constituïda per un 86% de pacients obesos podria haver contribuït a l'associació tan potent entre la HI i el pitjor control glucèmic observada en el nostre estudi.

La mala qualitat del son s'ha relacionat amb pitjor control glucèmic en diversos estudis¹⁶⁹⁻¹⁷¹. La mala qualitat del son és molt prevalent en pacients amb DM2, el que s'ha atribuït a factors com la presència de molèsties derivades de la neuropatia o la nictúria associada a la hiperglucèmia^{169,172}. La prevalença de mala qualitat del son en el nostre estudi va ser del 48%, una xifra que supera la del 35% descrita en una població general alemanya¹⁷³, la població més similar a la nostra que ha estat estudiada amb el *Pittsburgh Sleep Quality Index*. En pacients amb DM2, s'han descrit prevalences de mala qualitat del son pel mateix índex molt més elevades, en el rang entre el 55% i el 71%^{169,171,172}. La prevalença de mala qualitat del son en la nostra mostra potser va ser inferior a la observada en aquests estudis perquè vam obtenir puntuacions més baixes al test a l'excloure pacients amb condicions que podien alterar la quantitat o qualitat del son per raons diferents de l'AOS, com tenir horaris de son de menys de 6h, horaris inusuals de son, insomni greu primari o secundari a síndrome de cames neguitoses o trastorns psiquiàtrics majors.

En una mostra de 46 pacients amb DM2, Tsai et al.¹⁷⁰ va observar que la pitjor qualitat del son predeïa pitjor control glucèmic amb independència de l'edat, el sexe i l'índex de massa corporal. Knutson et al.¹⁶⁹ també va descriure en 161 pacients amb DM2 que la pitjor qualitat del son predeïa nivells més alts d'HbA1c amb independència de l'edat, el sexe i l'índex de massa corporal, però només en els pacients amb almenys una complicació de la diabetis, o en tractament amb insulina. Cap d'aquests estudis va investigar la presència d'AOS en els seus pacients. Un estudi recentment publicat per Keskin et al.¹⁷¹ ha analitzat la relació entre el control glucèmic i la mala qualitat del son (*Global Pittsburgh Sleep Quality Index*), l'excessiva somnolència diürna (escala de somnolència d'Epworth) i el risc d'AOS (qüestionari de Berlin) en 585 pacients xinesos amb DM2. Els tres paràmetres es van associar a pitjor control glucèmic en aquest estudi, que no va

incloure una anàlisi multivariant. En el nostre estudi la mala qualitat del son va mostrar una tendència a associar-se a pitjor control glucèmic a l'anàlisi univariant (OR 1,70; $p = 0,112$) que s'esvaïa a l'anàlisi multivariant (OR 1,48; $p = 0,325$). Alguns resultats suggereixen que la mala qualitat del son dels pacients de la nostra mostra depenia en alguna part de la HI, com que la mala qualitat del son tendís a associar-se amb la HI ($p = 0,09$) i millorés amb el tractament amb CPAP. Això explicaria que la tendència a l'associació minvés a l'ajustar per diverses variables que inclouen la HI. La mostra del nostre estudi, que no havia estat dissenyat per a analitzar la relació entre la qualitat del son i el control glucèmic, conté alguns biaixos que podrien haver influït en no haver observat associació significativa entre la mala qualitat del son i la HI, com l'exclusió de condicions associades a poca quantitat o mala qualitat del son i la inclusió de valors extrems d'HbA1c. Per això, és possible que les diferències entre grups quedessin minimitzades al seleccionar uns rangs més estrets de valors de les variables que disminuirien la possibilitat de trobar associació estadísticament significativa entre les mateixes.

Les alteracions anímiques són freqüents en els pacients amb diabetis^{174,175}. El 31% dels nostres pacients amb DM2 mal controlada tenia símptomes de depressió, i el 39%, símptomes d'ansietat, definits per una puntuació ≥ 8 en les respectives subescales de l'*Hospital Anxiety and Depression Scale*. Aquestes xifres de prevalença superen les descrites amb els mateixos criteris en una població alemanya, en la que un 23% dels subjectes tenia símptomes de depressió i un 21% d'ansietat¹⁷⁶. La depressió s'associa a pitjor control glucèmic segons el resultat d'un metanàlisi de Lustman et al.¹⁰ basat en els resultats de 24 estudis. En el nostre treball, que tampoc va ser dissenyat per a estudiar la relació entre l'estat anímic i el control glucèmic, no vam observar aquesta associació. Gois et al.¹⁷⁷ en 273 pacients amb DM2 va aplicar el mateix *Hospital Anxiety and Depression Scale* i va trobar que la variable depressió, però no l'ansietat, s'associava a un increment del risc de pitjor control glucèmic (HbA1c $> 8\%$) amb independència de diversos factors de confusió. Per tant, l'instrument de mesura de l'estat anímic no sembla ser la causa del nostre diferent resultat, que podria

estar relacionat amb que al seleccionar pacients amb mal control glucèmic es van minimitzar les diferències entre grups.

En el present treball vam analitzar, secundàriament, si la HI es relacionava amb altres components de la síndrome metabòlica que són molt prevalents en els pacients amb AOS, com la hipertensió arterial i la dislipèmia^{20,42}. Els resultats d'estudis experimentals en rates i ratolins donen suport a que la HI pot tenir un paper causal en el desenvolupament de dislipidèmia en pacients amb AOS²⁹. A més, diversos estudis en grans mostres clíniques o poblacionals de subjectes adults relacionen l'AOS amb dislipidèmia metabòlica, consistent amb nivells elevats de triglicèrids i reduïts de colesterol HDL¹⁷⁸⁻¹⁸⁰. Newman et al.¹⁷⁸ va estudiar els factors de risc cardiovascular en 4.991 participants en el *Sleep Health Heart Study* lliures de malaltia cardiovascular al reclutament. L'IAH es va associar amb nivells més elevats de triglicèrids i més baixos de colesterol HDL amb escasses diferències en el colesterol total, especialment en els individus de < 65 anys. Posteriorment, Roche et al.¹⁷⁹ va estudiar a 846 voluntaris de 68 anys d'una població general en els que va identificar l>IDH i l'IAH com a predictors independents del nivell de colesterol HDL, després d'ajustar per sexe, índex de massa corporal, hipertensió arterial, glucèmia, índex cintura/talla, ingesta alcohòlica i tractament hipolipemiant. Els indicadors d'AOS no es van relacionar amb altres components del perfil lipídic. Darrerament, Trzepizur et al.¹⁸⁰ va estudiar el perfil lipídic de 2.081 pacients als qui es realitzava polisomnografia per sospita d'AOS. Les categories creixents d>IDH s'associaven a major risc de dislipidèmia metabòlica, consistent en nivells elevats de triglicèrids i reduïts de colesterol HDL, amb independència de diversos factors de confusió incloent l'índex de massa corporal, la presència d'obesitat abdominal i la síndrome metabòlica. En concordança amb els resultats d'aquests estudis, en els nostres pacients la HI es va associar amb nivells més elevats de triglicèrids i amb una tendència a nivells més baixos de colesterol HDL ($p = 0,145$).

L'AOS exhibeix una especialment elevada associació amb la hipertensió de difícil control, fins el punt que els pacients amb hipertensió refractària a tres o més fàrmacs tenen una prevalença d'AOS entre el 82% i el 90%^{122,181}. En els nostres

pacients amb DM2 mal controlada tenir un IDH ≥ 15 es va associar al requeriment de dos o més principis antihipertensius, suggerint que els pacients amb HI tenien una hipertensió de més difícil control. Aquest resultat concorda amb els resultats de l'estudi de Lam et al.⁴⁰ (veure introducció, pag.10) en 165 adults xinesos amb DM2, en els que la presència d'AOS moderada o greu (IAH ≥ 15) augmentava el risc de requerir tres o més fàrmacs antihipertensius (OR ajustada 2,48; IC 95%: 1,05 a 5,87). Des dels més antics estudis de cohorts poblacionals es coneix que l'AOS s'associa a un increment de risc de prevalença i incidència d'hipertensió arterial¹⁸²⁻¹⁸⁴. Diferents estudis en models experimentals suggereixen que aquesta associació té una base causal¹⁸⁵. La oclusió intermitent de la via aèria superior durant el son i no la interrupció del son amb estímuls acústics va provocar hipertensió arterial sostinguda en gossos¹⁸⁶. L'administració d'oxigen va reduir la pressió arterial i l'activitat simpàtica en pacients amb AOS¹⁸⁷ i l'extracció dels cossos carotidis va evitar que rates sotmeses a HI crònica desenvolupessin hipertensió arterial¹⁸⁸, unes troballes que suggerien que el mecanisme causal de la hipertensió arterial podria estar relacionat amb una hiperactivitat simpàtica causada per la HI crònica.

2.2. Estudi dels efectes del tractament amb CPAP

L'obstrucció de la via aèria superior es pot evitar amb l'aplicació de CPAP, que és el tractament més efectiu que es coneix de l' AOS⁹⁵, el qual ha demostrat millorar els símptomes, la qualitat de vida¹⁵ i la mortalitat cardiovascular dels pacients que pateixen aquest trastorn¹⁸⁹. Amb aquest tractament s'eviten la HI i els microdespertars secundaris a l'AOS, que en estudis experimentals alteren el metabolisme de la glucosa. Per tant, hipotèticament, amb la seva aplicació es podria millorar el control glucèmic. Prèviament al disseny del nostre treball, pocs estudis prospectius havien investigat aquest possible efecte beneficiós de la CPAP en pacients amb DM2^{82-85,87} (veure introducció, pags. 22-24). Només un d'ells havia observat milloria del control glucèmic en un subgrup de pacients que

el tenien deficient⁸⁴. Aquest col·lectiu de pacients amb HbA1c \geq 7% ha estat la població diana del present estudi.

Els estudis abans mencionats tenien algunes limitacions, en relació a la mida mostral, durada del seguiment i compliment del tractament, que han quedat superades per aquest treball. La nostra mostra de 48 participants analitzats per intenció de tractament a les 14 setmanes d'intervenció i de 32 participants subanalitzats per compliment del protocol, entès com una utilització mitjana de la CPAP de com a mínim 4h/dia, supera abastament la dels estudis preexistents, en el rang entre els 9 i els 25 participants^{82-85,87}.

La majoria dels treballs precedents tenien l'HbA1c com a variable secundària d'estudi. Potser per això, dos estudis l'havien determinat a intervals massa curts, de menys de 2 mesos, en els que, degut al temps de vida mitjana de 120 dies de l'hematie, es poden solapar l'efecte basal i l'efecte a mesurar^{84,87}. A més, cap estudi precedent havia allargat el seguiment més enllà dels 3 mesos. Nosaltres vam fer un seguiment periòdic cada 14 setmanes fins a les 56 setmanes de tractament. Vam optar per un seguiment perllongat perquè la plena adherència a la CPAP no és immediata i, durant el temps inicial d'adaptació, hi havia la possibilitat d'empitjorar transitòriament la qualitat del son del pacient i, com a conseqüència, la seva glucèmia. D'altra banda, els hipotètics efectes de la CPAP sobre el control glucèmic potser no serien immediats i tardarien uns 3 mesos a quedar completament reflectits en l'HbA1c.

