



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

HGR No.1 CARLOS MacGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO

**SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y SU RELACION CON LA
RESISTENCIA A LA INSULINA**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO
DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
PRESENTA**

DR. JORGE EDUARDO MONDACA FIGUEROA

PARTICIPANDO COMO ASESORES DE TESIS

**DR. CARLOS CUAUHTÉMOC SOLÍS PEREZ
JEFE DEL SERVICIO DE INHALOTERAPIA Y LABORATORIO DEL SUEÑO DEL HGR No.
1 CARLOS MacGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL INSTITUTO MEXICANO DEL
SEGURO SOCIAL**

**DRA. MARIA GUADALUPE CASTRO MARTÍNEZ
EX-JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y EX-TUTOR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN en MEDICINA INTERNA DEL HGR No. 1 CARLOS MacGREGOR
SÁNCHEZ NAVARRO DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA
PROFESOR ADJUNTO Y JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA DEL HGR No.1 CARLOS MacGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO
DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**DRA. MARÍA GABRIELA LICEAGA CRAVIOTTO
PROFESORA TITULAR Y JEFA DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HGR No. 1 CARLOS
MacGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

FEBRERO 2011

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.



SEGURO Y SOLIDARIDAD SOCIAL



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. GISELE OROZCO BISSON

**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DEL HGR No.1 CARLOS MacGREGOR
SÁNCHEZ NAVARRO DEL DISTRITO FEDERAL.**

DRA. MARÍA GABRIELA LICEAGA CRAVIOTTO

**PROFESORA TITULAR Y JEFA DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HGR No. 1 CARLOS
MacGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA

**PROFESOR ADJUNTO Y JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA DEL HGR No.1 CARLOS MacGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO
DEL DISTRITO FEDERAL.**

DR. CARLOS CUAUHTÉMOC SOLÍS PEREZ

**JEFE DEL SERVICIO DE INHALOTERAPIA Y LABORATORIO DEL SUEÑO DEL HGR No.
1 CARLOS MacGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL INSTITUTO MEXICANO DEL
SEGURO SOCIAL**

Índice de contenido

DEDICATORIA.....	5
INTRODUCCIÓN MARCO TEÓRICO.....	6
JUSTIFICACION.....	10
Pregunta de investigación.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
HIPOTESIS.....	11
OBJETIVOS.....	11
Variables:.....	11
MATERIAL Y METODOS.....	12
Análisis estadístico.....	14
Aspectos éticos.....	14
RESULTADOS.....	15
CONCLUSIONES.....	21
Consentimiento Informado.....	22
ACLARACIONES.....	23
ANEXO A TABLA DE RECOLECCION DE DATOS.....	24
ANEXO B CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	25
Bibliografía.....	26

DEDICATORIA

A mi madre Irma y mi abuelita Guadalupe quienes incondicionalmente me brindaron apoyo y ánimo para concluir esta meta

A mis maestros por compartir su experiencia

A mis amigos y familiares

A mis pacientes quienes pese a su dolor colaboraron con mi formación

INTRODUCCIÓN MARCO TEÓRICO

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es una enfermedad caracterizada por obstrucción intermitente de la vía aérea superior, que trae como consecuencia hipoxemia nocturna periódica. Se entiende por apnea o hipopnea la interrupción, completa o parcial, de la respiración de una duración mayor a 10 segundos y que suele acompañarse de un descenso en la saturación de oxígeno. Con repetición de estos episodios en un número mayor de 5 apneas o 10 apneas-hipopneas por hora de sueño y originando que el sueño no sea reparador con la consiguiente aparición de somnolencia diurna, presencia de fatiga crónica, trastornos en el área cognitiva y alteraciones respiratorias y cardiovasculares Favoreciendo con esto a largo plazo incremento en la morbilidad cardiovascular, en la mortalidad, empeoramiento en las funciones neuro psicológicas y excesiva somnolencia diurna(9,10)

Durante el dormir el control de la respiración depende básicamente de estímulos químicos: niveles de oxígeno (O_2) y de bióxido de carbono (CO_2); además de verse influenciado por otros factores tales como el calibre de la vía aérea superior, la etapa de sueño y la posición corporal. Todos estos factores pueden significar una carga mecánica para la que no siempre hay una compensación adecuada.

