



---

# Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

## ALTERACIONES METABÓLICAS ASOCIADAS AL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

Alumna: Alba Esperanza Iglesias Galindo

Tutora: Ana Obeso Cáceres

Área de Fisiología. Departamento de Bioquímica y  
Biología Molecular y Fisiología.

PROMOCIÓN 2010-2014



## **RESUMEN**

El presente trabajo trata de ofrecer una puesta al día sobre el síndrome de apnea obstructiva del sueño y las alteraciones metabólicas que lo acompañan, centrándose especialmente en la obesidad y la diabetes mellitus. Este síndrome es cada día más frecuente y va asociado a la epidemia global de obesidad que se sufre en la actualidad. A pesar de esto, se trata de un problema de salud muy poco reconocido y tratado. Es necesario que los profesionales sanitarios dispongan de la información necesaria para abordar esta situación y que los pacientes sean tratados desde un equipo multidisciplinar, en el que se destaca la importancia de la presencia del dietista-nutricionista.

Palabras clave: SAOS, AOS, Apnea, Hipoxia intermitente, VAS, Obesidad, Diabetes mellitus, Síndrome Metabólico, Somnolencia excesiva.



## **ABREVIATURAS**

- AOS: Apnea Obstructiva del sueño.
- CC: Cuerpo Carotideo.
- CPAP: Continuous Positive Airway Pressure / Presión Positiva Continua en la Vía Aérea.
- HDL: High Density Lipoprotein / Lipoproteína de Alta Densidad.
- HI: Hipoxia Intermitente.
- IAH: Índice de Apneas Hipopneas.
- IMC: Índice de Masa Corporal.
- PaCO<sub>2</sub>: Presión Parcial de Dióxido de Carbono en Sangre Arterial.
- PaO<sub>2</sub>: Presión Parcial de Oxígeno en Sangre Arterial.
- SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño.
- SatHbO<sub>2</sub>: Saturación de la Oxihemoglobina.
- SHO: Síndrome de Hipoventilación-Obesidad
- SM: Síndrome Metabólico.
- VAS: Vías Áreas Superiores.
- VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor/ Factor de Crecimiento de Endotelio Vascular.



## ÍNDICE

**PAG.**

1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1 Epidemiología del SAOS .....	9
1.2 Factores de riesgo.....	11
1.3 Enfermedades relacionadas con el SAOS.....	12
2. JUSTIFICACIÓN.....	15
3. OBJETIVO.....	16
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	17
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	18
5.1 Diabetes .....	18
5.2 Obesidad .....	21
5.3 Síndrome de Hipoventilación-Obesidad.....	25
6. CONCLUSIONES.....	27
7. BIBLIOGRAFÍA.....	29



## 1. INTRODUCCIÓN

El término apnea proviene del griego y significa no respirar. La apnea obstructiva del sueño (AOS) consiste en la aparición de episodios recurrentes de la limitación del paso del aire a través de las vías aéreas superiores (VAS) durante el sueño como consecuencia de una alteración anatómico-funcional de dicho tramo respiratorio, lo que conduce a su colapso. Ello provoca descensos repetidos de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial ( $\text{PaO}_2$ ), o hipoxias intermitentes (HI), descensos repetidos de la saturación de la oxihemoglobina ( $\text{SatHbO}_2$ ) y microdespertares que dan lugar a un sueño no reparador, somnolencia diurna excesiva, trastornos cardiocirculatorios, metabólicos y neuropsiquiátricos. Las AOS, más todo este cotejo de alteraciones a él asociadas, que presentan mayor o menor gravedad en distintos pacientes, constituye el **Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS)** (1).

Las apneas pueden medirse mediante el uso de un termistor de respuesta rápida en las fosas nasales, una cánula nasal o un neumotacógrafo. El cese completo de la señal respiratoria de al menos 20 segundos (otros autores indican  $> 10$  segundos) de duración indica la presencia de apnea. En la actualidad, con el avance de la tecnología, se ha visto que el cese completo de la señal respiratoria es muy poco frecuente, por lo que se acepta que hay apnea cuando el cese de la señal respiratoria es  $>90\%$ . Es importante definir también qué es hipopnea ya que forma parte del trastorno, junto con las apneas, en muchos pacientes. Según el documento nacional de consenso sobre el SAOS se considera que una hipopnea es la reducción claramente discernible de la señal respiratoria  $> 30\%$  y  $< 90\%$ , que cursa con una disminución de la saturación de la oxihemoglobina ( $\text{SatHbO}_2$ ) de  $\geq 3\%$  y/o con microdespertares medidos por electroencefalografía (1).

Tanto las apneas como las hipopneas pueden ser de 3 tipos:

- Obstructivas: cuando se acompañan de un aumento del esfuerzo toracoabdominal, esto es hay un esfuerzo respiratorio aumentado para vencer la obstrucción de las VAS creada por el colapso de las mismas.
- Centrales: cuando no existe el esfuerzo mencionado anteriormente, esto es no se envían órdenes motoras a los músculos inspiratorios, por lo que no se inician las ventilaciones a frecuencia y cadencia normales.
- Mixtas: combinación de ambos tipos.

El número de apneas más hipopneas dividido por las horas de sueño del sujeto es el índice de apnea-hipopnea (IAH). Un IAH > 5 por hora de sueño se considera anormal. El IAH es el criterio clasificatorio más común de la gravedad de la AOS: leve, de 5 a 15/h, moderada, de 15 a 30/h y grave >30/h (2). La causa de la AOS es desconocida. Los pacientes pueden presentar una hipotonía anómala de los músculos dilatadores de las vías aéreas por lo que la lengua cae hacia atrás y obstruye las vías aéreas impidiendo el flujo inspiratorio (3). La PO<sub>2</sub> arterial (PaO<sub>2</sub>) y el grado de SatHbO<sub>2</sub> caen con cada obstrucción, por lo que la gravedad de la AOS puede relacionarse también con el grado de SatHbO<sub>2</sub>, mientras que su correlación con el IAH no siempre es buena. La disminución de la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) o hipoxia, activa los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo (CC) quienes envían impulsos al centro respiratorio en el tronco del encéfalo de donde parten señales hacia las motoneuronas de los músculos inspiratorios y músculos dilatadores de las vías aéreas superiores y al centro del sueño-vigilia, generando una reacción de alerta-despertar. La activación muscular y la reacción de despertar vencen la obstrucción, se recupera la actividad respiratoria normal normalizándose la PaO<sub>2</sub>, al cabo de un tiempo se inicia un nuevo ciclo de obstrucción. Las reacciones de despertar rompen el poder reparador del sueño y generan somnolencia diurna del día después (4).