En una malaltia com la diabetis, en la que les variacions en el seguiment de les pautes dietètiques, d'exercici o farmacològiques, poden confondre la interpretació dels resultats, és necessari introduir alguna mesura de control de la naturalesa dels canvis observats. Entre les investigacions precedents, només West et al.⁸⁵ (veure introsucció, pag. 24) havia controlat el seu estudi amb placebo, observant uns resultats negatius que quedaven en entredit per varies limitacions ja comentades, entre elles la mala adherència al tractament (de només 3,6 h/dia en el grup de tractament). Les incerteses respecte al temps que requeriria observar l'hipotètic efecte de la CPAP ens van portar a rebutjar un disseny aleatoritzat i creuat, o controlat amb placebo, i vam optar per un període de tempteig abans

d'iniciar la intervenció, com a mesura de control de possibles efectes aliens al tractament de l'AOS.

El compliment del tractament és condició necessària per a interpretar els resultats d'un assaig clínic com efecte del mateix. A més, en relació a la CPAP, s'ha demostrat que a major nombre d'hores d'ús hi ha més milloria simptomàtica i del funcionament diari del pacient¹⁹⁰, més efecte reductor de la pressió arterial¹⁹¹ o milloria d'altres marcadors de risc cardiovascular¹⁹². Aquest tractament no té efectes secundaris rellevants però provoca molèsties que limiten la seva tolerància. Els primers estudis de l'adherència a la CPAP van coincidir en que els pacients dormien amb l'aparell una mitjana de 4,7 h/dia¹⁹³ i això va propiciar que el seu ús el 70% dels dies almenys 4h/dia es prengués com a referència de bona adherència. Pel present estudi es va fixar com a criteri de bona adherència al tractament la mitjana d'ús de com a mínim 4h/dia, una definició més estricta i àmpliament usada en els assaigs clínics^{78,79,194}. El 64% dels pacients va complir aquest criteri durant les primeres 14 setmanes de tractament, amb una mitjana de compliment en els pacients que no l'havien abandonat de 5,2 h/dia. A les 56 setmanes de l'inici del tractament, si bé l'adherència assolida pels participants que romanien en tractament es va incrementar a 5,7 h/dia, el percentatge de pacients amb bona adherència es va reduir al 58%. Donat que els beneficis del tractament amb CPAP depenen de quantes hores s'utilitzi l'aparell inclús per damunt de les 4h/dia¹⁹³, l'haver superat aquesta xifra afegeix més valor als resultats. L'adherència al tractament dels nostres pacients probablement va decaure amb el temps perquè, transcorreguda la motivació inicial de participar en un estudi, alguns pacients es van desmotivar per no percebre un benefici en els seus símptomes. La reducció de la somnolència diürna és un dels principals predictors de bona adherència a la CPAP¹⁹⁵ i, en la nostra mostra, només un 24% dels pacients tenia excessiva somnolència diürna. Malgrat això, vam assolir una adherència similar a la reportada en dos estudis previs en pacients que havien consultat espontàniament a les Unitats del Son. En aquests estudis, els pacients que acceptaven continuar usant la CPAP després de l'estudi de titulació de la pressió òptima de tractament tenien adherències entre 5,3 h/dia¹⁹⁶ i 5,7 h/dia¹⁹⁷. Els pacients que es diagnostiquen d'AOS en estudis de prevalença en població

general o en subpoblacions de risc estan menys somnolents que els que consulten espontàniament al metge. Això explica que alguns assaigs clínics en mostres de base poblacional o de pacients mínimament simptomàtics no hagin superat el terç de participants amb bona adherència a la CPAP^{76,194}. En contraposició, la nostra experiència en aquest col·lectiu de pacients d'alt risc d'AOS demostra que es pot assolir un compliment satisfactori del tractament malgrat la malaltia hagi estat diagnosticada per cribratge actiu i no per consulta espontània del pacient. Cal dir que altres autors han publicat experiències de bona adherència a la CPAP similars a la nostra en assaigs clínics en pacients amb AOS poc simptomàtica^{198,199}.

Malgrat la bona adherència global al tractament amb CPAP, el control glucèmic dels nostres pacients amb DM2 mal controlada no va millorar ni a curt (14 setmanes) ni a llarg (56 setmanes) termini al tractar l'AOS. L'anàlisi del subgrup de pacients amb bona adherència al tractament va coincidir en el mateix resultat. Tampoc hi va haver canvis en el perfil de glucèmia capil·lar durant la vigília a les 14 setmanes de tractament. Alguns estudis previs al nostre havien descrit millories del perfil de glucosa intersticial amb la CPAP^{84,86}. Babu et al.⁸⁴ (veure introducció, pag. 23) va observar una milloria dels nivells de glucosa postprandial matinal al tractar l'AOS amb CPAP, la seva variable primària d'estudi, i Pallayova et al.⁸⁶ (veure introducció, pag.23) una milloria dels nivells nocturns, que nosaltres no vam estudiar. Pel que fa a la HbA1c, Babu et al.⁸⁴ va observar, en discrepància amb el nostre resultat, una milloria del control glucèmic amb la CPAP en el subgrup de pacients amb AOS i DM2 amb HbA1c > 7%. Aquest subgrup de pacients tenia uns nivells basals d'HbA1c de 9,2% (2) % que van davallar a 8,6 (1,8) %, en un rang de 30 a 90 dies de tractament amb CPAP. L'estudi retrospectiu de Hassabala et al.⁸³ (veure introducció, pag. 23) en pacients amb DM2 i AOS va descriure una reducció de magnitud similar en els nivells d'HbA1c després del tractament amb CPAP en una mostra de pacients que tenia uns nivells basals d'HbA1c de 7,8 (1,4) %. Tret d'aquests dos, cap altre dels estudis publicats prèviament al disseny del nostre havia demostrat canvis en el control glucèmic després del tractament amb CPAP^{82,85,87}.

Amb posterioritat a aquests estudis que van precedir al disseny del nostre treball, tres assaigs clínics controlats han avaluat els efectes de la CPAP sobre el control glucèmic amb resultats discordants²⁰⁰⁻²⁰². Myhill et al.²⁰⁰ va investigar els efectes del tractament amb CPAP sobre els factors de risc cardiovascular en 59 pacients procedents d'una cohort poblacional amb DM2 i AOS com a mínim moderada (IAH ≥ 15), aleatoritzats a rebre CPAP iniciada precoçment (< 1 setmana) o més tard (1 a 2 mesos). Com no hi va haver canvis durant el període de demora del tractament, l'anàlisi dels resultats va sumar els 44 pacients que van completar el protocol de 3 mesos de tractament amb CPAP en qualsevol dels dos grups, durant el qual el compliment va ser de 5,4 (1,6) h/dia. Aquests pacients tenien un índex de massa corporal de 33,6 (5,5) Kg/m², una diabetis de 10 (4 a 15) anys d'evolució en tractament amb insulina en 28% dels casos, una HbA1c de 6,9 (6,1 a 7,3) % i, pel que fa a l'AOS, un IAH de 38 (27 a 58) i una puntuació de 9 (5 a 2) a l'escala de somnolència d'Epworth. Els nivells d'HbA1c no van experimentar canvis amb el tractament amb CPAP.

Shaw et al.²⁰¹ va aleatoritzar a rebre o no rebre tractament amb CPAP durant 6 mesos, en mode d'autoajustament, a 298 pacients amb DM2 procedents de Unitats de Diabetis amb AOS moderada (IDH ≥ 15) però no extremadament greu (un IAH ≥ 70 o una SaO₂ < 70 % durant més de 2 minuts eren criteris d'exclusió). Els 151 pacients del grup que va rebre tractament amb CPAP tenien un índex de massa corporal de 33,4 (5,9) Kg/m², una diabetis de 8,4 (7,3) anys d'evolució amb nivells d'HbA1c de 7,3 (0,5) % i, pel que fa a l'AOS, un IAH de 28 (14), un temps amb SaO₂ < 90% del 60,5 (82,9) % i una puntuació de 10 (5) a l'escala de somnolència d'Epworth. L'HbA1c dels pacients que van rebre CPAP no va experimentar una evolució diferent de la dels que no van rebre el tractament, ni en la mostra global, ni en l'anàlisi a posteriori del subgrup de pacients amb HbA1c > 7,5%. Els pacients amb HbA1c > 7,5%, tant del grup tractat com del no tractat amb CPAP, van experimentar el mateix canvi de -0,3 unitats en l'HbA1c %.

Martínez-Cerón et al.²⁰² va aleatoritzar 50 pacients amb AOS (IAH ≥ 5) i DM2 amb control glucèmic subòptim (HbA1c $\geq 6,5\%$) a rebre ($n = 26$) o no rebre ($n = 24$) tractament amb CPAP, en mode d'autoajustament, durant 6 mesos sense canvis

en el tractament antidiabètic. Els pacients del grup tractat amb CPAP tenien un índex de massa corporal de 32,6 (4,6) Kg/m², una diabetis de 5 (3 a 11) anys d'evolució, amb requeriment d'insulina en 38% dels casos, i nivells d'HbA1c de 7,6 (1,3) %. Pel que fa a l'AOS, tenien un IAH 36 (23), un temps amb SaO₂ < 90% del 10,4 (4,4 a 51,9) % i una puntuació de 7 (5) a l'escala de somnolència d'Epworth. El compliment del tractament va ser de 5,2 (1,9) h/dia i un 76,9% van tenir una bona adherència a la CPAP (com a mínim 4h/dia). Els pacients del grup tractat amb CPAP no van experimentar canvis en l'HbA1c, envers els del grup control, als 3 mesos (diferència 0,1%; $p = 0,873$), però sí als 6 mesos (diferència - 0,4%; $p = 0,029$).

Si ignorem l'estudi de West et al.⁸⁵ per les seves limitacions, els pacients participants en els estudis que no van observar canvis en el control glucèmic amb la CPAP tenien millor control glucèmic basal (nivells mitjans d'HbA1c entre 6,4% i 7,3%)^{82,87,200,201} i, per tant, menor marge de milloria, que els nostres pacients, que tenien uns nivells basals d'HbA1c de 8,9 (8,2 a 9,4) %. No obstant, el nivell basal d'HbA1c dels nostres pacients era similar al dels pacients de l'estudi de Babu et al.⁸⁴ i major que el dels pacients de l'estudi de Martinez-Cerón et al.²⁰² i de l'estudi retrospectiu de Hassabala et al.⁸³, que sí van observar una milloria del control glucèmic amb la CPAP. Les mostres d'aquests estudis eren diferents de la nostra en algunes altres característiques que podrien haver contribuït a la diferència entre els resultats.

