

Consecuencias metabólicas de la apnea del sueño

Ana Cecilia Uribe Wiechers

Centro Médico ABC Observatorio,
profesor de cátedra Escuela Nacional de Medicina TEC-ABC, División Ciencias de la Salud.

RESUMEN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es una condición muy prevalente con importantes complicaciones metabólicas y cardiovasculares. Está asociado a obesidad, hipertensión arterial, resistencia a la insulina, diabetes, dislipidemia y síndrome metabólico; con una relación directa entre su severidad y el grado de sus complicaciones metabólicas. Esta entidad genera estrés oxidativo con la subsecuente activación de la inflamación y liberación de mediadores químicos que producen y agravan las alteraciones antes mencionadas. En este artículo se detalla la respuesta inflamatoria generada por el SAOS y el efecto que ésta produce en la hipertensión arterial, obesidad, diabetes, resistencia a la insulina, dislipidemia y síndrome metabólico.

Palabras clave: Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), hipoxia intermitente, estrés oxidativo, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 (DT2), resistencia a la insulina, hipertensión arterial sistémica, obesidad, dislipidemia, CPAP (presión positiva continua de aire).

ABSTRACT

Obstructive sleep (OSA) is a highly prevalent condition with relevant cardiovascular and metabolic complications. It is associated with hypertension, obesity, insulin resistance, diabetes, dyslipidemia and metabolic syndrome, and its severity correlates with degree of complications. It generates oxidative stress with the activation of the inflammatory cascade and the release of chemical mediators which impair metabolic regulation. The inflammatory response generated by OSA will be described in this article, along with its relationship with hypertension, obesity, insulin resistance and metabolic syndrome.

Key words: *Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), intermittent hypoxia, oxidative stress, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus (DT2), insulin resistance, systemic arterial hypertension, obesity, dyslipidemia, CPAP (continuous positive air pressure).*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es una condición altamente prevalente y con frecuencia no reconocida, con importantes consecuencias metabólicas y cardiovasculares. Se ha demostrado que el SAOS tiene graves implicaciones en el metabolismo, como hipertensión arterial, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes, dislipidemia y síndrome metabólico. Además, el SAOS está relacionado con incremento en la respuesta inflamatoria y estrés oxidativo, los cuales, aunados a lo anterior, elevan el riesgo proaterogénico y aumentan la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

Diversos estudios epidemiológicos han estimado una prevalencia de SAOS en el norte de América de 20-30% en hombres y de 10-15% en mujeres. La prevalencia de SAOS sintomática en la población general es de 2-4%.¹

DEFINICIONES Y DIAGNÓSTICO

El síndrome de apnea obstructiva del sueño se caracteriza por episodios recurrentes de colapso de la vía aérea durante el sueño que produce apneas (impedimento del flujo aéreo por lo menos durante 10 segundos) e hipopneas (disminución del flujo del aire en un 50% asociado a desaturación de oxígeno).²

El diagnóstico del SAOS se basa en una combinación de eventos de apnea obstructiva durante el sueño y síntomas o signos de alteración del sueño durante el día. El estándar de oro para el diagnóstico del SAOS es el estudio de polisomnografía realizado en un laboratorio de sueño. En adultos, el diagnóstico de SAOS se define con alguna de las siguientes:

1. La presencia de cinco o más eventos de obstrucción de la vía aérea (apneas obstructivas, hipopneas

o fragmentación del sueño relacionados con el esfuerzo respiratorio) por hora de sueño en un paciente con uno o más de los siguientes:

- Somnolencia, sueño no reparador, fatiga o síntomas de insomnio.
 - Despertar con sensación de ahogo.
 - Ronquidos habituales, pausas respiratorias o ambos documentadas por la pareja o un observador.
 - Hipertensión arterial sistémica (HAS), irritabilidad, disfunción cognitiva, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva, fibrilación auricular, diabetes *mellitus* tipo 2 (DT2).
2. La presencia de 15 o más eventos de obstrucción del flujo respiratorio (apneas, hipopneas o fragmentación del sueño relacionados con el esfuerzo respiratorio) por hora de sueño, sin importar la presencia de comorbilidades o síntomas.