El reconocimiento de patrones respiratorios anormales y sus consecuencias es el objetivo principal de la Clínica del sueño. Una de las alteraciones más comunes y con mayor morbimortalidad es el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Este es un trastorno crónico del patrón respiratorio durante el dormir en el que se presentan pausas respiratorias repetidas, que pueden acompañarse de trastornos en el intercambio de gases sanguíneos, cambios hemodinámicos y fragmentación de la arquitectura normal de sueño. Ocurre un colapso repetido total o parcial de la faringe (apnea o hipopnea), durante el cual aparece bradicardia, y de acuerdo a la reserva funcional pulmonar del sujeto, ocurre hipoxemia e hipercapnia que pueden llegar a ser graves.

Para terminar la apnea ocurre un alertamiento o despertar, que se acompaña de restitución de los niveles de O_2 y CO_2 , pero también de taquicardia y elevación de la presión sistémica. De acuerdo con la severidad en el número y duración de las apneas e hipopneas, se desarrollará hipertensión arterial pulmonar, cor pulmonale, hipertensión arterial sistémica, y riesgo de arritmias e infarto del miocardio durante el sueño.

La enfermedad se diagnostica mediante un estudio denominado polisomnografía; Durante este estudio podemos registrar tanto en un polígrafo como en un sistema computarizado 4-6 variables electroencefalográficas para determinar las diferentes etapas de sueño y la presencia de alertamientos y despertares. Se monitoriza el patrón respiratorio con un sensor de flujo oronasal, movimiento torácico y abdominal, oximetría de pulso, CO_2 espirado y un micrófono para ronquido. Si las apneas son severas, durante el mismo estudio iniciamos ajuste del nivel óptimo de presión que elimine las apneas y los alertamientos, y si es necesario se ajusta también el nivel apropiado de oxígeno suplementario. El análisis detallado de las 14-16 variables estudiadas y reporte final estarán listos en el expediente aproximadamente 10 días después de realizada la polisomnografía

Los pacientes con SAOS pueden encontrarse con saturación de dióxido de carbono normal o bien cursar con hipercapnia, dependiendo directamente de su capacidad funcional pulmonar y su relación con enfermedades pulmonares. En general los pacientes con SAOS normocápnicos muestran una respuesta ventilatoria normal a la estimulación con dióxido de carbono, mientras que aquellos con hipercapnia crónica tienen una respuesta ventilatoria deprimida (11,12)

Prinz estudió la norepinefrina plasmática en sujetos sanos jóvenes y viejos en donde observa que se encuentra incrementada en el sueño REM, no siendo así en el sueño NREM. Carlson en 1993 estudia la actividad simpática en los pacientes con SAOS encontrando además del incremento de la actividad simpática en el sueño REM que ésta era asociada con elevación de cifras tensionales de presión sistólica e incremento de norepinefrina; esto cuando se comparó con sujetos controles sanos. (26)

Krystof Narkiewicz estudia la actividad simpática en pacientes con SAOS normotensos e hipertensos encontrando que efectivamente la actividad simpática se encontraba incrementada más importantemente en el sueño REM en el sujeto hipertenso y posterior a la presencia de una apnea y que además se asociaba a elevación tensional de presión arterial sistólica y que posterior a la aplicación de CPAP existe disminución de la actividad simpática y de las cifras tensionales (27)

Oreste Marrone estudia a pacientes con SAOS y sujetos sanos efectuando determinación de epinefrina y norepinefrina a través de cromatografía líquida de alta presión de recolección de orina de 24 horas. En donde observa que existe incremento importante en el paciente con SAOS de dichas catecolaminas tanto en el día como en la noche y relaciona la presencia de la apnea con el incremento de la epinefrina e incremento de la cifra tensional de la presión arterial sistólica, situación que no se presentó con la norepinefrina. No encontró incremento de la norepinefrina, epinefrina en los sujetos controles sanos. (28)

La descarga adrenérgica producida por los episodios de apnea hipopnea del SAOS desencadena la liberación de una enorme cantidad de mediadores pro inflamatorios y hormonas de estrés como son cortisol glucagón y adrenalina, además de la hormona de crecimiento, la ACTH y la aldosterona que son capaces de producir una inhibición temporal de la secreción de insulina por contra regulación pues las células B pancreáticas ven disminuida su sensibilidad a la glucosa durante la estimulación simpática adrenérgica para posteriormente incrementar la secreción de la misma una vez cesado el estímulo coincidiendo con una etapa de hiperglucemia que es resultado de cierto grado de resistencia periférica a la acción de la insulina como efecto paradójico.