Els nostres pacients eren bastant menys obesos, amb un índex massa corporal de 35,6 (31,8 a 38,5) Kg/m², que els pacients dels estudis de Babu et al.⁸⁴ i Hassabala et al.⁸³, que tenien 42,7 (8,7) Kg/m² i 42 (9,5) Kg/m² d'índex de massa corporal, respectivament. A la vegada, amb un IAH de 38 (28 a 56) i 7 (5 a 10) punts a l'escala de somnolència d'Epworth, els nostres pacients tenien una AOS més lleu i menys simptomàtica que la dels pacients dels estudis mencionats, que tenien, respectivament, un IAH de 56 (37) i 53 (36) i una puntuació de 14 (6) i 16 (6) a l'escala de somnolència d'Epworth. En cas d'obesitat hi ha més hipòxia nocturna a igual IAH¹⁶⁷ i, a més hipòxia nocturna, més somnolència diürna²⁰³. S'ha descrit que l'efecte reductor de la pressió arterial pel tractament amb CPAP

és diferent quan hi ha somnolència diürna²⁰⁴⁻²⁰⁶ i, almenys un estudi en pacients no diabètics, suggereix que l'efecte sobre la resistència insulínica pot tenir un comportament similar⁷⁸. Malauradament no podem comparar la gravetat de la hipòxia nocturna dels nostres pacients amb la dels pacients dels estudis de Babu et al.⁸⁴ i Hassabala et al.⁸³ perquè la van expressar amb un paràmetre diferent (la SaO₂ mínima). Per tant, és possible que un determinat perfil de pacients, amb més obesitat, més gravetat de l'AOS, més somnolència diürna i no sabem si més hipòxia nocturna que els pacients de la nostra mostra, sigui susceptible de millorar el control glucèmic per efecte de la CPAP. No obstant, la milloria del control glucèmic en els pacients de l'estudi de Martínez-Cerón et al.²⁰², similars als nostres en aquestes característiques, no suggereix que aquest sigui l'únic motiu del nostre resultat diferent.

La DM2 és una malaltia que cursa amb resistència insulínica i un deteriorament progressiu i continuat de la glucèmia degut a l'esgotament de la capacitat secretora de la cèl·lula β pancreàtica. La nostra mostra tenia marcadors de diabetis molt evolucionada, com són 14 (7 a 18) anys d'evolució de la malaltia i un 78% de pacients en tractament amb insulina. En contrast amb aquests valors, que l'estudi de Hassabala et al.⁸³ no va comunicar, les mostres dels estudis de Babu et al.⁸⁴ i de Martínez-Cerón et al.²⁰² tenien marcadors de malaltia menys evolucionada, respectivament, 9,9 (6,7) i 5 (3 a 11) anys d'evolució de la diabetis i un 41% i 38% de pacients en tractament amb insulina. Per tant, el nostre estudi es va situar en un extrem molt evolucionat de la història natural de la diabetis, context en el qual potser alteracions pancreàtiques irreversibles van limitar la capacitat de millorar la glucèmia. És possible que pacients amb una DM2 menys evolucionada siguin susceptibles de patir canvis en el control glucèmic per efecte de la CPAP que no van ser capaços d'experimentar els pacients de la nostra mostra. Si bé la majoria d'estudis descarten una milloria del control glucèmic al tractar l'AOS en pacients amb diabetis establerta, alguns estudis suggereixen un possible efecte beneficiós de la CPAP aplicada en fase més primerenca de la història natural de la malaltia. Els estudis d'intervenció amb CPAP en pacients amb AOS no diabètics majoritàriament han observat que aquest tractament milloria la sensibilitat insulínica^{75,76,78,207-210}, tot i alguns resultats

discordants^{74,77,79,211,212}. No obstant, el paper del tractament de l'AOS en prevenir el deteriorament del metabolisme de la glucosa en pacients en estats prediabètics o de tolerància anormal a la glucosa ha estat poc investigat amb resultats discordants^{74,210,213,214}.

Ja s'ha vist que el treball de Smurra et al.⁷⁴ (veure introducció, pag. 20) en 10 pacients d'una consulta d'Endocrinologia sense obesitat greu que mostraven intolerància oral a la glucosa no va trobar canvis en la sensibilitat insulínica, mesurada per l'índex HOMA, ni en la tolerància oral a la glucosa als 2 mesos de tractament amb CPAP, malgrat un excel·lent compliment del mateix (6,4 h/dia). Posteriorment, s'han publicat alguns assaigs clínics controlats en aquest tipus de pacients amb resultats contradictoris. Weinstock et al.²¹⁰ va aleatoritzar a 50 pacients amb AOS a rebre CPAP terapèutica o CPAP placebo de manera creuada durant 8 setmanes. En aquest estudi, que va assolir un compliment del tractament de 4,8 h/dia, no hi va haver diferències entre la CPAP terapèutica i la CPAP placebo, ni en el percentatge de pacients que va revertir l'estat de tolerància anormal a la glucosa, ni en l'evolució de la sensibilitat insulínica, mesurada per l'índex Gutt i l'índex HOMA. En contrast amb aquest resultat, en un estudi metodològicament diferent realitzat per Pamidi et al.²¹³, en que es van aleatoritzar pacients amb estats prediabètics i AOS a rebre CPAP ($n = 26$) durant 8 hores al dia al laboratori del son durant 2 setmanes o placebo oral ($n = 13$), la CPAP va millorar la tolerància oral a la glucosa, mesurada per l'àrea sota la corba de glucosa durant un test de tolerància oral a la glucosa, i la sensibilitat insulínica, mesurada per un test de tolerància intravenosa a la insulina, envers el placebo. Molt recentment, Salord et al.²¹⁴ ha comunicat resultats similars d'un estudi que va aleatoritzar pacients amb obesitat mòrbida candidats a cirurgia bariàtrica, sense diabetis i amb AOS greu, a rebre CPAP ($n = 42$) o tractament conservador ($n = 38$) durant 12 setmanes. La CPAP, envers el tractament conservador, va millorar la tolerància a la glucosa, sense canvis en el HOMA-IR, suggerint una milloria de la resistència insulínica perifèrica per efecte del tractament de l'AOS.

Finalment, cal tenir en consideració una explicació alternativa per als canvis experimentats en l'HbA1c en els estudis de Babu et al.⁸⁴ i Hassabala et al.⁸³ La

milloria del control glucèmic podria ser deguda a un efecte aliè al tractament de l'AOS. En qualsevol estudi prospectiu es pot produir l'efecte Hawthorne²¹⁵, d'experimentar canvis com a conseqüència de que el participant se sent observat. Aquest efecte tindria un especial impacte en el control glucèmic, que és molt dependent del compliment farmacològic i de les recomanacions dietètiques i d'exercici. D'altra banda, el recent diagnòstic d'una AOS pot comportar una motivació per a perdre pes amb conseqüències beneficioses sobre la glucèmia. Per destriar aquests possibles efectes aliens al tractament de l'AOS, vam incloure en el nostre estudi un període de tempteig previ a l'inici del tractament amb CPAP. Durant aquest període, els nostres pacients van tendir a experimentar un canvi de l'ordre de -0,4 punts en l'HbA1c % ($p = 0,184$). Aquests resultats indueixen a tenir en consideració que causes no relacionades amb el tractament amb CPAP podrien haver col·laborat a les millories del control glucèmic observades en alguns estudis no controlats. En favor d'aquesta hipòtesi hi estarien els resultats de l'assaig clínic de Shaw et al.²⁰¹, en el qual els pacients amb HbA1c > 7,5%, tant del grup tractat com del no tractat amb CPAP, van experimentar una milloria en el control glucèmia, consistent en un canvi de -0.3 punts en l'HbA1c %.

Els nostres pacients, que no van millorar la glucèmia al llarg d'un any de tractament, no van evolucionar de manera diferent que un grup de pacients amb DM2 mal controlada tractada pels mateixos especialistes que no tenien hipòxia nocturna significativa. Desconeixem quina hauria estat l'evolució del control glucèmic en una cohort de les mateixes característiques amb HI no tractada. Per tant, el disseny del nostre treball no permet discernir si la CPAP no té efectes sobre el control glucèmic o té un efecte estabilitzador del mateix. Els resultats d'un estudi recentment publicat per Guest et al.²¹⁶ suggereixen que el tractament de l'AOS no millora el control glucèmic però n'alenteix el deteriorament. Els autors van comparar dades retrospectives de l'evolució de 150 pacients amb DM2 i AOS tractats amb CPAP amb les de 150 pacients aparellats amb DM2 i AOS que mai van rebre aquest tractament. La gravetat de l'AOS o el motiu pel qual els pacients no van rebre CPAP no es van descriure. En els pacients tractats amb CPAP, els nivells d'HbA1c van evolucionar de 7,5 (2,4) % a 8,2 (3,5) % al llarg de 5 anys, empitjorant molt més lentament que en els pacients no tractats amb CPAP, que

van passar de tenir una HbA1c de 7,4 (2,4) % a 12,1 (3,8) % en el mateix temps. Seria necessari un estudi amb caràcter prospectiu per a confirmar aquest hipotètic efecte estabilitzador de la CPAP.

Els resultats en relació al control glucèmic de les fases primera (estudi transversal) i segona (estudi d'intervenció) d'aquest treball són aparentment paradoxals. La HI secundària a AOS s'associa a pitjor control glucèmic però la glucèmia no millora al tractar l'AOS amb CPAP. Aquest resultat, que es podria interpretar com que la relació entre la HI i el mal control glucèmic és casual o deguda a que la hiperglucèmia causa AOS, no permet descartar una associació de causalitat en la direcció de que la HI afavoreixi el mal control glucèmic. Els nostres pacients tenien una diabetis molt evolucionada que podia estar associada a alteracions pancreàtiques irreversibles que limitarien l'expectativa de milloria de la glucèmia, estessin o no afavorides per l'exposició perllongada a la hipòxia intermitent. Ja s'ha vist que la HI podria ser especialment perjudicial en condicions d'hiperglucèmia perquè exacerbaria la toxicitat sobre les cèl·lules β pancreàtiques⁵⁵ (veure introducció, pag.17). D'altra banda, el nostre disseny no permet excloure que el tractament de l'AOS no millorés però estabilitzés el control de la glucèmia dels nostres pacients. Per aclarir si el diagnòstic i tractament de l'AOS pot tenir algun paper en la prevenció del deteriorament del control glucèmic en determinats col·lectius en risc de DM2 o amb la malaltia establerta, serien necessaris estudis prospectius amb disseny controlat, seguiment llarg i en grans mostres de població en diferents etapes de la història natural de la diabetis.