El índice de apnea-hipopnea (IAH) se refiere al número de episodios de apnea e hipopnea por hora de sueño. Se obtiene mediante un estudio de polisomnografía y se utiliza para determinar la gravedad del SAOS.³

- IAH < 5 normal
- IAH 5-14.9 leve
- IAH 15-29.9 moderado
- IAH ≥ 30 severo

FISIOPATOLOGÍA

El SAOS se caracteriza por episodios recurrentes de colapso funcional de la vía aérea con la subsecuente obstrucción completa o parcial del flujo del aire a pesar del esfuerzo respiratorio. Para recuperar la permeabilidad de la vía aérea, se requiere una alerta o microdespertar que activa el sistema nervioso simpático. Al lograr la apertura de la vía aérea, el sujeto hiperventila transitoriamente. Con la recurrencia de este ciclo de obstrucción y apertura se inician cambios inflamatorios locales y sistémicos.⁴

El mecanismo por el cual el SAOS genera inflamación y estrés oxidativo se ha atribuido a la hipoxia intermitente. El paciente con SAOS tiene disminución transitoria de la saturación de oxígeno de la hemoglobina al tener una vía aérea obstruida, que se acompaña de una recuperación en los niveles de oxígeno al resumir la respiración. Este ciclo de hipoxia-reoxigenación se conoce como hipoxia intermitente.⁴

La hipoxia intermitente puede ser más agresiva que la hipoxia continua, ya que los cambios en la concentración de oxígeno con la hipoxia-reoxigenación son similares a lo que ocurre en los procesos de isquemia-reperfusión. Las lesiones de isquemia-reperfusión pueden ser devastadoras, como sucede en eventos de trombosis aguda; por ejemplo, un infarto agudo al miocardio. Esto incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno, las cuales son moléculas con electrones no apareados muy reactivas que generan estrés oxidativo.

El SAOS aumenta de manera dinámica los niveles de sustratos durante el sueño fraccionado, como la glucosa y los ácidos grasos libres (AGL). Esto está relacionado con la estimulación del sistema nervioso simpático y la hipoxia intermitente. La elevación de ácidos grasos libres (AGL) induce disfunción endotelial mediante la generación de especies reactivas de oxígeno y conduce a resistencia a la insulina.⁴ Chopra y colaboradores encontraron que los niveles de AGL, glucosa y cortisol ascendían cuando se retiraba el tratamiento con CPAP (presión positiva continua de aire) en pacientes con SAOS.⁵

En trabajos experimentales y en animales se ha observado que el SAOS y la hipoxia intermitente activan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el cual tiene potencial para aumentar la presión arterial, la inflamación y el estrés oxidativo.⁴

La hipoxia intermitente pone en funcionamiento vías selectivas de inflamación a través del factor de transcripción nuclear NF-K β . Este factor es responsable de la activación de genes que incrementan la producción de citoquinas inflamatorias. Diversos estudios experimentales en animales y humanos han demostrado niveles elevados de citoquinas inflamatorias como interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina 1 β (IL-1 β), moléculas de adhesión vascular y proteína C reactiva ultrasensible (PCR) en sujetos expuestos a hipoxia intermitente.^{2,4}

El tono adrenérgico se encuentra aumentado en pacientes con SAOS. El sistema nervioso simpático libera norepinefrina desde sus terminales periféricas y provoca una menor secreción de insulina a la vez que aumenta la resistencia a la misma.⁶ Los pacientes con SAOS que utilizan adecuadamente el CPAP tienen niveles más bajos de catecolaminas en plasma y en orina.⁴