Se conoce como resistencia a la insulina a la alteración de la respuesta tisular a la acción de la insulina, esto refleja una menor captación de glucosa mediada por insulina, lo que propicia hiperinsulinismo con una inadecuada acción lipogénica favoreciendo la obesidad abdominal y la producción hepática de triglicéridos, que son liberados como VLDL a la sangre por lo que se ve favorecida la dislipidemia, así como la hipertensión que se ve incrementada por el hiperinsulinismo, incrementa la arterioesclerosis y prolonga el estado inflamatorio de la obesidad. (5)

Se acepta que la insulinoresistencia constituye la alteración patogénica más precoz e importante en la Diabetes mellitus tipo 2 . La mayoría de estos pacientes tienen insulinoresistencia e hiperinsulinismo. Hanefeld(24) constató en 357 hombres seguidos por 10 años una asociación significativa entre los niveles de insulinemia en ayuno con nuevas alteraciones electrocardiográficas.

Algunos investigadores plantean que los niveles elevados de la insulinemia constituyen un importante factor de riesgo de aterosclerosis. A través de la insulinoresistencia y del hiperinsulinismo se ha tratado de explicar el exceso de riesgo de enfermedad cardiovascular en el paciente diabético y en la población general.(16-23)

Los pacientes con hipertensión arterial, obesidad e hipertrigliceridemia pueden desarrollar Diabetes mellitus tipo 2 y presentar niveles elevados de insulina plasmática,(25) lo cual puede ocurrir 1 ó 2 décadas antes de que se manifieste la diabetes clínicamente.(26) La insulinoresistencia constituye un denominador común a las condiciones asociadas al hiperinsulinismo.

Recientemente se ha reconocido que el SAOS puede alterar el metabolismo de la glucosa (29) estudios en población abierta han mostrado que el ronquido se encuentra asociado con intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (30, 31). Sin embargo estas patologías comparten los mismos factores de riesgo como la obesidad central y la edad avanzada por lo que el control adecuado de estas variables confusoras es crítico al intentar establecer la asociación pura entre SAOS y resistencia a la insulina, sin embargo se han realizado estudios controlando exhaustivamente estas variables y se ha asociado la severidad del SAOS a mayor resistencia a la insulina y a un notable incremento de intolerancia a la glucosa (32)

El HOMA (homeostatic model assesment) es un instrumento matemático que compara los valores de glucosa plasmática con los valores de insulina y proporciona un resultado muy semejante al GOLD standard diagnóstico de la entidad que es el clamp euglucémico, se calcula obteniendo los valores basales de glucosa plasmática en mmol/l y de insulina plasmática en microU/litro dividida entre 22.5 (valor constante), su sensibilidad y especificidad es alta mientras las cifras de glucosa de ayuno sean menores a 126mg/dl. se considera resistencia a la insulina con un valor mayor a 3.5 en hombres y 3.8 en mujeres. (33)

En el estudio realizado por Mendoza Paniagua y cols titulado . Actividad simpática en pacientes con SAOS e hipertensión arterial sistémica de extracción nacional cuyos objetivos fueron Determinar la actividad simpática en el paciente con SAOS asociado a HAS y valorar el efecto de la oxigenoterapia estudiando una población de 28 individuos divididos en dos grupos, grupo 1 14 individuos entre 30 y 60 años con SAOS y HAS leve atendidos en neumología del IMSS; grupo 2 14 sujetos roncoadores habituales similares al grupo 1 realizando mediciones de presión arterial prolactina y catecolaminas así como su respuesta posterior a la oxigenoterapia. Encontrando que Existe estrés respiratorio crónico en el paciente con SAOS que a su vez condiciona hiperprolactinemia con deficiencia del sistema dopaminérgico central y periférico y demostrando que los pacientes con SAOS e hipertensión cursan con hipertensión arterial que mejora tras la administración de oxigenoterapia, los pacientes cursan con incremento en la actividad simpática y puede resultar útil la prevención

de la enfermedad vascular con el uso de bromocriptina como modulador de la TA los pacientes con oxigenoterapia mejoraron el perfil de catecolaminas mas no el de cortisol (7)