Secundàriament, vam estudiar també els hipotètics efectes de la intervenció amb CPAP sobre variables relacionades amb el control glucèmic, com la resistència insulínica i l'eix hipotàlem-hipofisari-adrenal. La sensibilitat insulínica la vam estudiar amb l'índex QUICKI, que és un índex substitutiu de mesura de la sensibilitat insulínica basat en dades empíriques que, a diferència de l'índex HOMA, manté la correlació lineal amb l'índex de sensibilitat insulínica per pinçament euglucèmic hiperinsulinèmic en els subjectes diabètics. Tots els participants que van iniciar tractament amb CPAP van experimentar un increment de l'índex QUICKI, encara que no complissin el tractament o l'abandonessin. Per

això, pensem que aquesta milloria no es deuria a la CPAP sinó a algun efecte aliè al tractament de l'AOS, com per exemple l'efecte Hawthorne. Una limitació de l'estudi, que no tenia com objectiu primari estudiar l'evolució de la resistència insulínica, és que molts dels pacients inclosos rebien insulina exògena. Seria possible que restes de la seva administració el dia anterior se sumessin a la insulinèmia matinal en dejú artefactant els valors del QUICKI. En aquest cas, hipotètiques variacions en la quantitat o l'hora d'administració de la insulina en una segona determinació donarien un valor diferent de l'índex. Per descartar aquesta font d'error es va repetir l'anàlisi en el subgrup de pacients que no rebien insulina i va corroborar el mateix resultat. Altres investigadors han estudiat l'efecte de la CPAP sobre la sensibilitat insulínica en pacients amb DM2 i AOS amb resultats contradictoris. Harsch et al.⁸² (veure introducció pag. 22) va estudiar l'evolució de la sensibilitat insulínica per pinçament hiperinsulinèmic euglicèmic en 9 pacients obesos amb AOS i DM2 que tenien bon control glucèmic amb antidiabètics orals o dieta. Sense variacions en el pes, la sensibilitat insulínica, que no es va modificar als 2 dies, va augmentar als 3 mesos de tractament amb CPAP. West et al.⁸⁵ (veure introducció, pag. 24) va estudiar l'evolució de la resistència insulínica en un assaig clínic aleatoritzat i controlat que va incloure pacients amb DM2 i AOS diagnosticada per polsioximetria nocturna, a rebre tractament amb CPAP terapèutica ($n = 20$) o CPAP placebo ($n = 22$). Als 3 mesos, la resistència insulínica, mesurada per l'índex HOMA, no s'havia modificat. Aquests pacients van assolir una mala adherència a la CPAP, de 3,6 h/dia, respecte als de l'estudi de Harsch et al.⁸², amb compliment de 5,8 h/dia, fet que podria haver contribuït al resultat discordant. L'assaig clínic controlat ja descrit de Martinez-Ceron et al.²⁰² (veure pag. 86) en 50 pacients amb AOS, va incloure també l'estudi de l'índex HOMA i l'índex QUICKI. La sensibilitat insulínica va millorar de forma progressiva en els pacients tractats amb CPAP, envers els no tractats, als 6 mesos de tractament.

L'eix hipotàlem-hipofisari-adrenal és una de les vies fisiopatològiques hipotèticament relacionades amb l'alteració del metabolisme de la glucosa en els pacients amb AOS. L'obstrucció intermitent de la via aèria durant el son causa activació simpàtica que és estimulante de l'alliberació d'hormona alliberadora de

corticotropina i cortisol²¹⁷. D'altra banda, el son i l'eix hipotàlem-hipofisari-adrenal interaccionen per diverses vies. En condicions fisiològiques, durant la primera part de la nit hi ha una inhibició de l'eix hipotàlem-hipofisari-adrenal que facilita el son profund o d'ones lentes. A la inversa, l'alliberació d'hormona alliberadora de corticotropina en la segona part de la nit promou la vigília. Un estudi experimental en individus sans va demostrar que l'escurçament del son i els despertars repetits provocaven pics de cortisol seguits d'una inhibició de la secreció de l'hormona que modificava la corba nocturna de cortisol però no la mitjana dels seus nivells²¹⁸. Els estudis clínics de l'efecte de la CPAP sobre els nivells de cortisol mostren resultats discordants^{219,220}. Les diferències podrien ser en part degudes a que utilitzen instruments de mesura molt heterogenis, com la determinació única, envers seriada, dels nivells de cortisol i en mostres tan variades com orina, sang o saliva. Nosaltres vam fer una única determinació dels nivells de cortisol salivar en la fase de vall vespertina, que va mostrar uns valors basals dins la normalitat en el 95 % dels pacients, que no es van modificar per 14 setmanes de tractament amb CPAP. Dos altres estudis han investigat, a diferència del nostre, el ritme circadià d'alliberació de cortisol amb dues o més determinacions seriades del cortisol salivar, amb resultats entre ells discordants. Schmoller et al.²²¹ va determinar el cortisol salivar nocturn al despertar i abans i després del dinar en 38 pacients sense diabetis ni altres comorbiditats i amb AOS més greu (IAH de 60 [2]) que la dels nostres pacients (IAH 38 [28 a 56]). En situació basal, tots els valors de cortisol estaven dins límits fisiològics. Als 3 mesos de tractament amb CPAP, s'havia modificat el patró de secreció de la hormona amb una reducció dels nivells nocturns i un increment dels nivells abans de dinar. Raffat al.²²² va estudiar l'evolució del cortisol salivar, a l'anar a dormir i al llevar-se, en una mostra de 18 pacients que havien estat estudiats amb polisomnografia i que eren inclosos independentment que tinguessin una roncopatia simple, o una AOS lleu, moderada o greu (IAH de 31 [32]). Els pacients van rebre, consecutivament, 2 setmanes placebo i 2 setmanes CPAP, amb determinacions del cortisol abans i a 1, 7 i 14 dies de tractament. L'anàlisi es va focalitzar en els 9 pacients que van usar la CPAP com a mínim 3 h/dia (5,2 [3 a 7,4] h/dia). Durant el tractament actiu, en relació al període en placebo, es va reduir el cortisol matinal però no el

nocturn. El treball de Schmoller et al.²²¹ podria haver tingut un resultat diferent d'aquest i del del nostre pel fet d'haver inclòs a pacients amb AOS més greu.

A continuació, comentarem alguns resultats col·laterals en relació als efectes de la CPAP sobre el perfil lipídic i la pressió arterial dels nostres pacients. L'únic canvi que es va produir en els nostres pacients amb el tractament amb CPAP va ser un discret i transitori augment del colesterol total a les 14 setmanes. Els efectes de la CPAP sobre el metabolisme lipídic es consideren controvertits. Diversos estudis no controlats han observat millories en el perfil lipídic al tractar l'AOS amb CPAP, però amb resultats divergents en relació a quin és el component lipídic que millora. Per Chin et al.²²³ la CPAP millora el perfil de colesterol HDL i LDL, per Ip et al.²²⁴ redueix els triglicèrids, per Börgel et al.²²⁵ millora discretament el perfil de colesterol HDL, per Lam et al.²⁰⁸ redueix el colesterol total i els triglicèrids, per Oktay et al.²²⁶ incrementa el colesterol HDL i per Mota et al.²²⁷ redueix els triglicèrids. Alguns treballs han descrit efectes beneficiosos de la CPAP sobre el perfil lipídic només en els pacients amb bona adherència al tractament^{192,207,228} o amb excessiva somnolència diürna⁷⁸. Contràriament, en un nombre similar d'estudis no s'ha observat cap efecte de la CPAP sobre el perfil lipídic^{76,85,212,229-234}. El cos de l'evidència fins el moment sobre aquest tema queda resumit en un metanàlisi publicat el 2014 per Xu et al.²³⁵, el qual conclou que el tractament de l'AOS redueix els nivells del colesterol total en una magnitud discreta i clínicament irrellevant i no modifica els triglicèrids ni el perfil de colesterol LDL i HDL. Nosaltres tampoc vam observar canvis del perfil lipídic amb el tractament de l'AOS que es puguin considerar clínicament rellevants.

Són molts els estudis que suggereixen que l'AOS contribueix a causar hipertensió arterial²³⁶, la qual es considera relacionada amb una hiperactivitat simpàtica, fonamentalment en resposta a la hipòxia nocturna¹⁸⁷. Pel que fa als efectes del tractament de l'AOS, diversos metanàlisis coincideixen en que la CPAP provoca una reducció modesta de la pressió arterial, de l'ordre de 1 o 2 mmHg²³⁷⁻²³⁹. Les xifres de pressió arterial dels nostres pacients van experimentar una davallada dins d'aquest rang que no va ser estadísticament significativa, però cal dir que

l'estudi, que no havia estat dissenyat per a estudiar primàriament els efectes de la CPAP sobre la pressió arterial, no tenia potència estadística per a contrastar un canvi tan petit.

En contrast amb el nostre resultat, alguns estudis han descrit descensos de gran magnitud en la pressió arterial al tractar l'AOS en pacients amb DM2 o síndrome metabòlica. Dorkova et al.²⁰⁷ va estudiar l'evolució del perfil de risc cardiovascular en 32 pacients amb síndrome metabòlica i AOS (IAH de 64 [21]) sotmesos a tractament amb CPAP. En el subgrup de 15 pacients complidors del tractament (com a mínim 4h/dia) la PAS va davallar de 149 (20) mmHg a 129 (16) mmHg i la PAD de 92 (14) mmHg a 80 (8) mmHg, a les 8 setmanes de tractament. A l'estudi ja descrit de Myhill et al.²⁰⁰ (veure pag. 86) en 44 pacients amb DM2 procedents d'una cohort poblacional amb AOS de com a mínim moderada intensitat (IAH de 38 [27 a 58]), la pressió arterial també es va reduir notablement als 3 mesos de tractament amb CPAP, la PAS de 149 (23) mmHg a 140 (18) mmHg i la PAD de 80 (12) mmHg a 73 (13) mmHg.

En altres assaigs clínics en pacients amb DM2 o amb síndrome metabòlica s'han descrit efectes de la CPAP més modestos sobre la pressió arterial. Sharma et al.²¹¹ va realitzar un assaig clínic aleatoritzat i creuat dels efectes de 3 mesos de CPAP terapèutica, envers CPAP placebo, en 86 pacients amb síndrome metabòlica i AOS com a mínim moderada (IAH de 48 [20] o de 48 [17], segons la branca) que tenien xifres basals de PAS de 133 (10) mmHg o 131 (8) mmHg i de PAD de 89 (8) mmHg o 88 (8) mmHg, segons la branca. La PAS es va reduir amb la CPAP terapèutica, envers la CPAP placebo, en -4 (-6 a -1) mmHg i la PAD en -2 (-4 a -1) mmHg. Kanimozhi et al.²⁴⁰ va estudiar els efectes d'una nit de CPAP en 20 homes i dones postmenapàusiques amb síndrome metabòlica i AOS de qualsevol intensitat (IAH de 46 [36]). La PAS va davallar de 132 (16) mmHg a 127 (14) mmHg i la PAD de 86 (9) mmHg a 81 (10) mmHg. Finalment, en el ja descrit assaig clínic multicèntric controlat de Shaw et al.²⁰¹ (veure pag. 86) en 298 pacients amb DM2 i AOS de com a mínim moderada intensitat (IAH de 28 [14]) que tenien xifres basals de PAS de 132 (14) mmHg i de PAD de 77 (9) mmHg, només la PAD en el subgrup amb bona adherència al tractament (≥ 4 hores d'ús

el $\geq 70\%$ de les nits) va mostrar una major reducció en el grup tractat amb CPAP que en el grup de control (-4,4 mmHg vs -1,6 mmHg; $p = 0,02$).