Experimentos en roedores han demostrado que la hipoxia intermitente disminuye la sensibilidad a la insulina y afecta en forma directa a los hepatocitos, lo que resulta en un incremento de los depósitos de glucógeno y en la actividad de las enzimas para glu-

coneogénesis. Además, hay acumulación de lípidos en hígado y músculo a consecuencia de la resistencia a la insulina.⁶

La hipoxia tisular, a su vez, activa mediadores intracelulares como el factor inducible de hipoxia tipo-1 (HIF-1), el cual juega un papel importante en el desarrollo y progresión del síndrome metabólico. La expresión incrementada de HIF-1 en el tejido adiposo causa aumento de peso y disminución en el transportador de glucosa GLUT-4.⁴

La hipoxia también eleva la expresión de diversos genes lipogénicos como el SREBP-1c (proteína reguladora de unión a esteroles tipo 1c); esta proteína está implicada en la mayor producción de lípidos a nivel hepático.⁴

Otras hormonas relacionadas con el metabolismo de glucosa (grelina, leptina y resistina) se encuentran altas, y junto a la reducción de la orexina y adiponectina conducen al descontrol del apetito y agravan la obesidad.⁶

El sueño fragmentado es una manifestación cardinal del SAOS. El sueño fragmentado se relaciona con resistencia a la insulina e hipertensión arterial sistémica (HAS), y en modelos animales se ha observado que conduce al incremento en la adiposidad, resistencia a la insulina e hiperglucemia mediante el aumento en la actividad simpática y una mayor liberación de cortisol. También se elevan los marcadores de inflamación y

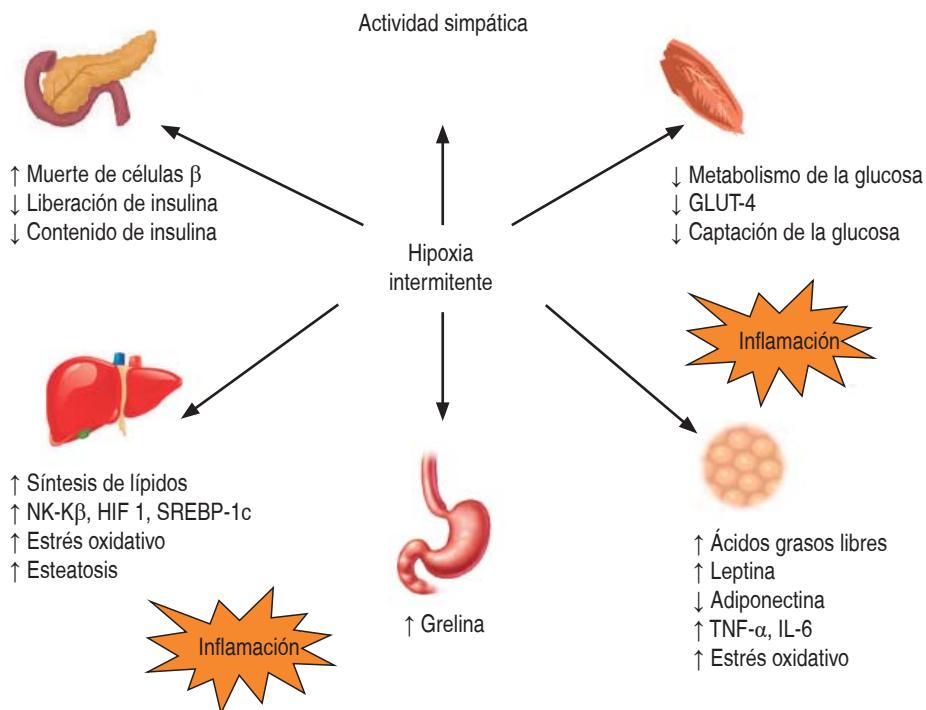
se produce estrés oxidativo. El sueño fragmentado y la hipoxia intermitente se asocian con la resistencia a la insulina en sujetos independientemente del peso (Figura 1).⁷

CONSECUENCIAS METABÓLICAS DE LA APNEA DEL SUEÑO

Hipertensión arterial sistémica (HAS)