La hipersomnolencia diurna es un síntoma muy importante del SAOS. La escala de somnolencia de Epworth (Tabla 1) (5), proporciona una estimación subjetiva del grado de somnolencia a través de un cuestionario que consta de 8 preguntas sobre situaciones habituales de la vida diaria, en las que se debe valorar la probabilidad de dormirse en cada una de ellas.

**Tabla 1**

¿Cómo es de fácil que dé una cabezada o se quede dormido en las siguientes situaciones? Use la siguiente escala y elija el número más apropiado a cada situación situación según esta escala	
0= Nunca me duermo	
1= Pocas posibilidades de dormir	
2= Bastantes posibilidades de dormir	
3= Casi siempre me duermo	
SITUACIÓN	NUMERACIÓN
Sentado y leyendo	_____
Viendo la TV	_____
Sentado e inactivo en un lugar público	_____
De pasajero en el coche durante 1 h sin pausas	_____
Descansando a media tarde	_____
Sentado hablando con alguien	_____
Sentado, tranquilo tras una comida sin alcohol	_____
En el coche, si para unos momentos por el tráfico	_____
PUNTUACIÓN	

Cada situación se puntúa de 0 a 3 dependiendo de la nula o clara tendencia al sueño, con un máximo de 24 puntos. Se considera anormal cuando la puntuación es superior a 10 puntos. A mayor puntuación obtenida en esta escala, mayor severidad existe en el SAOS del paciente. Esto es debido a que a mayor gravedad del SAOS, mayor fragmentación del sueño, peor calidad del mismo y mayor somnolencia diurna.

Por lo tanto, combinando los conceptos anteriores, podemos definir el SAOS (ó SAHS de otros autores) como: un *cuadro de somnolencia diurna excesiva, acompañado de trastornos cardiocirculatorios, cognitivo-conductuales y metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía respiratoria superior durante el sueño.*

### **1.1 Epidemiología del SAOS**

El SAOS es una enfermedad muy prevalente en la población general, responsable de un deterioro de la calidad de vida, accidentes de tráfico y laborales, aumento de la mortalidad y de padecer múltiples enfermedades asociadas al síndrome. También se ha visto que los enfermos de SAOS no diagnosticados consumen dos o tres veces más recursos sanitarios que la población general (6).

Se estima que la prevalencia de SAOS en la población general es del 3-7% en hombres adultos y del 2-5% en mujeres adultas. El SAOS también aparece en población pediátrica con una incidencia del 1-3% (1,7), por lo que también es un problema de salud muy frecuente en los niños, poco reconocido y diagnosticado, aunque esto está cambiando en la actualidad.

En la Tabla 2 se presentan las manifestaciones clínicas del SAOS en niños

Los niños con SAOS habitualmente no presentan somnolencia diurna como ocurre en los adultos, probablemente porque en la edad pediátrica la mayoría de los eventos respiratorios durante el sueño no son seguidos de un despertar, y en consecuencia tienen el sueño menos fragmentado. Sin embargo, los adolescentes que padecen SAOS si presentan somnolencia diurna excesiva.

Debido a la falta de estudios en este colectivo infantil, no se conocen suficientemente las complicaciones del SAOS en niños, pero sí podemos decir que cualquier grado de hipoxia nocturna es perjudicial para un niño en pleno desarrollo neuro-psicológico.

Es importante comentar las diferencias clínicas que existen entre el SAOS en niños y en adultos:

- Edad: la incidencia máxima en niños es entre los 2-6 años de edad mientras que en el adulto se da más en la tercera edad.
- Sexo: en niños no existe diferencia entre sexos, sin embargo en los adultos es de dos a tres veces más frecuente en los varones que en las mujeres.
- Obesidad: en los adultos, la gran mayoría de enfermos de SAOS presenta obesidad o sobrepeso, mientras que en los niños es una minoría.
- Hipertrofia adenoamigdal: es muy frecuente en los niños e infrecuente en los adultos.
- Microdespertares: muy frecuentes en los adultos pero no en los niños.
- Actitud diurna: en los niños destaca la hiperactividad y un bajo rendimiento escolar, mientras que en los adultos lo más característico es la somnolencia diurna excesiva y un déficit de las funciones superiores. (8)

**Tabla 2**

<u>SÍNTOMAS NOCTURNOS</u>	<u>SÍNTOMAS DIURNOS</u>	<u>SÍNTOMAS RELACIONADOS CON LA HIPERTROFIA ADENOAMIGDALAR</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ronquidos</li> <li>• Respiración ruidosa, dificultosa</li> <li>• Pausas respiratorias</li> <li>• Sueño intranquilo</li> <li>• Respiración bucal</li> <li>• Posturas anormales con hiperextensión de la cabeza</li> <li>• Sudoración profusa,</li> <li>• Eneuresis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefaleas matutinas</li> <li>• Hiperactividad, déficit de atención</li> <li>• Bajo rendimiento escolar</li> <li>• Cansancio</li> <li>• Retraso del desarrollo pondero-estatural</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respiración bucal</li> <li>• Sequedad bucal, halitosis</li> <li>• Congestión nasal</li> <li>• Infecciones de las vías respiratorias altas frecuentes</li> <li>• Alteraciones del habla</li> </ul>

## 1.2 Factores de riesgo

La edad, el sexo masculino y el índice de masa corporal son los factores de riesgo más importantes. La prevalencia del SAOS se incrementa con la edad llegando a ser tres veces mayor en personas ancianas que en adultos. En cuanto al sexo, la prevalencia es dos o tres veces mayor en hombres que en mujeres, igualándose a partir de la menopausia. La obesidad, particularmente la obesidad visceral, es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de SAOS.

También merece ser comentado que hay un amplio abanico de modificaciones/alteraciones cráneo-faciales que disminuyen el diámetro de las vías aéreas superiores y que constituyen factores de riesgo para padecer SAOS. Las alteraciones más frecuentes están presentes en el maxilar (maxilar acortado), en la lengua (de tamaño aumentado), en la mandíbula (retrognatia-micrognatia), en el paladar blando (hipertrofia, hipertrofia de la úvula), en el hioides (distancia cuello-mandíbula disminuida, posicionamiento inferior), depósitos adiposos para-faríngeos de mayor volumen o posicionados inferiormente, las paredes faríngeas laterales más estrechas, de mayor grosor o de mayor tamaño, vía aérea superior de menor tamaño.