Un factor que podria haver contribuït a que els nostres pacients no experimentessin canvis notables com els descrits en la pressió arterial és que estaven multimedcats amb antihipertensius. D'altra banda, vam monitoritzar la pressió arterial ambulatoria durant 24h, una mesura que permet excloure l'efecte de bata blanca²⁴¹ i que podria explicar alguna part de la diferència de resultats amb els estudis mencionats. Una característica que diferencia els estudis de Myhill et al.²⁰⁰ i Dorkova et al.²⁰⁷, que van observar més efecte hipotensor de la CPAP, dels estudis amb resultats més modestos, és que els pacients tenien basalment la pressió arterial basal més elevada i, per tant, més marge de milloria. Però el marge de milloria no sembla ser la causa del nostre diferent resultat ja que els nostres pacients tenien una pressió arterial al consultori (PAS de 143 [14] mmHg, PAD de 80 [11] mmHg) similar a la dels estudis descrits. D'altra banda, la pressió arterial ambulatoria (PAS de 138 [15] mmHg i PAD de 78 [11] mmHg en activitat, PAS de 130 [16] mmHg i PAD de 71 [11] mmHg en descans), que sempre és més baixa que al consultori, era força susceptible de milloria, considerant que es recomana mantenir xifres de PAS/PAD de 120/75 mmHg en el període d'activitat i de 105/60 mmHg en el període de descans en pacients amb factors de risc cardiovascular²⁴². Sí que podria haver contribuït al nostre resultat diferent la manca de somnolència diürna. En la nostra mostra els pacients tenien una puntuació de 7 (5 a 10) a l'escala de somnolència d'Epworth, envers 13 (3) en la submostra bona complidora de Dorkova et al.²⁰⁷, 14 (4) en la de Sharma et al.²¹¹ i 13 (3) en la de Kanimozhi et al.²⁴⁰ Diversos estudis suggereixen que la somnolència diürna és un factor predictor de la davallada de la pressió arterial al tractar l'AOS^{205,206,243-245}. Els pacients no somnolents no experimenten canvis en la pressió arterial amb la CPAP o experimenten canvis limitats als casos més complidors del tractament²⁰⁴⁻²⁰⁶. No obstant, cal remarcar que la somnolència diürna en la nostra mostra no era molt diferent de la dels pacients de l'estudi de Myhill et al.²⁰⁰ que, malgrat una puntuació de 9 (5 a 12) a l'escala de somnolència d'Epworth i una AOS de gravetat similar a la dels nostres pacients, van experimentar una gran davallada de la pressió arterial amb la CPAP. Per altra

banda, la somnolència d'aquests pacients era similar a la dels pacients de l'estudi de Shaw et al.²⁰¹, que van experimentar pocs canvis en la pressió arterial amb la CPAP partint d'una similar puntuació de 10 (5) a l'escala de somnolència d'Epworth, però d'una AOS força menys greu. Per Robinson et al.²⁰⁵, el diferent comportament dels pacients somnolents en relació a la pressió arterial podria ser degut a que, a igual severitat de l'AOS, tendrien a patir més fragmentació del son, doncs hi ha molta variació interindividual en la magnitud amb que els pacients amb AOS experimenten despertars corticals en resposta a les apnees²⁴⁶. No obstant, els resultats d'estudis en un model caní d'oclusió de la via aèria superior suggereixen que la HI té un paper més rellevant que la fragmentació del son en la gènesi d'hipertensió arterial en relació a l'AOS^{186,247}. Tret dels estudis de Myhil et al.²⁰⁰ i Kanimozhi et al.²⁴⁰, que no van publicar els seus valors de polsioximetria, i el de Shaw et al.²⁰¹, que va informar del temps amb SaO₂ < 90% en minuts i no en percentatge (el que no permet una comparativa), els pacients de la resta d'estudis mencionats tenien una hipòxia nocturna més greu que la dels nostres pacients. Els pacients de l'estudi de Dorkova et al.²⁰⁷ tenien una mitjana de SaO₂ de 90 (4,9) %, enfront la nostra de 92,3 (90,1 a 93,2) % i els de l'estudi de Sharma et al.²¹¹ un temps amb SaO₂ < 90 % de 28,7 (23,5) % o 29,7 (24,6) %, segons la branca, enfront el nostre de 14 (6,4 a 28,6) %. Per tot el que s'ha exposat, el nostre resultat no permet descartar que en pacients amb DM2 menys medicats, més somnolents, i/o amb més hipòxia nocturna que els nostres, el tractament de l'AOS amb CPAP pugui tenir un notable efecte de davallada de la pressió arterial que nosaltres no vam observar.

Finalment, mereixen menció alguns resultats col·laterals respecte a l'evolució dels símptomes dels nostres pacients. La somnolència diürna va millorar poc al tractar l'AOS, com era d'esperar ja que els nostres pacients, amb un rang interquartílic de puntuació a l'escala de somnolència d'Epworth dins la normalitat, estaven molt propers a l'efecte sòl. No obstant, malgrat una AOS poc simptomàtica, van experimentar una notable milloria de la qualitat del son, a més d'alguna milloria en la qualitat de vida.

A les 14 setmanes de l'inici de la intervenció, el percentatge de pacients amb mala qualitat del son s'havia reduït en un 50%, i la mediana de la puntuació al *Global Pittsburgh Sleep Quality Index* havia davallat 2 punts. Aquest resultat suggereix que part de l'excés d'alteració de la qualitat del son descrit en els pacients amb DM2^{169,172} pot ser degut a una AOS no diagnosticada susceptible de tractament.

Els nostres pacients van experimentar també una milloria en 10 punts en la dimensió de dolor corporal del test SF36 de qualitat de vida. Aquest canvi supera la mínima diferència clínicament important²⁴⁸. L'evolució dels nostres pacients està en consonància amb les conclusions d'un metanàlisi per Jing et al.²⁴⁹ relatives a que la CPAP no millora la qualitat de vida general, mesurada amb instruments com el *Nottingham Health Profile* o el *Sleep Apnoea Quality of Life Index*, però sí millora dimensions individuals del SF36 com la funció física, el dolor corporal i la vitalitat. Nosaltres vam observar aquesta milloria en el dolor corporal però no en la vitalitat. La vitalitat és la única dimensió del SF36 que s'associa negativament a la somnolència diürna en pacients amb AOS²⁵⁰ i, probablement per aquest motiu, no va millorar en els nostres pacients majoritàriament no somnolents. Pel que fa a la funció física, vam observar una milloria en la mostra global però no en el subgrup bon complidor del tractament per a la qual no hi tenim explicació.

3. Limitacions de l'estudi

La primera fase d'estudi transversal d'aquesta investigació té les virtuts de ser el primer estudi de la prevalença d'HI en pacients estables amb DM2 mal controlada i d'haver realitzat un anàlisi multivariant molt acurat de la potencial associació entre la HI significativa i el pitjor control glucèmic, incloent l'ajustament per obesitat general i abdominal. No obstant, té algunes limitacions que cal tenir en consideració:

1. Pel fet de ser un estudi transversal no permet fer inferències sobre una possible relació de causalitat entre la HI i el mal control glucèmic o sobre la direcció de la mateixa.
2. L'estudi es va realitzar en un àmbit hospitalari on s'hi apleguen normalment pacients més complexos. Per aquest motiu, la prevalença d'AOS no es pot extrapolar a la població general de pacients amb DM2 mal controlada.
3. No es va fer una prova de caràcter diagnòstic a tota la mostra, el que hauria proporcionat una estimació més acurada de la prevalença d'AOS. Tant la HI com la fragmentació del son s'han relacionat amb alteració del metabolisme de la glucosa, però aquest estudi es va voler centrar en la HI. Per això, la selecció dels pacients es va fer amb una polsioximetria nocturna. La polsioximetria nocturna falla en detectar algunes formes menors d'AOS sense HI significativa. Un IDH ≥ 15 ha mostrat tenir una sensibilitat del 70% per a detectar un IAH ≥ 15 i del 95% per a detectar un IAH ≥ 30 ¹²⁸. Per tant, la prevalença d'AOS moderada o greu hauria estat infraestimada principalment a costa de formes moderades de la malaltia.
4. L'estudi no va incloure una polisomnografia. El diagnòstic d'AOS es va realitzar amb una poligrafia respiratòria, que tenia l'objectiu de confirmar que la HI era secundària a AOS i no a un altre trastorn respiratori com l'apnea central. La fragmentació del son, conseqüència de l'AOS, també s'ha relacionat amb alteració del metabolisme de la glucosa, i per tant, una polisomnografia hauria aportat dades objectives de la qualitat del son que potser haurien ajudat a discernir millor si l'associació entre HI i pitjor control glucèmic estava relacionada amb la hipòxia directament o indirectament a conseqüència de la fragmentació del son.

La segona fase o estudi d'intervenció del treball té fortaleces de disseny, com haver introduït un període de tempteig o haver previst un seguiment llarg, i d'execució per haver assolit una bona adherència a la CPAP, però té també algunes limitacions que es detallen a continuació:

1. L'estudi no va ser aleatoritzat i controlat amb un grup no tractat amb CPAP. Per raons ètiques vam descartar aquest disseny perquè volíem fer un seguiment molt llarg. Aquesta limitació no afecta la interpretació del resultat principal de l'estudi ja que no es van observar efectes del tractament amb CPAP sobre el control glucèmic.
2. El reclutament dels potencials candidats es va fer per cribratge actiu de l'AOS a la Unitat d'Endocrinologia i no entre pacients amb DM2 mal controlada que consultessin espontàniament a la Unitat del Son. Aquest fet va contribuir a seleccionar pacients amb AOS sense somnolència diürna que, com s'ha dit, potser tenen una diferent susceptibilitat a determinats efectes de la CPAP. Per tant, els resultats d'aquest estudi no es poden extrapolar a pacients amb AOS simptomàtica. És conegut el benefici de tractar l'AOS en pacients amb somnolència diürna¹⁵. Tenint en consideració que aquests pacients és més probable que consultin pels seus símptomes, el que realment aporta una investigació com la nostra és aclarir si té algun benefici el cribratge actiu de l'AOS en els pacients amb DM2 mal controlada que es visiten habitualment en una unitat d'Endocrinologia i que tenen molta probabilitat de tenir una AOS no diagnosticada.
3. No es va fer una prova diagnòstica a tota la mostra. Per tant, alguns controls sense HI podrien tenir una AOS, probablement lleu o moderada. Aquesta limitació, que no afecta els resultats del grup tractat amb CPAP, no hauria modificat les conclusions de l'estudi.

CONCLUSIONS

De l'estudi de la prevalença d'HI significativa secundària a AOS en pacients estables amb DM2 mal controlada i de la seva associació amb el control glucèmic en podem extraure les següents conclusions:

1. L' AOS és molt prevalent en pacients amb DM2 mal controlada de la consulta ambulatoria d'Endocrinologia i és majoritàriament asimptomàtica, pel que la seva detecció requereix de tests de cribatge com la polsioximetria nocturna emprada en el present estudi.
2. En aquests pacients, la HI, secundària a AOS, s'associa a un pitjor control glucèmic amb independència de múltiples factors potencialment confusors, entre els quals s'inclou la obesitat general i abdominal. La naturalesa transversal d'aquest estudi no permet fer inferències sobre el motiu d'aquesta associació.