La hipertensión arterial acompaña con frecuencia al SAOS. Al menos 30% de los pacientes hipertensos tienen SAOS; este porcentaje se incrementa a 70% o más si la hipertensión arterial es resistente.⁸ Una persona con IAH moderado tiene tres veces mayor riesgo de desarrollar HAS. Los pacientes con SAOS por lo general tienen HAS resistente y sus niveles de aldosterona están elevados.³ En el *Sleep Heart Health Study* se demostró un aumento en la prevalencia de hipertensión arterial conforme se agrava el IAH.⁹

La HAS en estos pacientes puede ser secundaria a una elevación del tono adrenérgico y a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Diversos estudios han indicado que los niveles altos de aldosterona correlacionan con la severidad del SAOS y con la HAS resistente. El bloqueo de aldosterona reduce los síntomas de SAOS. Algunos trabajos han encontrado que



Adaptado de: Stansbury RC, Stroilo PJ. *Clinical manifestations of sleep apnea*. J Thorac Dis. 2015; 7 (9): E298-E310.

Figura 1.

En esta figura se resumen los cambios inflamatorios que ocurren en hígado, páncreas, músculo, tejido adiposo y células de la mucosa gástrica con la hipoxia intermitente.

el uso de espironolactona en dosis bajas disminuye la severidad del SAOS en los pacientes con HAS resistente. El hiperaldosteronismo promueve la acumulación de líquido en el cuello, lo que podría incrementar la resistencia del flujo del aire en la vía aérea.¹⁰

La HAS también puede estar relacionada con una caída del óxido nítrico, el cual es un potente vasodilatador. El óxido nítrico se degrada con la generación del superóxido, el cual se produce con la estimulación de NADPH oxidasa, la cual es activada por la angiotensina II.⁴

Investigaciones realizadas en Canadá, demostraron que el tratamiento con CPAP redujo la actividad del sistema renina-angiotensina, con la disminución en la aldosterona plasmática y proteinuria.¹¹ Algunos estudios aleatorizados han demostrado una disminución modesta en la presión arterial con el empleo del CPAP (particularmente en pacientes con apnea moderada a severa y somnolencia excesiva).

Obesidad

La obesidad es quizá el factor de riesgo más importante para el desarrollo de SAOS. La prevalencia de SAOS en los pacientes obesos excede el 30%, llegando a ser tan alto como 50-98% en aquéllos con obesidad mórbida. Se ha estimado que la ganancia de un 10% de peso aumenta el IAH en un 32%, mientras que una reducción de peso del 10% puede mejorar la severidad del IAH en un 26%. La mayoría de los adultos con SAOS tiene sobrepeso u obesidad.¹⁰

Numerosos estudios han demostrado que subir de peso se relaciona con el desarrollo de SAOS o su empeoramiento. La obesidad puede agravar el SAOS debido al incremento en el depósito de grasa en regiones anatómicas específicas. La ganancia de grasa en los tejidos que rodean la vía aérea superior resulta en un lumen disminuido, lo que eleva la posibilidad de colapso de la vía aérea y predispone a apnea. La circunferencia de cuello ha mostrado ser un factor que influye en el desarrollo de SAOS, sobre todo de SAOS severo. Se ha demostrado que la circunferencia de cuello es un mejor factor predictor de la severidad del SAOS que el índice de masa corporal (IMC). Los depósitos de grasa en el tórax (obesidad troncal) reducen la ventilación al impedir el movimiento adecuado del tórax y bajar la capacidad residual funcional.¹²