Se ha visto que a mayor índice de masa corporal (IMC), mayor gravedad y prevalencia en el SAOS, siendo particularmente grave en los sujetos con obesidad mórbida ( $IMC > 40 \text{ Kg/m}^2$ ). En los sujetos con sobrepeso ( $IMC > 25 \text{ Kg/m}^2$ ) y obesidad ( $IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$ ) una reducción del 10% del peso corporal se asocia con una disminución del 26% en el IAH, por lo que la reducción del peso corporal ha de ser una de las opciones del tratamiento integral que deben recibir estos pacientes (7,9).

Otras variables que favorecen la aparición de SAOS o su agravamiento son el alcohol, el tabaco, sedantes, hipnóticos y barbitúricos, y la posición de decúbito supino durante el sueño nocturno. También son factores importantes, que han de tenerse en cuenta a la hora del diagnóstico, los antecedentes genéticos y familiares.

Los síntomas más frecuentes en el SAOS, que con frecuencia son queja de los familiares y que orientan al diagnóstico se pueden clasificar en: nocturnos (ronquidos, apneas observadas, episodios de asfixia, movimientos anormales, diaforesis, despertares frecuentes, nicturia, pesadillas, sueño agitado, insomnio, reflujo gastroesofágico) y diurnos (excesiva somnolencia diurna, sensación de sueño no reparador, cansancio crónico, cefalea matutina, irritabilidad, apatía, depresión, dificultad para concentrarse, pérdida de memoria, disminución de la libido).

Los pacientes que tienen mayor riesgo de padecer SAOS son aquellos con obesidad (particularmente aquellos con  $IMC > 35 \text{ km}^2/\text{m}^2$ ), insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, hipertensión refractaria, diabetes mellitus tipo 2, arritmias nocturnas, accidentes cerebrovasculares, hipertensión pulmonar, aquellos con alto índice de accidentabilidad, los que van a someterse a cirugía bariátrica y los que padecen enfermedades crónicas respiratorias con un deterioro gasométrico mayor al esperable (9).

### 1.3 Enfermedades relacionadas con el SAOS

En los últimos años ha despertado gran interés el comprender las implicaciones del SAOS en la patogénesis y fisiopatología de múltiples enfermedades y ello ha sufrido una rápida evolución. Aunque existen múltiples estudios en humanos, gran parte de la investigación en el tema se está realizando en animales de laboratorio, con prometedores resultados. Se cree que el SAOS puede afectar a múltiples órganos y sistemas y que es particularmente relevante para el sistema cardiovascular (10). El SAOS se relaciona con la etiología de la hipertensión, aproximadamente el 50% de los sujetos con SAOS son hipertensos y un 83% de los que tienen hipertensión resistente a tratamiento tienen SAOS (11,12), también se relaciona con la obesidad, que predispone y empeora el SAOS, (5) y con el síndrome metabólico. Múltiples estudios han hallado una relación epidemiológica entre el SAOS y el síndrome metabólico, con una mayor prevalencia de síndrome metabólico a mayor gravedad del SAOS (13,14) y con la progresión de varios cuadros médicos bien establecidos como el fallo cardíaco congestivo, la diabetes y la hipertensión pulmonar. Varios trastornos cardiocirculatorios y metabólicos se han asociado con el SAOS de manera independiente a la obesidad y otros posibles factores de confusión. Los más destacados son la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina, los cuales son factores de riesgo de diabetes y enfermedades cardiovasculares. Además, el SAOS se ha asociado con un estado sistémico pro inflamatorio (10).

Además de las alteraciones cardiovasculares, metabólicas y neuropsiquiátricas como patologías presentes en SAOS, recientemente se ha sugerido que las HI que presentan estos pacientes pueden aumentar la frecuencia de cáncer. En experimentos realizados en animales de laboratorio, Almendros et al. (15) observaron que la HI (aplicación de 5%  $O_2$ , 20 segundos // 20%  $O_2$ , 40 segundos, equivalente a un  $IAH=60$ ; aplicado durante 6h/día, 14 días) aumentaba el tamaño de melanomas trasplantados a ratones de peso normal, el tumor pasaba de  $0.81 \pm 0.17$  a  $1.95 \pm 0.32$  g. Además observaron que la obesidad (ratones obesos) producía el mismo efecto

(tumor de ratones obesos, 1.94±0.18 g); sin embargo ambos factores no se potenciaron (tumor de ratones obesos sometidos a HI, 1.69±0.23 g). Además encontraron que los niveles plasmáticos del VEGF (vascular endothelial growth factor, factor de crecimiento de endotelio vascular) eran proporcionales al tamaño del tumor, duplicándose en ratones con HI, ratones con obesidad y en ratones con HI+obesidad. Casi simultáneamente Nieto et al. (16), comunicaban un estudio suyo a la asociación SAOS-cáncer realizado en 1522 pacientes cuya historia clínica siguen desde hace 22 años. La Tabla 3 recoge los datos más relevantes.

Parámetro	Nº global pacientes	IAH<5 (Normales)	IAH 5-14.9	IAH 15-29.9	IAH ≥ 30
<b>Número de Pacientes</b>	1522	1157	222	84	59
<b>Edad</b>	47.5 (8.1)	46.8 (7.9)	49.8 (8.1)	50.8 (8.6)	49.4 (8.6)
<b>IMC</b>	29.9 (6.6)	28.7 (5.9)	32.3 (6.5)	34.3 (7.1)	38.6 (8.4)
<b>Fumador Antiguo</b>	38.6	35.1	41.9	51.2	50.9
<b>Fumador Actual</b>	18.1	18.5	16.7	15.5	18.6
<b>Mortalidad por todas las causas (por 1000 personas-año; Intervalo de confianza del 95% )</b>	4.29 (3.5–5.2)	3.24 (2.5–4.1)	6.88 (4.4–10.2)	5.02 (2.0–10.3)	15.57 (8.7–25.7)
<b>Mortalidad por Cáncer (por 1000 personas-año; Interv. confianza 95 )</b>	1.92 (1.4–2.5)	1.54 (1.1–2.2)	1.92 (0.8–4.0)	3.58 (1.2–8,4)	7.27 (2.9–15.0)