De l'estudi dels efectes del tractament de l'AOS sobre el control glucèmic en pacients estables d'una consulta ambulatoria d'Endocrinologia amb DM2 mal controlada en podem extraure la següent conclusió:

1. El tractament amb CPAP no millora el control glucèmic ni a curt (14 setmanes) ni a llarg (56 setmanes) termini en aquests pacients, ni s'associa a una evolució diferent de la dels pacients amb diabetis de les mateixes característiques que no tenen hipòxia nocturna significativa. El disseny de l'estudi no permet discernir si aquest resultat es per una manca d'efecte de la CPAP sobre el control glucèmic o la CPAP té un efecte estabilitzador del mateix. D'altra banda, les característiques esbiaixades de la nostra mostra no permeten descartar que el tractament de l'AOS pugui tenir un efecte diferent en subjectes en una fase menys evolucionada de la DM2 i/o amb una AOS més greu, associada a més hipòxia nocturna i/o a més somnolència diürna.

Finalment, es poden extreure dues conclusions relatives a objectius secundaris del treball:

1. Els pacients amb DM2 mal controlada tenen una freqüència de mala qualitat del son superior a l'esperada en la població general. La mala

qualitat del son en aquests pacients sovint coexisteix amb una HI secundària a AOS i millora amb el seu tractament.

2. En els pacients amb DM2 mal controlada i HI secundària a AOS el tractament amb CPAP millora el dolor corporal però no altres dimensions de la qualitat de vida mesurades pel SF36.

BIBLIOGRAFIA

1. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:352-5.
2. Lopez-Bastida J, Boronat M, Moreno JO, Schurer W. Costs, outcomes and challenges for diabetes care in Spain. *Glob Health*. 2013;9:17.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2013. *Diabetes Care*. 2012; 36 Suppl 1:S11-66.
4. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). *BMJ*. 1998;316:823-8.
5. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
6. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001;103:2668-73.
7. Franch Nadal J, Artola Menéndez S, Diez Espino J, Mata Cases M, en representación de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud. Evolución de los indicadores de calidad asistencial al diabético tipo 2 en atención primaria (1996–2007). Programa de mejora continua de calidad de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:600-7.
8. Coppel KJ, Kataoka M, Williams SM, Chisholm AW, Vorgers SM, Mann JI. Nutritional intervention in patients with type 2 diabetes who are hyperglycaemic despite optimised drug treatment--Lifestyle Over and Above Drugs in Diabetes (LOADD) study: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c3337.
9. Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti ATN, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA J Am Med Assoc*. 2011;305:1790-9.
10. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*. 2000;23:934-42.
11. Ohkuma T, Fujii H, Iwase M, Kikuchi Y, Ogata S, Idewaki Y, et al. Impact of sleep duration on obesity and the glycemic level in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetes Care*. 2013;36:611-7.

12. Knutson KL, Van Cauter E, Zee P, Liu K, Lauderdale DS. Cross-sectional associations between measures of sleep and markers of glucose metabolism among subjects with and without diabetes: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Sleep Study. *Diabetes Care*. 2011;34:1171-6.
13. 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.
14. Pillai A, Warren G, Gunathilake W, Idris I. Effects of sleep apnea severity on glycemic control in patients with type 2 diabetes prior to continuous positive airway pressure treatment. *Diabetes Technol The*. 2011;13:945-9.
15. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1:CD001106.
16. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163:685-9.
17. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax*. 2006;61:945-50.
18. Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, Gordon N, Philis-Tsimikas A, Casal E. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pr*. 2007;13:355-62.
19. Heffner JE, Rozenfeld Y, Kai M, Stephens EA, Brown LK. Prevalence of diagnosed sleep apnea among patients with type 2 diabetes in primary care. *Chest*. 2012;141:1414-21.
20. Nieto FJ, Peppard PE, Young TB. Sleep disordered breathing and metabolic syndrome. *WMJ*. 2009;108:263-5.
21. Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, Ohira T, Imano H, et al. Nocturnal intermittent hypoxia and metabolic syndrome; the effect of being overweight: the CIRCUS study. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17:369-77.
22. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5.

23. Fernández-Bergés D et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:241-8.
24. Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep*. 2007;3:467-72.
25. Bonsignore MR, Borel A-L, Machan E, Grunstein R. Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev*. 2013;22:353-64.
26. 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.
27. 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.
28. Tamura A, Kawano Y, Watanabe T, Kadota J. Relationship between the severity of obstructive sleep apnea and impaired glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Med*. 2008;102:1412-6.
29. Drager LF, Jun J, Polotsky VY. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: implications for atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17:161-5.
30. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax*. 1998;53 Suppl 3:S25-8.
31. Drager LF, Queiroz EL, Lopes HF, Genta PR, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea is highly prevalent and correlates with impaired glycemic control in consecutive patients with the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr*. 2009;4:89-95.
32. 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.
33. Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel 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.
34. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:235-40.
35. Pallayova M, Steele KE, Magnuson TH, Schweitzer MA, Hill NR, Bevans-Fonti S, et al. Sleep apnea predicts distinct alterations in glucose homeostasis and biomarkers in obese adults with normal and impaired glucose metabolism. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:83.

36. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Oukel H, Urban T, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2003;22:156-60.
37. Mahmood K, Akhter N, Eldeirawi K, Önal 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.
38. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1017-9.
39. 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.
40. Lam DC, Lui MM, Lam JC, Ong LH, Lam KS, Ip MS. Prevalence and recognition of obstructive sleep apnea in chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Chest*. 2010;138:1101-7.
41. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. *Am J Epidemiol*. 2004;160:521-30.
42. Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, Ohira T, Imano H, et al; CIRCS Investigators. Nocturnal intermittent hypoxia and metabolic syndrome; the effect of being overweight: the CIRCS study. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17:369-77.
43. Al-Delaimy WK, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am J Epidemiol*. 2002;155:387-93.
44. Marshall NS, Wong KKH, Phillips CL, Liu PY, Knuiaman 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.
45. Botros N, MD, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Klar Yaggi H. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med*. 2009;122:1122-7.
46. Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, Ohira T, Imano H, et al.; CIRCS Investigators. Nocturnal intermittent hypoxia and the development of type 2 diabetes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Diabetologia*. 2010;53:481-8.
47. Chaput J-P, Després J-P, Bouchard C, Tremblay A. Association of sleep duration with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 2007;50:2298-304.

48. Jennings JR, Muldoon MF, Hall M, Buysse DJ, Manuck SB. Self-reported sleep quality is associated with the metabolic syndrome. *Sleep*. 2007;30:219-23.
49. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:414-20.
50. Jun J, Polotsky VY. Sleep disordered breathing and metabolic effects: evidence from animal models. *Sleep Med Clin*. 2007;2:263-77.
51. Humpeler E, Skrabal F, Bartsch G. Influence of exposure to moderate altitude on the plasma concentration of cortisol, aldosterone, renin, testosterone, and gonadotropins. *Eur J Appl Physiol*. 1980;45(2-3):167-76.
52. 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.
53. Polotsky VY, Li J, Punjabi NM, Rubin AE, Smith PL, Schwartz AR, O'Donnell CP. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *J Physiol*. 2003;552:253-64.
54. Liyori 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.
55. 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.
56. Louis M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol*. 2009;106:1538-44.
57. Li J, Thorne LN, Punjabi NM, Sun C-K, Schwartz AR, Smith PL, et al. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ Res*. 2005;97:698-706.
58. Li J, Savransky V, Nanayakkara A, Smith PL, O'Donnell CP, Polotsky VY. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol (1985)*. 2007;102:557-63.
59. Ceddia RB, Koistinen HA, Zierath JR, Sweeney G. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J*. 2002;16:1163-76.
60. Myers MG, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21:643-51.

61. Li J, Thorne LN, Punjabi NM, Sun CK, Schwartz AR, Smith PL, et al. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ Res*. 2005;97:698-706.
62. Xu J, Long YS, Gozal D, Epstein PN. Beta-cell death and proliferation after intermittent hypoxia: role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2009;46:783-90.
63. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003;26:2442-50.
64. Magalang UJ, Cruff JP, Rajappan R, Hunter MG, Patel T, Marsh CB, et al. Intermittent hypoxia suppresses adiponectin secretion by adipocytes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117:129-34.
65. Zhang XF, Wang YH, Li Q, Zhang XL, Shen JC, Li C, et al. Changes in genioglossus and their association with serum adiponectin levels in rats subjected to chronic intermittent hypoxia. *Chin Med J Engl*. 2010;123:2249-53.
66. Drager LF, Jun JC, Polotsky VY. Metabolic consequences of intermittent hypoxia: relevance to obstructive sleep apnea. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:843-51.
67. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999;354:1435-9.
68. Nedeltcheva AV, Kessler L, Imperial J, Penev PD. Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3242-50.
69. Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, Wang W, Simonson DC, Adler GK. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes*. 2010;59:2126-33.
70. Barf RP, Meerlo P, Scheurink AJW. Chronic sleep disturbance impairs glucose homeostasis in rats. *Int J Endocrinol*. 2010; 2010: 819414.
71. Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, Biermasz NR, Lammers GJ, van Kralingen K, et al. Partial sleep restriction decreases insulin sensitivity in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:1573-7.
72. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:1044-9.
73. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest*. 2010;137:95-101.

74. Smurra M, Philip P, Taillard J, Guilleminault C, Bioulac B, Gin H. CPAP treatment does not affect glucose-insulin metabolism in sleep apneic patients. *Sleep Med.* 2001;2:207-13.
75. 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.
76. Lindberg E, Berne C, Elmasry A, Hedner J, Janson C. CPAP treatment of a population-based sample—what are the benefits and the treatment compliance? *Sleep Med.* 2006;7:553-60.
77. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JPH, Calverley PMA. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J.* 2007;29:720-7.
78. Barcelo A, Barbé F, de la Peña M, Martinez P, Soriano JB, Piérola J, et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax.* 2008;63:946-50.
79. Steiropoulos P, Papanas N, Nena E, Tsara V, Fiteli C, Tzouveleakis A, et al. Markers of glycemic control and insulin resistance in non-diabetic patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome: does adherence to CPAP treatment improve glycemic control? *Sleep Med.* 2009;10:887-91.
80. Comondore VR, Cheema R, Fox J, Butt A, John Mancini GB, Fleetham JA, et al. The impact of CPAP on cardiovascular biomarkers in minimally symptomatic patients with obstructive sleep apnea: a pilot feasibility randomized crossover trial. *Lung.* 2009;187:17-22.
81. Nguyen HT, Arcury TA, Grzywacz JG, Saldana SJ, Ip EH, Kirk JK, et al. The association of mental conditions with blood glucose levels in older adults with diabetes. *Aging Ment Health.* 2012;16:950-7.
82. Harsch IA, Schahin SP, Brückner H, Radespiel-Tröger M, Fuchs FS, Hahn EG, et al. the effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration.* 2004;71:252-9.
83. Hassaballa HA, Tulaimat A, James J, Herdegen JJ, Mokhlesi B. The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2005;9:176-80.
84. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med.* 2005;165:447-52.

85. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax*. 2007;62:969-74.
86. Pallayova M, Donic V, Tomori Z. Beneficial effects of severe sleep apnea therapy on nocturnal glucose control in persons with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pr*. 2008;81:e8-11.
87. Dawson A, Abel SL, Loving RT, Dailey G, Shadan FF, Cronin JW, Kripke DF, Kline LE. CPAP Therapy of obstructive sleep apnea in type 2 diabetics improves glycemic control during sleep. *J Clin Sleep Med*. 2008;4:538-42.
88. Herman WH. Do race and ethnicity impact hemoglobin A1c independent of glycemia? *J Diabetes Sci Technol*. 2009 Jul;3:656-60.
89. Hinzmann R, Schlaeger C, Tran CT. What do we need beyond hemoglobin A1c to get the complete picture of glycemia in people with diabetes? *Int J Med Sci*. 2012;9:665-81.
90. Lloberes P, Ballester E, Montserrat JM, Botifoll E, Ramirez A, Reolid A, et al. Comparison of manual and automatic CPAP titration in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1755-8.
91. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev*. 2010;23:247-69.
92. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106:3143-421.
93. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
94. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28:499-521.
95. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:143-56.
96. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-70.

97. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52:69-77.
98. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28:193-213.
99. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validación de la versión española del test de somnolencia Epworth en pacientes con síndrome de apnea de sueño. *Arch Bronconeumol.* 1999;35:422-7.
100. Johns M, Hocking B. Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. *Sleep.* 1997;20:844-9.
101. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:1381-95.
102. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care.* 1993;31:247-63.
103. Kilpatrick ES. Glycated haemoglobin in the year 2000. *J Clin Pathol.* 2000;53:335-9.
104. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care.* 1995;18:440-7.
105. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2402-10.
106. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;294:E15-26.
107. Rosmond R, Dallman MF, Björntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1853-9.
108. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology.* 1994;19:313-33.
109. Adam EK, Kumari M. Assessing salivary cortisol in large-scale, epidemiological research. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34:1423-1436.

110. Belaya ZE, Iljin AV, Melnichenko GA, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, Dzeranova LK, et al. Diagnostic performance of late-night salivary cortisol measured by automated electrochemiluminescence immunoassay in obese and overweight patients referred to exclude Cushing's syndrome. *Endocrine*. 2012;41:494-500.
111. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med*. 1984;311:89-93.
112. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension*. 2005;45:198-202.
113. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002;106:1777-82.
114. Marshall SM. Screening for microalbuminuria: which measurement? *Diabet Med*. 1991;8:706-11.
115. Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea, Sociedad Europea de Cardiología, Mancía G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, et al. Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:968.e1-94.
116. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
117. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51:408-16.
118. Ratner RE, Rosenstock J, Boka G, DRI6012 Study Investigators. Dose-dependent effects of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med*. 2010;27:1024-32.
119. Phillips P, Karrasch J, Scott R, Wilson D, Moses R. Acarbose improves glycemic control in overweight type 2 diabetic patients insufficiently treated with metformin. *Diabetes Care*. 2003;26:269-73.

120. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19:2271-7.
121. Lloberes P, Lozano L, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Ríos J, et al. Obstructive sleep apnoea and 24-h blood pressure in patients with resistant hypertension. *J Sleep Res*. 2010;19:597-602.
122. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LKG, Amaro ACS, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58:811-7.
123. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J*. 2003;21:241-7.
124. Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Soler-Cataluña J-J, Martínez TG, Bernácer-Alpera B, Román-Sánchez P. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J*. 2007;29:951-7.
125. Dernaika TA, Kinasewitz GT, Tawk MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:103-7.
126. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens*. 2010;28:2161-8.
127. Schober A-K, Neurath MF, Harsch IA. Prevalence of sleep apnoea in diabetic patients. *Clin Respir J*. 2011;5:165-72.
128. Chung F, Liao P, Elsaid H, Islam S, Shapiro CM, Sun Y. Oxygen desaturation index from nocturnal oximetry: a sensitive and specific tool to detect sleep-disordered breathing in surgical patients. *Anesth Analg*. 2012;114:993-1000.
129. Erman MK, Stewart D, Einhorn D, Gordon N, Casal E. Validation of the ApneaLink for the screening of sleep apnea: a novel and simple single-channel recording device. *J Clin Sleep Med*. 2007;3:387-92.
130. Pataka A, Daskalopoulou E, Kalamaras G, Fekete Passa K, Argyropoulou P. Evaluation of five different questionnaires for assessing sleep apnea syndrome in a sleep clinic. *Sleep Med*. 2014;15:776-81.
131. Bjorvatn B, Lehmann S, Gulati S, Aurlien H, Pallesen S, Saxvig IW. Prevalence of excessive sleepiness is higher whereas insomnia is lower with greater severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2015; 19:1387-93.

132. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-5.
133. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, Iber C, James GD, Lebowitz M, et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:502-7.
134. Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti KGMM, Zimmet PZ, International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81:2-12.
135. Papanas N, Steiropoulos P, Nena E, Tzouveleakis A, Maltezos E, Trakada G, Bouros D. HbA1c is associated with severity of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in nondiabetic men. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:751-6.
136. 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.
137. Gasa M, Salord N, Fortuna AM, Mayos M, Vilarrasa N, Dorca J, et al. Obstructive sleep apnoea and metabolic impairment in severe obesity. *Eur Respir J.* 2011;38:1089-97.
138. Chen X, Wang R, Zee P, Lutsey PL, Javaheri S, Alcántara C, et al. Racial/ethnic differences in sleep disturbances: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep.* 2015;38:877-88.
139. Lee RWW, Vasudavan S, Hui DS, Prvan T, Petocz P, Darendeliler MA, et al. Differences in craniofacial structures and obesity in Caucasian and Chinese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2010;33:1075-80.
140. Muraja-Murro A, Nurkkala J, Tiihonen P, Hukkanen T, Tuomilehto H, Kokkarinen J, et al. Total duration of apnea and hypopnea events and average desaturation show significant variation in patients with a similar apnea-hypopnea index. *J Med Eng Technol.* 2012;36:393-8.
141. Elmasry A, Lindberg E, Berne C, Janson C, Gislason T, Awad Tageldin M, et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med.* 2001;249:153-61.
142. Leong WB, Banerjee D, Nolen M, Adab P, Thomas GN, Taheri S. Hypoxemia and glycemic control in type 2 diabetes mellitus with extreme obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E1650-4.

143. Baud MO, Magistretti PJ, Petit JM. Sustained sleep fragmentation affects brain temperature, food intake and glucose tolerance in mice. *J Sleep Res.* 22:3-12.
144. Ota H, Tamaki S, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Morioka T, et al. Attenuation of glucose-induced insulin secretion by intermittent hypoxia via down-regulation of CD38. *Life Sci.* 2012;90:206-11.
145. Aurora RN, Punjabi NM. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional association. *Lancet Respir Med.* 2013;1:329-38.
146. Sampol G, Lecube A. Type 2 diabetes and the lung: a bidirectional relationship. *Endocrinol Nutr.* 2012;59:95-7.
147. Borel AL, Benhamou PY, Baguet JP, Halimi S, Levy P, Mallion JM, et al. High prevalence of obstructive sleep apnoea syndrome in a Type 1 diabetic adult population: a pilot study. *Diabet Med.* 2010;27:1328-9.
148. van Dijk M, Donga E, van Dijk JG, Lammers GJ, van Kralingen KW, Dekkers OM, et al. Disturbed subjective sleep characteristics in adult patients with long-standing type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2011;54:1967-76.
149. Dematteis M, Pépin JL, Jeanmart M, Deschaux C, Labarre-Vila A, Lévy P. Charcot-Marie-Tooth disease and sleep apnoea syndrome: a family study. *Lancet.* 2001;357:267-72.
150. Dzierwas R, Waldmann N, Böntert M, Hor H, Müller T, Okegwo A, et al. Increased prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: a case control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:829-31.
151. Ficker JH, Dertinger SH, Siegfried W, König HJ, Pentz M, Sailer D, et al. Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: the role of cardiovascular autonomic neuropathy. *Eur Respir J.* 1998;11:14-9.
152. Bottini P, Dottorini ML, Cristina Cordoni M, Casucci G, Tantucci C. Sleep-disordered breathing in nonobese diabetic subjects with autonomic neuropathy. *Eur Respir J.* 2003;22:654-60.
153. Resnick H, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, et al. Diabetes and sleep disturbances. *Diabetes Care.* 2003;26:702-9.
154. 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.
155. Lecube A, Sampol G, Lloberes P, Romero O, Mesa J, Hernández C, et al. Diabetes is an independent risk factor for severe nocturnal hypoxemia in obese patients. A case-control study. *PloS One.* 2009;4:e4692.

156. Ali MK, McKeever Bullard K, Imperatore G, Barker L, Gregg EW, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Characteristics associated with poor glycemic control among adults with self-reported diagnosed diabetes--National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2007-2010. *MMWR Suppl.* 2012;61:32-7.
157. Berkowitz SA, Meigs JB, Wexler DJ. Age at type 2 diabetes onset and glycaemic control: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2010. *Diabetologia.* 2013;56:2593-600.
158. Benoit SR, Fleming R, Philis-Tsimikas A, Ji M. Predictors of glycemic control among patients with Type 2 diabetes: a longitudinal study. *BMC Public Health.* 2005;5:36.
159. Aronson R, Orzech N, Ye C, Goldenberg R, Brown V. Specialist-led diabetes registries and predictors of poor glycemic control in type 2 diabetes: Insights into the functionally refractory patient from the LMC Diabetes Registry database. *J Diabetes.* 2015;8:76-85.
160. Juarez DT, Sentell T, Tokumaru S, Goo R, Davis JW, Mau MM. Factors associated with poor glycemic control or wide glycemic variability among diabetes patients in Hawaii, 2006-2009. *Prev Chronic Dis.* 2012;9:120065.
161. Ribaric G, Buchwald JN, McGlennon TW. Diabetes and weight in comparative studies of bariatric surgery vs conventional medical therapy: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2014;24:437-55.
162. Cook CB, Lyles RH, El-Kebbi I, Ziemer DC, Gallina DL, Dunbar VG, et al. The potentially poor response to outpatient diabetes care in urban African-Americans. *Diabetes Care.* 2001;24:209-15.
163. Nichols GA, Hillier TA, Javor K, Brown JB. Predictors of glycemic control in insulin-using adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:273-7.
164. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:837-53.
165. Borel A-L, Monneret D, Tamisier R, Baguet J-P, Faure P, Levy P, et al. The severity of nocturnal hypoxia but not abdominal adiposity is associated with insulin resistance in non-obese men with sleep apnea. *PloS One.* 2013;8:e71000.
166. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol (1985).* 2010;108:206-11.
167. Bradley TD, Martinez D, Rutherford R, Lue F, Grossman RF, Moldofsky H, et al. Physiological determinants of nocturnal arterial oxygenation in patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985).* 1985;59:1364-8.