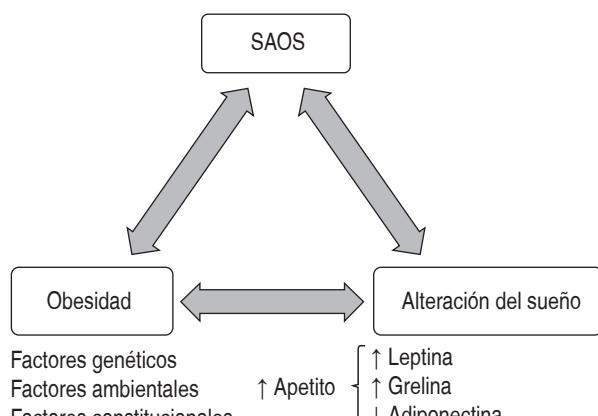
El SAOS puede ser un factor predisponente para la ganancia de peso en pacientes con obesidad debido a la fragmentación del sueño, somnolencia y alteraciones en el metabolismo. Los principales mecanismos relacionados con obesidad y SAOS son incremento

en el tono adrenérgico, fragmentación del sueño, sueño ineficiente, resistencia a insulina. Todos estos factores conducen a síndrome metabólico, diabetes y empeoramiento de la obesidad.¹⁰

El SAOS se asocia con cambios en los niveles de leptina, grelina y adiponectina, lo que ocasiona aumento de apetito y la ingesta calórica, lo que agrava la obesidad. Diversos estudios han encontrado niveles elevados de leptina en los pacientes con SAOS. La leptina es una hormona liberada por el adipocito que genera saciedad; también modula el control ventilatorio y puede estar implicada en el patrón de respiración alterado. La adiponectina es una hormona secretada por el adipocito, tiene un efecto protector contra la inflamación e incrementa la sensibilidad a la insulina. En un estudio se encontró que la adiponectina está disminuida en pacientes con SAOS en comparación con los controles, de manera proporcional a la severidad de la hipoxia nocturna. La grelina es una hormona secretada por las células que revisten el estómago y estimula el apetito. Se ha demostrado que los pacientes con obesidad tienen niveles altos de grelina en la noche y que la reducción del sueño sube los niveles de grelina. Por lo tanto, se crea un círculo vicioso en donde la obesidad y el SAOS se empeoran uno al otro.¹²

Vgontzas y colaboradores encontraron que los pacientes con obesidad tenían una correlación positiva entre SAOS y grasa visceral, pero no de grasa subcutánea, y se observó que los índices de respiración alterada durante el sueño correlacionaron con la grasa visceral, pero no con la grasa subcutánea ni con el IMC. También observaron niveles altos de TNF- α , IL-6, leptina e insulina en los pacientes con obesidad y SAOS en comparación con pacientes obesos sin SAOS. Los autores concluyeron que el deterioro progresivo de SAOS está relacionado con la elevación de hormonas nocturnas y citoquinas inflamatorias que generan un ambiente de estrés oxidativo y resistencia a la insulina que agrava la obesidad y el síndrome metabólico.¹³

El tratamiento con CPAP no ha demostrado promover la pérdida de peso ni mejorar los parámetros metabólicos de manera consistente. La mayoría de las investigaciones recientes, incluyendo estudios clínicos aleatorizados, no han demostrado efectos en las variables metabólicas con el CPAP, a pesar de que mejora los síntomas y disminuye la presión arterial. Sin embargo, los niveles circulantes de leptina se reducen con dicho tratamiento, en especial, en sujetos no obesos y que utilizan de manera adecuada el CPAP. El uso del CPAP también incrementa los niveles de adiponectina en pacientes con obesidad y SAOS (Figura 2).⁷



Adaptado de: Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. *Interactions between obesity and obstructive sleep apnea. Implications for treatment*. Chest. 2010; 137 (3): 711-719.

Figura 2. En esta figura se explica el círculo vicioso que se genera con el SAOS, el cual produce alteraciones del sueño que aumentan la obesidad y el aumento de obesidad empeora el SAOS.