**Tabla 3**

También hay una correlación entre el *índice de hipoxemia* (% del tiempo de sueño en que la SatHbO<sub>2</sub> es <90%) y muerte por cáncer, lo que sugiere una relación positiva entre VEGF-cáncer en los pacientes con SAOS. El estudio concluye diciendo que se documenta una asociación entre SAOS y riesgo de cáncer pero que dada la fuerte asociación entre SAOS y obesidad (se estima que el 6% de los cánceres en USA son atribuibles a la obesidad) (17), tal vez la presencia de AOS ayude a explicar la relación entre obesidad y cáncer. En experimentos que se están realizando en la actualidad en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Fisiología de

nuestra Facultad, se está estudiando el efecto de la HI en la tumorigénesis espontánea en ratones con edades equivalentes a los 50-65 años humanos sin ningún factor (obesidad, diabetes, etc) que permitirá definir de forma inequívoca la relación cáncer-HI.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

El SAOS se considera un problema de salud pública de primera magnitud dada su elevada prevalencia, el deterioro que produce en la calidad de vida y su rol en múltiples enfermedades. Sin embargo, a pesar de disponer de tratamientos eficaces, en España solo se ha tratado y diagnosticado a un porcentaje muy pequeño de estos enfermos. Esta situación es similar en el resto del mundo. Cada día es más probable que el número de enfermos de SAOS aumente dada la actual epidemia de sobrepeso y obesidad existente a nivel mundial.

En estos pacientes, un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado con presión continua por vía nasal (CPAP), una buena higiene del sueño, dieta y cambios para un estilo de vida saludable, pueden significar una gran mejora, evitar las consecuencias negativas de la enfermedad y ahorrar gran cantidad de recursos económicos y sanitarios.

Para lograr este objetivo es necesaria la colaboración y la toma de conciencia de todos los profesionales de la salud. Es importante resaltar que dentro de los equipos de salud interdisciplinares que han de encargarse del tratamiento de estos pacientes, es fundamental la labor del dietista-nutricionista. Dado que la mayoría de los pacientes que sufren de SAOS tienen sobrepeso u obesidad y que la pérdida de peso puede resultar curativa para muchos de ellos, se hace imprescindible el apoyo de un dietista-nutricionista que evalúe, guíe y aconseje en el ámbito de la alimentación y los cambios hacia un estilo de vida saludable. El dietista-nutricionista también podrá encargarse desde sus competencias de otras patologías relacionadas con el SAOS, que frecuentemente están presentes en estos pacientes (como la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión...), que requieren tratamiento dietético para su mejora y control. Cabe destacar que es muy probable que el dietista-nutricionista en su labor diaria encuentre a pacientes que sufran de SAOS y no estén diagnosticados ni tratados, pudiendo derivar a estos al especialista para poner solución al problema médico.

Dada la magnitud del problema, es fundamental la recopilación de información mediante una revisión bibliográfica, que proporcione información actualizada a los dietistas-nutricionistas, ya que en los años de formación universitaria apenas se ha mencionado el SAOS y sus consecuencias.

### **3. OBJETIVOS**

El objetivo principal del presente trabajo de fin de grado es el de realizar una revisión bibliográfica y puesta al día sobre el síndrome de apnea obstructiva del sueño y su relación con alteraciones metabólicas.

Como objetivo secundario se plantea el destacar la labor del dietista-nutricionista en los equipos multidisciplinares para el tratamiento de los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.

#### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

Para la elaboración del presente trabajo se han utilizado como material trabajos publicados en revistas de internacionales de alto índice de impacto dentro de su área. Su búsqueda se ha realizado en la base de datos [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Las palabras clave empleadas para la búsqueda han sido: sleep apnea and obesity, SAOS, sleep apnea and metabolic syndrome, sleep apnea and hypertension, sleep apnea and diabetes.

La búsqueda bibliográfica se ha acotado a los artículos de los últimos 5 años como máximo aunque en el apartado de introducción se han usado algunos artículos más antiguos por motivos históricos.

## **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

En los últimos 30 años la prevalencia de obesidad y diabetes se ha incrementado enormemente en los países industrializados, y la limitación auto impuesta de las horas de sueño, actualmente muy común, se empieza a reconocer como un factor contribuyente al desarrollo de las mismas, junto con la ingesta calórica aumentada y el sedentarismo. Como se ha comentado anteriormente, el SAOS, que conlleva a una situación de hipoxemia y fragmentación del sueño, se ha convertido en una patología muy prevalente como consecuencia de la epidemia de obesidad y ha contribuido, en un círculo vicioso, a los problemas metabólicos de estos pacientes. (18,19) El SAOS se relaciona con múltiples patologías, en este apartado se van a exponer y discutir los resultados obtenidos tras la búsqueda bibliográfica de información en relación con el SAOS, la obesidad y la diabetes tipo 2 y la relación que existe entre estas patologías .

### **5.1 Diabetes**

La diabetes mellitus tipo 2 es un problema de salud pública que tiene una gran importancia por tener una alta morbilidad, mortalidad y unos costes sanitarios asociados elevados (20). Se trata de un trastorno metabólico complejo que implica resistencia a la insulina, una menor secreción de insulina y una disminución de la utilización de glucosa por los tejidos con el consiguiente aumento de la cantidad de glucosa en sangre. Los estadios tempranos de esta enfermedad se caracterizan por la resistencia a la insulina, que causa hiperglucemia postprandial. Posteriormente acontece una fase de deterioro en la respuesta a la insulina y también una menor producción de la misma, que conlleva a un aumento de las concentraciones plasmáticas de glucosa. La sensibilidad reducida a la insulina, o resistencia a la insulina, ocurre cuando se necesitan cantidades elevadas de esta hormona para reducir los niveles de glucosa plasmática.

Cada vez está más claro que el estilo de vida moderno, caracterizado por la inactividad física y el aumento de la ingesta, está implicado en la prevalencia a nivel mundial, cada vez mayor, de diabetes tipo 2. En la patogénesis de esta enfermedad también intervienen otros factores (de comportamiento, ambientales) que contribuyen a la progresión de la misma. La diabetes tipo 2 y el SAOS comparten factores de riesgo, esto es, el sexo masculino, más frecuentes en la edad avanzada, la obesidad y especialmente la obesidad visceral.