168. Peppard PE, Ward NR, Morrell MJ. The impact of obesity on oxygen desaturation during sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:788-93.
169. Knutson KL, Ryden AM, Mande BA, Van Cauter E. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006;166:1768-74.
170. Tsai Y-W, Kann N-H, Tung T-H, Chao Y-J, Lin C-J, Chang K-C, et al. Impact of subjective sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Fam Pract.* 2012;29:30-5.
171. Keskin A, Ünalacak M, Bilge U, Yildiz P, Güler S, Selçuk EB, et al. Effects of Sleep disorders on hemoglobin A1c levels in type 2 diabetic patients. *Chin Med J (Engl).* 2015;128):3292-7.
172. Luyster FS, Dunbar-Jacob J. Sleep quality and quality of life in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2011;37:347-55.
173. Rahe C, Czira ME, Teismann H, Berger K. Associations between poor sleep quality and different measures of obesity. *Sleep Med.* 2015;16:122-8.
174. Collins MM, Corcoran P, Perry IJ. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabet Med.* 2009;26:153-61.
175. Khuwaja AK, Lalani S, Dhanani R, Azam IS, Rafique G, White F. Anxiety and depression among outpatients with type 2 diabetes: A multi-centre study of prevalence and associated factors. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:72.
176. Hinz A, Brähler E. Normative values for the hospital anxiety and depression scale (HADS) in the general German population. *J Psychosom Res.* 2011;71:74-8.
177. Gois C, Dias VV, Raposo JF, do Carmo I, Barbosa A. Vulnerability to stress, anxiety and depressive symptoms and metabolic control in type 2 diabetes. *BMC Res Notes.* 2012;5:271.
178. 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.
179. Roche F, Sforza E, Pichot V, Maudoux D, Garcin A, Celle S, et al. Obstructive sleep apnoea/hypopnea influences high-density lipoprotein cholesterol in the elderly. *Sleep Med.* 2009 Sep;10:882-6.
180. Trzepizur W, Le Vaillant M, Meslier N, Pigeanne T, Masson P, Humeau MP, et al. Independent association between nocturnal intermittent hypoxemia and metabolic dyslipidemia. *Chest.* 2013;143:1584-9.

181. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and Associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2014; 27:1069-78.
182. Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med*. 1994;120:382-8.
183. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342:1378-84.
184. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA*. 2000;283:1829-36.
185. Weiss JW, Liu MDY, Huang J. Physiological basis for a causal relationship of obstructive sleep apnoea to hypertension. *Exp Physiol*. 2007;92:21-6.
186. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest*. 1997;99:106-9.
187. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;97:943-5.
188. Lesske J, Fletcher EC, Bao G, Unger T. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia--influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *J Hypertens*. 1997;15:1593-603.
189. Ge X, Han F, Huang Y, Zhang Y, Yang T, Bai C, et al. Is obstructive sleep apnea associated with cardiovascular and all-cause mortality? *PloS One*. 2013;8:e69432.
190. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CFP, Greenberg H, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep*. 2007;30:711-9.
191. 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.
192. Steiropoulos P, Tsara V, Nena E, Fiteli C, Kataropoulou M, Froudarakis M, et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*. 2007;132:843-51.
193. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. 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.
194. Craig SE, Kohler M, Nicoll D, Bratton DJ, Nunn A, Davies R, et al. Continuous positive airway pressure improves sleepiness but not calculated vascular risk in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: the MOSAIC randomised controlled trial. *Thorax.* 2012;67:1090-6.
 195. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:173-8.
 196. Pépin JL, Krieger J, Rodenstein D, Cornette A, Sforza E, Delguste P, et al. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1124-9.
 197. Hui DS, Choy DK, Li TS, Ko FW, Wong KK, Chan JK, et al. Determinants of continuous positive airway pressure compliance in a group of Chinese patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2001;120:170-6.
 198. Sampol G, Rodés G, Romero O, Jurado MJ, Lloberes P. Adherence to nCPAP in patients with coronary disease and sleep apnea without sleepiness. *Respir Med.* 2007;101:461-6.
 199. 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.
 200. Myhill PC, Davis WA, Peters KE, Chubb SAP, Hillman D, Davis TME. Effect of continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4212-8.
 201. 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 (en prensa).
 202. Martínez-Cerón E, Barquiel B, Bezos A-M, Casitas R, Galera R, García-Benito C, et al. Effect of CPAP on glycemic control in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 (en prensa).
 203. Wang Q, Zhang C, Jia P, Zhang J, Feng L, Wei S, et al. The association between the phenotype of excessive daytime sleepiness and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Int J Med Sci.* 2014;11:713-20.

204. Barbé F, Mayoralas LR, Duran J, Masa JF, Maimó A, Montserrat JM, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:1015-23.
205. Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJO, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J.* 2006;27:1229-35.
206. Robinson GV, Langford BA, Smith DM, Stradling JR. Predictors of blood pressure fall with continuous positive airway pressure (CPAP) treatment of obstructive sleep apnoea (OSA). *Thorax.* 2008;63:855-9.
207. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest.* 2008;134:686-92.
208. Lam JCM, Lam B, Yao TJ, Lai AYK, Ooi CG, Tam S, et al. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2010;35:138-45.
209. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR, Liu PY. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Thorax.* 2012;67:1081-9.
210. Weinstock TG, Wang X, Rueschman M, Ismail-Beigi F, Aylor J, Babineau DC, et al. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea. *Sleep.* 2012;35:617-25B.
211. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadiravan T, Lakshmy R, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2011;365:2277-86.
212. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014;370:2265-75.
213. Pamidi S, Wroblewski K, Stepien M, Sharif-Sidi K, Kilkus J, Whitmore H, et al. Eight hours of nightly CPAP treatment of obstructive sleep apnea improves glucose metabolism in prediabetes: A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192:96-105.
214. Salord N, Fortuna AM, Monasterio C, Gasa M, Pérez A, Bonsignore MR, et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure on glucose tolerance in obese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2016;39:35-41.

215. Franke, RH, Kaul, JD. The Hawthorne experiments: first statistical interpretation. *Am Sociol Rev.* 1978;43:623-43.
216. Guest JF, Panca M, Sladkevicius E, Taheri S, Stradling J. Clinical outcomes and cost-effectiveness of continuous positive airway pressure to manage obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes in the U.K. *Diabetes Care.* 2014;37:1263-71.
217. Buckley TM, Schatzberg AF. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3106-14.
218. Späth-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, Born J. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry.* 1991;29:575-84.
219. Lanfranco F, Motta G, Minetto MA, Baldi M, Balbo M, Ghigo E, et al. Neuroendocrine alterations in obese patients with sleep apnea syndrome. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:474518.
220. Tomfohr LM, Edwards KM, Dimsdale JE. Is obstructive sleep apnea associated with cortisol levels? A systematic review of the research evidence. *Sleep Med Rev.* 2012;16:243-9.
221. Schmoller A, Eberhardt F, Jauch-Chara K, Schweiger U, Zabel P, Peters A, et al. Continuous positive airway pressure therapy decreases evening cortisol concentrations in patients with severe obstructive sleep apnea. *Metabolism.* 2009;58:848-53.
222. Raff H, Ettema SL, Eastwood DC, Woodson BT. Salivary cortisol in obstructive sleep apnea: the effect of CPAP. *Endocrine.* 2011;40:137-9.
223. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation.* 1999;100:706-12.
224. Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2000;118:580-6.
225. Börgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, Keskin F, Bartels NK, Buechner N, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J.* 2006;27:121-7.
226. Oktay B, Akbal E, Firat H, Ardiç S, Kizilgun M. CPAP treatment in the coexistence of obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome, results of one year follow up. *Acta Clin Belg.* 2009;64:329-34.

227. Mota PC, Drummond M, Winck JC, Santos AC, Almeida J, Marques JA. APAP impact on metabolic syndrome in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath*. 2011;15:665-72.
228. Çuhadaroglu C, Utkusavas A, Öztürk L, Salman S, Ece T. Effects of nasal CPAP treatment on insulin resistance, lipid profile, and plasma leptin in sleep apnea. *Lung*. 2009;187:75-81.
229. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:706-12.
230. Li C, Zhang X, Liu H, Wang Z, Yin K. Association among plasma interleukin-18 levels, carotid intima-media thickness and severity of obstructive sleep apnea. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122:24-9.
231. Murri M, Alcázar-Ramírez J, Garrido-Sánchez L, Linde F, Alcaide J, Cardona F, et al. Oxidative stress and metabolic changes after continuous positive airway pressure treatment according to previous metabolic disorders in sleep apnea-hypopnea syndrome patients. *Transl Res*. 2009;154:111-21.
232. Chung S, Yoon I-Y, Lee CH, Kim J-W. The effects of nasal continuous positive airway pressure on vascular functions and serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2011;15:71-6.
233. Kohler M, Stoewhas AC, Ayers L, Senn O, Bloch KE, Russi EW, et al. The effects of CPAP therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomised controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1192-9.
234. Rebelo S, Drummond M, Marques JA. Lipid profile after long-term APAP in OSA patients. *Sleep Breath*. 2014;19:931-7.
235. Xu H, Yi H, Guan J, Yin S. Effect of continuous positive airway pressure on lipid profile in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2014;234:446-53.
236. Torres G, Sánchez-de-la-Torre M, Barbé F. Relationship Between OSA and Hypertension. *Chest*. 2015;148:824-32.
237. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007;50:417-23.
238. Haentjens P, Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerdts S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007;167:757-65.

239. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2012 Oct 15;8(5):587–96.
240. Kanimozhi S, Balaji C, Saravanan A, Ravi K.. Effect of Short Term CPAP Therapy in Obstructive Sleep Apnea Patients with Metabolic Syndrome. *J Clin Diagn Res*. 2015;9:CC07–10.
241. Turner JR, Viera AJ, Shimbo D. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice: a review. *Am J Med*. 2015;128:14-20.
242. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F, Crespo JJ, Fabbian F, et al. Recomendaciones 2013 para el uso de la monitorización ambulatoria de la presión arterial para el diagnóstico de hipertensión en adultos, valoración de riesgo cardiovascular y obtención de objetivos terapéuticos (resumen). Recomendaciones conjuntad de la International Society for Chronobiology (ISC), American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics (AAMCC), Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk (SECAC), Spanish Society of Atherosclerosis (SEA), and Romanian Society of Internal Medicine (RSIM). *Clin Invest Arterioescl*. 2013;25:74-82.
243. Phillips B, Shafazand S. CPAP and hypertension in nonsleepy patients. *J Clin Sleep Med*. 2013;9:181-2.
244. Bratton DJ, Stradling JR, Barbé F, Kohler M. Effect of CPAP on blood pressure in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: a meta-analysis using individual patient data from four randomised controlled trials. *Thorax*. 2014;69:1128-35.
245. Yorgun H, Kabakçi G, Canpolat U, Kirmizigül E, Sahiner L, Ates AH, et al. Predictors of blood pressure reduction with nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea and prehypertension. *Angiology*. 2014;65:98-103.
246. Rees K, Spence DP, Earis JE, Calverley PM. Arousal responses from apneic events during non-rapid-eye-movement sleep. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1016-21.
247. Brooks D, Horner RL, Kimoff RJ, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Effect of obstructive sleep apnea versus sleep fragmentation on responses to airway occlusion. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1609-17.
248. Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis Rheum*. 2001;45:384-91.

249. Jing J, Huang T, Cui W, Shen H. Effect on quality of life of continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis. *Lung*. 2008;186:131-44.
250. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto J, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2001;24:96-105.