Resistencia a la insulina y diabetes

La prevalencia de DT2 y resistencia a la insulina está elevada en los pacientes con SAOS. De la misma manera, la presencia de SAOS se ha asociado con un aumento en el riesgo de desarrollar DT2. La ocurrencia de DT2 en pacientes con SAOS es de 15-30%, dependiendo de la población considerada. En el *Sleep Heart Health Study* se observó una prevalencia del SAOS de 24% en sujetos sin diabetes y de 15.6% en aquéllos con DT2.¹ Estudios epidemiológicos han encontrado una asociación entre la severidad del SAOS y el riesgo de desarrollar DT2 independientemente de la existencia de obesidad.¹⁴ En un estudio prospectivo se halló una correlación positiva entre el IAH y los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1C).¹⁶

Diversas investigaciones en animales y humanos han mostrado que la hipoxia intermitente se relaciona con resistencia a la insulina. En un estudio se demostró que los sujetos sanos expuestos a hipoxia intermitente desarrollaron resistencia a la insulina.⁷ En el *Sleep Heart Health Study* se observó que los pacientes con SAOS tuvieron una asociación independiente con intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina.⁹ En un trabajo prospectivo se descubrió que aquéllos con apnea obstructiva del sueño e hiperinsomnio tienen cifras superiores de glucosa y colesterol y un índice HOMA (modelo de valoración de la homeostasis) alto. La resistencia a la insulina se relaciona estadísticamente

con la severidad de la somnolencia, el índice de alertas y el nadir de las cifras de saturación de oxígeno.²

El metabolismo de la glucosa se ve afectado con la presencia del SAOS. Las alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales, la activación aberrante del sistema simpático, la inducción en la producción de citoquinas inflamatorias, la generación de inflamación y estrés oxidativo han sido implicados en la modificación del metabolismo de la glucosa.

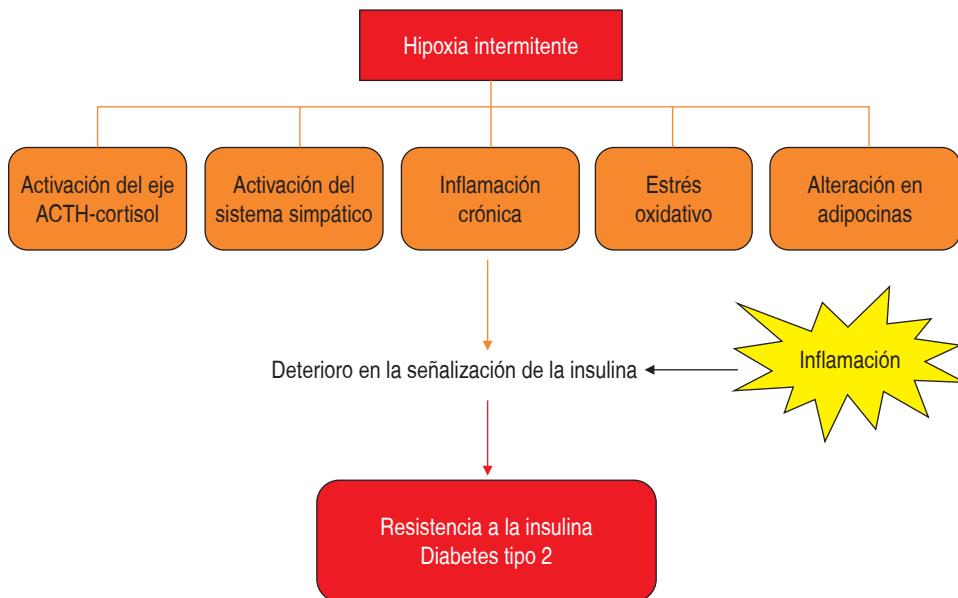
La hipoxia intermitente se asocia con intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina al promover la liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 β y TNF- α . Varios estudios clínicos han demostrado niveles elevados de IL-6 y TNF- α en pacientes con SAOS. La IL-6 se ha relacionado con resistencia a la insulina, y los niveles altos aumentan el riesgo de desarrollar DT2. En pacientes con hipoxia intermitente hay un menor número de células β pancreáticas y apoptosis de las mismas, con la consecuente disminución en la producción de insulina.⁶ En el tejido adiposo, se reduce la adiponectina, la cual incrementa la sensibilidad a la insulina (Figura 3).