Hay una creciente evidencia de que el SAOS es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y mortalidad asociada. Los datos disponibles de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos, cada día más abundantes, sugieren que el SAOS también se asocia independientemente con alteraciones en el metabolismo de la glucosa y aumenta el riesgo de estos pacientes de desarrollar diabetes tipo 2, y además en pacientes no diabéticos, el SAOS se asocia con resistencia a la insulina en relación con el grado de hipoxemia nocturna (19,21). Estudios experimentales en animales y humanos han demostrado que la hipoxia intermitente y la reducción de horas de sueño (por la fragmentación del mismo), como ocurre en el SAOS, provocan efectos adversos en el metabolismo de la glucosa. Estudiar todos estos fenómenos en los pacientes de SAOS es bastante complicado debido a los factores de confusión asociados con la obesidad. (19,20)

A día de hoy la prevalencia de SAOS en pacientes con diabetes tipo 2 es del 58-86%, dependiendo de las diferentes poblaciones de estudio y de los criterios para el SAOS (20,21) Por lo tanto, la evidencia actual sugiere que la diabetes tipo 2 es más prevalente en los pacientes con SAOS en comparación con los pacientes que no tienen SAOS, además, esta asociación parece ser independiente de los factores de riesgo compartidos. Sin embargo, se necesitan más datos para concluir que el SAOS representa un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes tipo 2 a lo largo del tiempo (21,22).

Los mecanismos fisiopatológicos que conducen a alteraciones en el metabolismo de la glucosa en pacientes de SAOS son probablemente múltiples. De entre ellos destacan una mayor actividad simpática, la hipoxia intermitente, la fragmentación del sueño y un menor número de horas del mismo, la desregulación del eje hipotalámico-hipofisario, la existencia de una disfunción endotelial y también alteraciones en la producción y liberación por parte de los adipocitos de moléculas con una gran actividad biológica llamadas adipocitoquinas tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), la leptina, o la adiponectina. Todos ellos se proponen como posibles mecanismos para las alteraciones en el metabolismo de la glucosa en estos pacientes (14,18,22).

En varios estudios epidemiológicos la fragmentación del sueño y menor número de horas de sueño, en adultos sanos sin SAOS, afectan a la tolerancia a la glucosa (23).

Se ha visto que a mayor grado de severidad del SAOS, el control glucémico empeora, por lo que reducir la severidad del SAOS es una opción terapéutica importante en estos pacientes (22). En pacientes con SAOS se han realizado numerosos estudios en los que se evalúa los efectos del tratamiento con CPAP en el metabolismo de la glucosa, tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos. Cada vez existe una mayor evidencia que sugiere que los trastornos metabólicos pueden mejorarse parcialmente mediante el tratamiento con CPAP, lo que además, refuerza la sospecha del papel causal entre el SAOS y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa. En estos sujetos el parámetro que se ve afectado de manera positiva con mayor frecuencia es la sensibilidad a la insulina, lo que es de gran utilidad en el SAOS, que se caracteriza por resistencia a la insulina (23,24,25).

Los mecanismos por los que se cree que el tratamiento con CPAP mejora los parámetros glucémicos son (23)

- ▲ Mejor calidad de sueño
- ▲ Menor fragmentación del sueño
- ▲ Disminución en el grado de hipoxia intermitente
- ▲ Mayor cantidad de sueño en fase lenta profunda
- ▲ Disminución de la actividad del sistema nervioso simpático
- ▲ Mejora del patrón de hormonas que regulan el apetito

Basándose en la evidencia actual, los profesionales sanitarios deben manejar el riesgo de SAOS en pacientes con diabetes tipo 2 y, además, evaluar el riesgo de desarrollarla en los pacientes que padecen SAOS. Se necesita realizar más investigación, usando estudios bien diseñados con seguimiento prolongado en el tiempo, para demostrar completamente el papel del SAOS en la relación causal del desarrollo de diabetes tipo 2 y su gravedad. En particular, los futuros estudios deberán prestar especial cuidado a los factores de confusión de la obesidad central en el nexo entre el SAOS y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Las interacciones entre la creciente epidemia de obesidad, SAOS y diabetes tipo 2 son complejas e incluyen múltiples vías. Una mejor comprensión de la relación entre SAOS y diabetes puede tener importantes implicaciones en la salud pública (2).

## 5.2 Obesidad

La obesidad se ha convertido en la actualidad en uno de los problemas de salud pública más importantes. Su prevalencia ha ido en aumento en los países desarrollados durante las últimas décadas y está empezando a afectar también a los países en vías de desarrollo. Esto se atribuye al estilo de vida moderno caracterizado por la inactividad física y una dieta excesiva en calorías.

La obesidad se desarrolla a partir de un desbalance en la ingesta energética a lo largo del tiempo, siendo la ingesta mayor a los requerimientos energéticos o gasto energético. Como consecuencia se produce un acumulo excesivo de grasa corporal en el tejido adiposo, haciendo que aumente la masa corporal total. El acúmulo de grasa corporal puede clasificarse en dos tipos según su localización:

- Visceral o central: el exceso de grasa corporal se encuentra distribuido mayormente en la cavidad torácica. Es más frecuente en varones. Este tipo es el que mayor comorbilidad lleva asociado.
- Periférica: el exceso de grasa corporal se encuentra distribuido homogéneamente en todo el cuerpo. Más frecuente en mujeres.

La obesidad, especialmente la obesidad de tipo visceral, es el factor de riesgo más común en el desarrollo del SAOS (26,27). La obesidad es también un factor de riesgo importante para la diabetes mellitus tipo 2 y los problemas cardiocirculatorios (28).