De dicho estudio se desprendió otro que intentó evaluar la eficacia de la bromocriptina y comparo su efecto con el enalapril estudiando una población de 28 individuos divididos en dos grupos, grupo 1 14 individuos entre 30 y 60 años con SAOS y HAS leve manejados con bromocriptina; grupo 2 14 sujetos roncadores habituales similares al grupo 1 manejados con enalapril evaluando su efectividad por 6 semanas pensando que la bromocriptina funciona como medicamento regulador de la tensión arterial por su acción central en receptores dopaminérgicos y demostrando que los pacientes cursaban con disfunción simpática de acuerdo a las determinaciones de prolactina cortisol y mineralocorticoides, el enalapril fue asi mismo útil en el manejo de la presión arterial, la bromocriptina no mostró superioridad en el control de la TA pero si mejoro las alteraciones simpáticas al actuar como modulador dopaminérgico (8)

Datos de numerosos estudios indican que el 10-20% de los pacientes con SAOS sufren de hipertensión pulmonar mantenida. Los pacientes con SAOS y EPOC han mostrado tener una alta prevalencia de hipertensión pulmonar, con cifras que alcanzan en las diferentes series hasta del 70%-80% (9,10).

En el estudio de YAGGI y CONCATO Apnea obstructiva del sueño como factor de riesgo para infarto cerebral y muerte que tuvo por objetivo Determinar el papel de la apnea obstructiva del sueño como único factor de riesgo para infarto cerebral realizando un estudio prospectivo experimental donde se siguió una cohorte de pacientes con SAOS durante cuatro años y determinaron la incidencia de infarto cerebral y muerte en pacientes con SAOS diagnosticado contra un grupo control sin SAOS, eliminando la presencia de otros factores de riesgo para la embolia cerebral se determinó la incidencia de infarto cerebral y de ataque isquémico transitorio en pacientes referidos al centro de medicina del sueño de Yale para valoración por apnea de sueño, se determinó como paciente con apnea aquel que mediante polisomnografía y aplicación de encuesta presentaba 5 o mas eventos de apnea por hora y era mayor de 50 años, el grupo control se obtuvo con aquellos pacientes que presentaron menos de 5 eventos de apnea por hora, se determinó la presencia de medicación antihipertensiva, con fibrilación auricular o diabetes para descartar otras posibles causas de infarto cerebral y se excluyeron aquellos pacientes con otras causas de apnea como postoperados de traqueostomía, usuarios de CPAP o historia de infartos previos miocárdicos o cerebrales. se utilizó el método de Kaplan Meier para determinar la participación de eventos agregados a la apnea y se uso la T de Students para determinar el intervalo de confianza en la participación del SAOS en el infarto cerebral. se siguió una cohorte de 1022 participantes de los cuales 697 padecían SAOS, se presentaron 22 infartos y 50 muertes en el grupo con SAOS y 2 infartos y 14 muertes en el grupo control. Incidentalmente se observó un aumento de los pacientes con infarto cerebral en aquellos con diabetes y saos, también en aquellos con hipertensión y Saos asi como un incremento en las muertes relacionado con mayor edad y Saos. Se determinó que la presencia de SAOS está directamente relacionada con el desarrollo de infarto cerebral y muerte asi como con co-morbilidades con un intervalo de confianza de 95% (5)

JUSTIFICACION

Con una prevalencia referida de hasta 4% en la literatura el síndrome de apnea obstructiva del sueño se ha logrado caracterizar como un factor de riesgo cardiovascular independiente, sin asociarse al incremento cada vez mayor de pacientes con hiperinsulinismo por resistencia a la insulina, que favorece glucosa alterada de ayuno y el posterior desarrollo de diabetes mellitus tipo 2

La presencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño en conjunto con hiperinsulinismo y su posible papel como protagonista en su génesis ha sido poco estudiado, con resultados mas bien dispares debido a la asociación entre factores de riesgo en común para ambas enfermedades como la obesidad sin esclarecerse su relación actual, esto resulta de trascendental importancia pues el hiperinsulinismo se ha involucrado como posible factor de riesgo cardiovascular aislado sin lograr demostrar su verdadero rol en esta patología, aunado a que se ha demostrado que la resistencia a la insulina favorece una aterosclerosis acelerada.