Se han publicado diversos trabajos con el uso de CPAP en pacientes con DT2, prediabetes y resistencia a la insulina. Algunos no han mostrado beneficios estadísticos con su empleo; sin embargo, otros más recientes han probado que el tratamiento con CPAP tiene efectos benéficos en la homeostasis de la glucosa en pacientes obesos con prediabetes. Su efecto es modesto y está relacionado con la duración del tratamiento (más de tres meses) y la adherencia al uso de CPAP; es más marcado en aquéllos con SAOS moderado a severo, obesidad y DT2 en descontrol. Es importante notar que los efectos de la CPAP en la homeostasis de la glucosa son más robustos en la población con prediabetes que en aquélla con DT2.⁸

Dislipidemia

Diversos estudios han mostrado que el SAOS tiene un impacto en el metabolismo de los lípidos, lo que sugiere anormalidades funcionales en la lipoproteína de alta densidad (HDL) y elevación del colesterol total, el colesterol de alta densidad (LDL) y los niveles de triglicéridos. La fisiopatología puede estar relacionada con la disminución en la depuración de las lipoproteínas e incremento en la lipólisis y en la producción hepática de lipoproteínas.⁸

El aumento de AGL al hígado activa selectivamente genes lipogénicos como SREBP-1c que elevan la producción de VLDL (lipoproteínas de muy baja



Adaptado de: Bonsignore MR, Borel AL, Machan E, Grunstein R. *Sleep apnea and metabolic dysfunction*. Eur Respir Rev. 2013; 22: 353-364.

Figura 3.

La hipoxia intermitente produce resistencia a la insulina mediante la activación de diversas vías metabólicas que generan un deterioro en la señalización de insulina.

densidad), aumentando los niveles de triglicéridos y agravando la dislipidemia.⁴

En ratones delgados expuestos a hipoxia intermitente, los niveles de colesterol total, LDL triglicéridos y el contenido de lípidos en el hígado se incrementaron de manera proporcional al estímulo de hipoxia. En ratones obesos, la hipoxia intermitente agrava la dislipidemia existente, la esteatosis hepática y la resistencia a la insulina.

Síndrome metabólica

El síndrome metabólico es una constelación de factores de riesgo que elevan la probabilidad de complicaciones cardiovasculares y del desarrollo de DT2. Se caracteriza por la presencia de tres o más de los siguientes: obesidad visceral, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, alteración en el metabolismo de los carbohidratos y disminución del HDL. El SAOS se asocia con un aumento en la prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes. La prevalencia del síndrome metabólico se estima entre el 74 al 85% de los pacientes con SAOS y del 37 al 41% de aquéllos sin SAOS.¹⁵

El impacto negativo que tiene el SAOS en la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de los lípidos, la presión arterial e hígado graso sugieren que el SAOS debería ser considerado como un componente del síndrome metabólico.

Los pacientes con síndrome metabólico y apnea del sueño tienen mayor disfunción endotelial, niveles

más elevados de glucosa, triglicéridos, PCR y presión arterial más alta que aquéllos con síndrome metabólico sin apnea del sueño.⁷

Sharma y colaboradores encontraron que el tratamiento con CPAP durante tres meses en pacientes con SAOS moderado a severo bajó la presión arterial y prácticamente revirtió el síndrome metabólico en 20% de los participantes. El tratamiento con CPAP disminuyó la presión sistólica y diastólica, los niveles de colesterol total, triglicéridos, LDL, colesterol no HDL, HbA1C y el contenido de grasa abdominal. Es importante notar que el síndrome metabólico se revirtió al reducir uno de sus parámetros.¹⁵