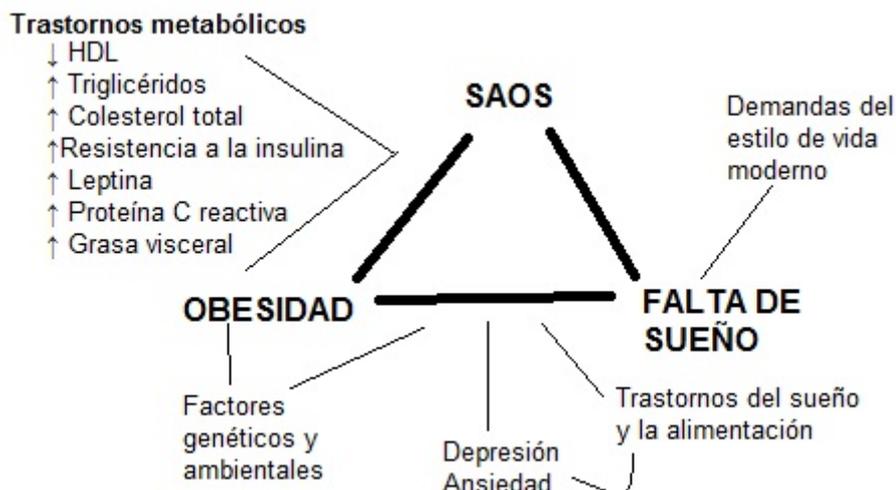
El síndrome metabólico (SM) está fuertemente asociado a la obesidad y al SAOS. Se trata de un conjunto de trastornos, en los que se incluye: hipertensión, resistencia a la insulina, obesidad central y dislipemia (27). En los sujetos con SM la prevalencia de SAOS es del 68% (13). A pesar de que la evidencia sugiere una relación de causalidad independiente entre el SM y el SAOS como una única entidad sindrómica, el tema todavía es controvertido. Dada la relación tan entrelazada entre el SM y la AOS y sus componentes comunes, se está proponiendo que la AOS pueda ser una manifestación más de un SM más avanzado (27).

La obesidad, con su gran impacto negativo para la salud, es de gran importancia entre los factores de riesgo del SAOS, ya que es el único factor de riesgo modificable en esta patología. La pérdida de peso debe de ser un pilar en el tratamiento de estos pacientes, ya que sus efectos beneficiosos sirven tanto para mejorar el SAOS como los problemas de salud asociados a la obesidad (especialmente los cardiovasculares) (26,27).

Hay un estudio (29) de colaboración en el que se han analizado 57 estudios prospectivos, con una muestra de casi 900.000 sujetos (de Norte América y Europa). Se vio que por cada incremento de 5 kg/m<sup>2</sup> en el IMC se incrementaba la mortalidad total en un 30%, un 40% la mortalidad por enfermedad cardiovascular, un 60-120% para la diabetes y enfermedades renales y hepáticas, un 20% para las enfermedades respiratorias y un 10% para el cáncer. Para un IMC de 30-35 kg/m<sup>2</sup>, la supervivencia media se reduce 2-4 años, y para un IMC de 40-45 kg/m<sup>2</sup> se reduce entre 8-10 años.

El impacto que los cambios en el peso corporal tiene sobre el SAOS se ha demostrado en dos importantes estudios de cohortes, el Winsconsin Sleep Cohort Study (30) y el Sleep and Health Health Study (31). En ellos se ha visto que una ganancia ponderal del 10% se asocia con un incremento del 32% en el IAH. A su vez, una reducción ponderal del 10% se asocia con una reducción del 26% en el IAH. Durante el seguimiento se vio que los varones que sufrieron una ganancia de peso de >10kg tenían un riesgo 5 veces mayor de incrementar los valores del IAH a >15. En cambio, para el mismo grado de ganancia de peso en las mujeres, el riesgo de incrementar el IAH a >15 era del 2,5 veces mayor.

La asociación entre el SAOS y la obesidad es compleja y seguramente de origen multifactorial (Figura 1). Los pacientes diagnosticados recientemente de SAOS tienen dificultad para perder peso, es más, es posible que también tengan mayor predisposición a ganarlo, comparándolos con pacientes obesos que no sufren de SAOS. En las revistas especializadas van apareciendo un número de estudios cada vez mayor, en los que se ha visto que un número menor de horas de sueño y una peor calidad del mismo (como ocurre en el SAOS), conduce a una ganancia de peso (18). También se ha visto que el estar obeso conduce a un menor número de horas de sueño y de peor calidad. Esto sugiere que puede que nos encontremos frente a un “círculo vicioso”, en el que un sueño de peor calidad lleve a ganar peso y la ganancia ponderal resultante lleve a desarrollar trastornos del sueño, reduciendo aún más y perpetuando la menor duración y calidad del mismo (23).



**Figura 1 (Adaptada de 10)**

El mecanismo por el que esto ocurre parece estar relacionado con la regulación del hambre-saciedad. Tanto el SAOS como la obesidad se han asociado a niveles alterados de hormonas orexígenas (grelina) y anorexígenas (leptina). La leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo y sus niveles aumentan exponencialmente en relación con el aumento de la masa grasa del organismo. La mayoría de personas obesas tienen niveles elevados de leptina, lo que indica que la obesidad es un estado de resistencia a la leptina. El rol principal de la leptina es el de reducir el apetito. Se ha visto que los sujetos con SAOS tienen los niveles de leptina más elevados que los controles obesos sin SAOS. El incremento en los niveles de leptina es proporcional a la gravedad del SAOS. Estos datos se relacionan con la disfunción endotelial. Se cree pues, que la leptina puede contribuir a la patogénesis de las complicaciones cardiovasculares en el SAOS. Varios estudios han demostrado que los niveles de leptina se reducen tras algunas semanas o meses de tratamiento con CPAP (27).

Todas estas alteraciones en los niveles de estas hormonas conllevan a una menor saciedad y al aumento de la ingesta, con preferencia marcada por alimentos ricos en calorías y con un contenido de carbohidratos y grasas elevado (23,32). También se cree que una calidad mala del sueño conduce a una elección incorrecta de los alimentos a consumir por la excesiva somnolencia, mal humor, falta de atención e impulsividad que caracterizan este estado. En el estudio realizado por Dean W. Beebe et al (32), se vio que a mayor severidad en el SAOS, más ricas en calorías, carbohidratos y grasa eran las elecciones dietéticas de los pacientes.

Es probable que en el desarrollo del SAOS en pacientes obesos intervenga una carga mecánica para la caja torácica excesiva y una respuesta neuromuscular disminuida. Esto se debe a una restricción de la expansión pulmonar por la acumulación excesiva de adiposidad visceral, que impide la expansión diafragmática y de la caja torácica. Así pues, la capacidad funcional residual y el volumen residual están reducidos en personas obesas, lo que lleva a una reducción de la tracción caudal de la tráquea y esto incrementa la posibilidad de que la VAS se colapsen. Las imágenes de la VAS en estos pacientes muestran una talla menor, predominantemente en los laterales. Esto se atribuye al mayor tamaño del tejido adiposo faríngeo o a un mayor grosor de la pared muscular de la faringe (28,33).

Como ya se ha comentado, una reducción en el IMC se traduce en una mejoría del SAOS así como de los trastornos asociados. Se cree que la grasa visceral es la que desempeña el papel central como causa de los trastornos metabólicos, el incrementado del riesgo cardiovascular y el SAOS. Por ello, el énfasis debe hacerse en los cambios en el estilo de vida que tienen como objetivo el reducir la grasa visceral. Existe una clara evidencia en que un 5-10% de pérdida de peso en personas obesas se traduce en una reducción importante de la tensión arterial, el perfil lipídico, una mejora en la sensibilidad a la insulina, así como también en una mejora global en los factores protrombóticos y los marcadores inflamatorios, lo que lleva a una reducción del riesgo cardiovascular considerable.

Los expertos en este tema recomiendan intervenciones en el estilo de vida que conduzcan a una pérdida de peso y a aumentar la actividad física (34). El ejercicio físico y la pérdida de peso se asocian con una mejoría en el IAH (26,28,33). En los obesos mórbidos (en los que es especialmente prevalente el SAOS) que se someten a cirugía bariátrica se observa una mejoría marcada en el SAOS, a veces incluso, curativa. Existe un debate sobre si la cirugía bariátrica es mejor técnica que la intervención en el estilo de vida para la mejoría del SAOS, pero se ha llegado a la conclusión de que lo que realmente hace mejorar el SAOS y las comorbilidades asociadas es la pérdida de peso, sin importar la técnica empleada (27,33). Además, es importante destacar que aunque la cirugía bariátrica sea una opción terapéutica eficaz para la pérdida de peso, no puede ser aplicada a todos los pacientes ya que para realizarse esta operación se han de cumplir ciertos criterios o parámetros que no todos los pacientes de SAOS tienen. Por lo que la pérdida de peso mediante cambios en el estilo de vida debería ser la opción a seguir en estos casos. En el caso de los pacientes que se sometan a la cirugía, es también necesario introducir estos cambios

o hábitos de vida antes y después de la cirugía para garantizar su éxito a corto y largo plazo.

El hecho de que la obesidad esté tan ligada al SAOS hace que combinar el tratamiento con CPAP con la pérdida de peso y la actividad física, sea de vital importancia en estos pacientes. Merece ser destacado que los pacientes de SAOS requieren una intervención personalizada. Normalmente, estos pacientes tienen poca energía y se sienten somnolientos, lo que hace que el programa de ejercicio deba ser progresivo y personalizado para lograr la adherencia deseada.

En cuanto al tratamiento dietético, no se conoce cuál es la dieta de mejores características para el tratamiento de los pacientes de SAOS, aunque los últimos estudios sugieren una mejor eficacia con la dieta mediterránea. Además, recientemente se ha visto que la dieta mediterránea es la que mejor control glucémico y mayor pérdida de peso produce en el manejo de la diabetes tipo 2 (35,36). En conclusión, en estos pacientes una dieta y estilo de vida apropiado no son menos importantes que el tratamiento con CPAP, ya que es probable que además de sufrir SAOS, también padezcan obesidad y síndrome metabólico.

### **5.3 Síndrome de Hipoventilación-Obesidad**

El síndrome de hipoventilación-obesidad (SHO) es un trastorno que cada vez es más frecuente pero resulta bastante desconocido y poco diagnosticado. Se trata de un cuadro clínico que se da en individuos obesos ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) con hipercapnia ( $PaCO_2 > 45 \text{ mmHg}$ ) mientras están despiertos cuando todas las demás posibles causas (enfermedad pulmonar o neuromuscular) que podrían causar la hipercapnia han sido descartadas. Aunque la AOS no forma parte de este trastorno, con frecuencia está presente en estos pacientes. Uno de los signos que distinguen estos trastornos a la hora del diagnóstico es que en el SHO suele estar presente la disnea, mientras que en el SAOS no. Si un individuo obeso presenta hipercapnia mientras duerme, pero no cuando está despierto, no puede considerarse que sufra de SHO. Se baraja la opción de que este último tipo de paciente pueda sufrir un SHO latente que se desarrolle con el tiempo.

La prevalencia del trastorno va en aumento ligada a la de obesidad. En la actualidad se calcula que en torno a un 10-20% de los pacientes externos que visitan las clínicas especializadas en trastornos del sueño y un 50% de los pacientes hospitalizados con un  $IMC$  igual o superior a  $30 \text{ kg/m}^2$  lo padecen.

Se cree que este síndrome se genera partir de una compleja interacción entre los trastornos respiratorios del sueño (entre los que se incluye el SAOS), impulso respiratorio disminuido y dificultades respiratorias asociadas a la obesidad. Se asocia con gran morbilidad y mortalidad, así como un mayor gasto sanitario.

Actualmente, las opciones de tratamiento son: tratar con CPAP el SAOS en caso de que esté presente y reducir el peso corporal, ya sea mediante cambios en el estilo de vida o mediante cirugía bariátrica (37,38,39).

## **6. CONCLUSIONES**

Nos encontramos ante un problema de gran magnitud y alcance en la población actual al que hay que poner freno. El paciente que sufre de SAOS es con frecuencia pluripatológico y necesita un abordaje multidisciplinar. Dada la fuerte relación entre el SAOS y la obesidad es de vital importancia la pérdida de peso y la introducción de hábitos de vida saludable (dieta saludable en cantidad y calidad, mejor higiene del sueño, ejercicio físico), destacando aquí la importancia del papel del dietista-nutricionista en el tratamiento de estos pacientes. La evidencia actual nos dice que el mejor tratamiento disponible para los enfermos de SAOS es el conjunto entre CPAP, pérdida de peso y cambios en el estilo de vida.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo Español del Sueño (GES). Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch bronconeumol 2005; 41(4): 100-110.
2. Butt M, Dwivedi G, Khair O, Lip GY. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. Int J Cardiol. 2010; 139: 7-16.
3. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. J Appl Physiol. 2005; 99(6): 2440-50
4. Gonzalez C, Yubero S, Gomez-Niño MA, Agapito T, Rocher A, Rigual R, Obeso A, Montserrat JM. Some reflections on intermittent hypoxia. Does it constitute the translational niche for carotid body chemoreceptor researchers? Adv Exp Med Biol. 2012; 758: 333-42.
5. V.M Eguía, J.A Cascante. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Concepto, diagnóstico y tratamiento médico. An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (Supl. 1): 53-74.
6. J. Durán-Cantollaa, J. Marb, G. de La Torre Muñecasa, R. Rubio Aramendia y L. Guerra. El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en España. Disponibilidad de recursos para su diagnóstico y tratamiento en los hospitales del Estado español. Arch Bronconeumol 2004; 40(6): 259-267.
7. Jamie C.M. Lam, S.K. Sharma, Bing Lam. Obstructive sleep apnoea: Definitions, epidemiology & natural history. Indian J Med Res 2010; 131: 165-170.
8. Villa Asensi JR, Martínez Carrasco C, Pérez Pérez G, Cortell Aznar I, Gómez-Pastrana D, Alvarez Gil D, González Perez-Yarza E. Síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Neumología Pediátrica; 2009. Protocolos de la AEP.
9. Patricia Lloberesa, Joaquín Durán-Cantollab, Miguel Ángel Martínez-Garciac, José María Marínd, Antoni Ferrere, Jaime Corralf, Juan Fernando Masaf, Olga Parrag, Mari Luz Alonso-Álvarezh y Joaquín Terán-Santosi. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch Bronconeumol. 2011; 47(3):143-156.