Hipercortisolismo

El sueño tiene un efecto modulador en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales. El inicio del sueño ejerce efectos inhibitorios en la secreción de cortisol, mientras que el despertar se acompaña de liberación pulsátil del mismo. Los cambios abruptos en el periodo de sueño inducen disrupción del ciclo rítmico del cortisol, mientras que la fragmentación del sueño o la disminución de su calidad resultan en una activación del eje.¹⁰

El SAOS produce alteraciones en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales. Los despertares nocturnos se asocian con activación de la liberación pulsátil del cortisol y activación del sistema nervioso simpático. Se han reportado niveles elevados de catecolaminas y cortisol en pacientes con modificaciones

en la calidad del sueño. El aumento de cortisol se vincula con niveles altos de ácidos grasos libres.¹⁰

CONCLUSIONES

El SAOS es una condición muy frecuente y poco reconocida en la población general. Los pacientes con SAOS tienen un riesgo incrementado de desarrollar cambios metabólicos como empeoramiento de la obesidad, resistencia a la insulina, descontrol glucémico, HAS y desarrollo de síndrome metabólico, con el subsecuente aumento en el riesgo cardiovascular.

Estas alteraciones son generadas por la activación del sistema nervioso simpático, la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales, hiperaldosteronismo, la inflamación sistémica y la generación de estrés oxidativo. Esto lleva a una elevación en la morbilidad y mortalidad cardiovascular y disminución en la expectativa y calidad de vida de estos pacientes.

Es importante identificar a los pacientes con SAOS y darles tratamiento oportuno para limitar las complicaciones metabólicas y disminuir su riesgo cardiovascular. El tratamiento más efectivo continúa siendo la pérdida de peso; sin embargo, se ha demostrado que el CPAP mejora la calidad de vida, disminuye la presión arterial y la resistencia a la insulina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonsignore MR, Borel AL, Machan E, Grunstein R. Sleep apnea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev*. 2013; 22: 353-364.
2. Alva y Pérez JL. Consecuencias metabólicas y cardiovasculares del síndrome de apnea obstructiva del sueño. *Med Int Mex*. 2009; 25 (2): 116-128.
3. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (5): 483-495.
4. Mesarwi OA, Sharma EV, Jun JC, Polotsky VY. Metabolic dysfunction in obstructive sleep apnea: A critical examination of underlying mechanisms. *Sleep Biol Rhythms*. 2015; 13 (1): 2-17.
5. Chopra S, Rathore A, Younas H, Pham LV, Gu C, Beselman A et al. Obstructive sleep apnea dynamically increases nocturnal plasma free fatty acids, glucose, and cortisol during sleep. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102 (9): 3172-3181.
6. Codoceo R. Síndrome de apnea obstructiva del sueño y alteración en la tolerancia a la glucosa. *Rev Med Clin Condes*. 2013; 24 (3): 422-431.
7. Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012; 39: 746-767.
8. Stansbury RC, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015; 7 (9): E298-E310.
9. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004; 160 (6): 521-530.
10. Ruchala M, Bromińska B, Cyrańska-Chyrek E, Kuźnar-Kamińska B, Kostrzewska M, Batura-Gabryel H. Obstructive sleep apnea and hormones-a novel insight. *Arch Med Sci*. 2017; 13 (4): 875-884.
11. Jun JC, Chopra S, Schwartz AR. Sleep apnoea. *Eur Respir Rev*. 2016; 25: 12-18.
12. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea. Implications for treatment. *Chest*. 2010; 137 (3): 711-719.
13. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85 (3): 1151-1158.
14. Doumit J, Prasad B. Sleep apnea in type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2016; 29 (1): 14-19.
15. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadhiravan T, Lakshmy R et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2011; 364 (24): 2277-2286.
16. Depner CM, Stothard E, Wright KP. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Curr Diab Rep*. 2014; 14 (7): 1-15.

Correspondencia:

Ana Cecilia Uribe Wiechers

Clínica EnDi, Avenida Paseo de las Palmas 745
consultorio 401B, Lomas de Chapultepec,
CP 11000, CDMX, México.
E-mail: anaceciliauribe@yahoo.com