10. Abel Romero-Corral, Francisco Lopez-Jimenez. Interactions between obesity and obstructive sleep apnoea, implications for treatment. *CHEST* 2010; 137(3): 711-719.
11. Wang Zhang, Liang-yi Si. Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) and hypertension: Pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches. *UJMS* 2012; 117: 370-382.
12. Masahiko Kato, Taro Adachi, Yuki Koshino, Virend K. Somers. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Circ J* 2009; 73: 1363–1370.
13. Jamie chung Mei Lam, Judith Choi Wo Mak, Mary Sau Man Ip. Obesity, obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Respirology* 2012; 7: 223-236.
14. Andrew D. Calvin, Felipe N., Francisco Lopez-Jimenez, Virend K. Somers. Obstructive sleep apnea, inflammation and the metabolic syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders* 2009; 7(4): 271-277.
15. Almendros I, Montserrat JM, Ramírez J, Torres M, Duran-Cantolla J, Navajas D, Farré R. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2012; 39: 215-217.
16. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farré R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(2): 190-194.
17. Polednak AP. Estimating the number of U.S. incident cancers attributable to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers. *Cancer Detect Prev.* 2008; 32: 190-199.
18. Christopher Zammit, Helen Liddicoat, Ian Moonsie, Himender Makker. Obesity and respiratory diseases. *Int. J. Gen. Med* 2010; 3: 335–343.
19. Nan Hee Kim. Obstructive sleep apnea and abnormal glucose metabolism. *Diabetes Metab J* 2012; 36: 268-272.
20. Esra Tasali, Babak Mokhlesi, Eve Van Cauter. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes, interacting epidemics. *Chest* 2008; 133: 496-506.

21. Luciano F. Drager, Fellowa,b, Jonathan C. Jun, Vsevolod Y. Polotsky. Metabolic consequences of intermittent hypoxia: relevance to obstructive sleep apnoea. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 843-851.
22. Sushmita Pamidi, Renee S. Aronsohn, Esra Tasali. Obstructive sleep apnea: role in the risk and severity of diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010; 24(5): 703-715.
23. Lisa L. Morselli, Aurore Guyon, Karine Spiegel. Sleep and metabolic function. *Arch Eur J Physiol* 2012; 463: 139-160.
24. Arthur Dawson, Susan L. Abel, Richard T. Loving, George Dailey, Farhad F. Shadan, John W. Cronin, Daniel F. Kripke, Lawrence E. Kline. CPAP therapy of obstructive sleep apnea in type 2 diabetics improves glycemic control during sleep. *JCSM* 2008; 4(6): 538-542.
25. Ambika R. Babu, James Herdegen, Leon Fogelfeld, Susan Shott, Theodore Mazzone. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005; 165: 447-452.
26. Maria R. Bonsignore, Anne-Laure Borel, Elizabeth Machan, Ron Grunstein. Sleep apnea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 353-364.
27. Jamie chung mei lam, Judith choi wo mak, Mary sau man ip. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Respirology* 2012; 17: 223-236.
28. Maree Barnes, Unna Raquel Goldsworthy, Belinda Ann Cary, Catherine Jane Hill. A diet and exercise program to improve clinical outcomes in patients with obstructive sleep apnea – A feasibility study. *JCSM* 2009; 5(5): 409-415.
29. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900.000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083-1096.
30. Paul E. Peppard, Terry Young, Mari Palta, Jerome Dempsey, James Skatrud. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284(23): 3015-3021.

31. Anne B. Newman, Greg Foster, Rachel Givelber, Javier Nieto, Susan Redline, Terry Young. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2408-2413.
32. Dean W. Beebe, Nate Miller, Shelley Kirk, Stephen R. Daniels, Raouf Amin. The association between obstructive sleep apnea and dietary choices among obese individuals during middle to late childhood. *Sleep Med.* 2011; 12(8): 797-799.
33. Jan Magnus Fredheim, Jan Rollheim, Rune Sandbu, Dag Hofsvø, Torbjørn Omland, Jo Røislien, Jøran Hjelmæsæth. Obstructive sleep apnea after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass and intensive lifestyle intervention. *JCSM* 2013; 9(5): 427-432.
34. Lawrence J. Epstein, David Kristo, Patrick J. Strollo, Norman Friedman, Atul Malhotra, Susheel P. Patil, Kannan Ramar, Robert Rogers, Richard J. Schwab, Edward M. Weaver, Michael D. Weinstein. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *JCSM* 2009; 5(3): 263-276.
35. Christopher Papandreou, Sophia E. Schiza, Izolde Bouloukaki, Christos M. Hatzis, Anthony G. Kafatos, Nikolaos M. Sifakas, Nikolaos E. Tzanakis. Effect of mediterranean diet versus prudent diet combined with physical activity on OSAS: a randomised trial. *Eur Respir J* 2012; 39: 1398-1404.
36. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368 (14): 1279-1290.
37. Amanda J. Piper, Ronald R. Grunstein. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 292-298.
38. Amanda J. Piper. Obesity hypoventilation syndrome: The big and the breathless. *Sleep Medicine Reviews* 2011; 15: 79-89.

39. Claudio Rabeca, Pilar de Lucas Ramos, Daniel Veale. Complicaciones respiratorias de la obesidad. Arch Bronconeumol. 2011; 47(5): 252-261.