Los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño además de presentar un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular pueden presentar una incidencia mayor de diabetes y sus complicaciones por deterioro de las reservas pancreáticas de insulina y con ello determinar un nuevo factor de riesgo asociado a diabetes mellitus tipo 2

Pregunta de investigación

¿El síndrome de apnea del sueño predispone a la resistencia a la insulina?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño presentan estrés respiratorio crónico debido a los periodos de apnea durante el sueño, esto conlleva a descarga adrenérgica por actividad simpática y se encuentra perfectamente demostrado que entre otros esto es la causa de la hipertensión arterial asociada al síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Durante las fases de estrés respiratorio máximo (apnea) se secretan además de adrenalina otras hormonas como la hormona de crecimiento, el cortisol y el glucagón todas contrareguladoras de la insulina lo que favorece un estado de hiperglucemia temporal relativo que una vez que cede el estímulo nocivo requieren una mayor cantidad de insulina circulante para metabolizar este estado de hiperglucemia relativa

Es por esto que resulta interesante determinar la resistencia a la insulina de los pacientes con diagnóstico de síndrome de apnea obstructiva del sueño para determinar si este síndrome puede desarrollar resistencia a la insulina debido a que esto último se encuentra plenamente demostrado produce un incremento de riesgo cardiovascular asociado al que ya presentan los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño

HIPOTESIS

Los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño tendrán mayor prevalencia de resistencia a la insulina que aquellos diagnosticados con otras roncopatías.

OBJETIVOS

Conocer la ocurrencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño y de otras roncopatías de los pacientes referidos a la clínica del sueño del Hospital General Regional Número 1 “Dr Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

Determinar la ocurrencia de resistencia a la insulina mediante el cálculo de índice HOMA de los pacientes referidos a la clínica del sueño del Hospital General Regional Número 1 “Dr Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

Comparar la ocurrencia de la resistencia a la insulina en aquellos pacientes diagnosticados con síndrome de apnea obstructiva del sueño con aquellos diagnosticados con otras roncopatías y determinar si el síndrome de apnea obstructiva del sueño es un factor de riesgo para desarrollar resistencia a la insulina

Variables:

Variable dependiente: Resistencia a la insulina

Se conoce como resistencia a la insulina a la alteración de la respuesta tisular a la acción de la insulina, esto refleja una menor captación de glucosa mediada por insulina, lo que propicia hiperinsulinismo con una inadecuada acción lipogénica favoreciendo la obesidad abdominal y la producción hepática de triglicéridos, que son liberados como VLDL a la sangre por lo que se ve favorecida la dislipidemia, así como la hipertensión que se ve incrementada por el hiperinsulinismo, incrementa la arterioesclerosis y prolonga el estado inflamatorio de la obesidad.

El HOMA (homeostatic model assesment) es un instrumento matematico que compara los valores de glucosa plasmatica con los valores de insulina y proporciona un resultado muy semejante al GOLD standard diagnostico de la entidad que es el clamp euglucemico, se calcula obteniendo los valores basales de glucosa plasmatica en mmol/l y de insulina plasmatica en microU/litro dividida entre 22.5 (valor constante), su sensibilidad y especificidad es alta mientras las cifras de glucosa de ayuno sean menores a 126mg/dl. se considera resistencia a la insulina con un valor mayor a 3.5 en hombres y 3.8 en mujeres.

Variable Independiente: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es una enfermedad caracterizada por obstrucción intermitente de la vía aérea superior, que trae como consecuencia hipoxemia nocturna periódica. Se entiende por apnea o hipopnea la interrupción, completa o parcial, de la respiración de una duración mayor a 10 segundos y que suele acompañarse de un descenso en la saturación de oxígeno. Con repetición de estos episodios en un número mayor de 5 apneas o 10 apneas-hipopneas por hora de sueño y originando que el sueño no sea reparador con la consiguiente aparición de somnolencia diurna, presencia de fatiga crónica, trastornos en el área cognitiva y alteraciones respiratorias y cardiovasculares. Favoreciendo con esto a largo plazo incremento en la morbilidad cardiovascular, en la mortalidad, empeoramiento en las funciones neuro psicológicas y excesiva somnolencia diurna

La enfermedad se diagnostica mediante un estudio denominado polisomnografía; Durante este estudio podemos registrar tanto en un polígrafo como en un sistema computarizado 4-6 variables electroencefalográficas para determinar las diferentes etapas de sueño y la presencia de alertamientos y despertares. Se monitoriza el patrón respiratorio con un sensor de flujo oronasal, movimiento torácico y abdominal, oximetría de pulso, CO₂ espirado y un micrófono para ronquido. Si las apneas son severas, durante el mismo estudio iniciamos ajuste del nivel óptimo de presión que elimine las apneas y los alertamientos, y si es necesario se ajusta también el nivel apropiado de oxígeno suplementario. El análisis detallado de las 14-16 variables estudiadas y reporte final estarán listos en el expediente aproximadamente 10 días después de realizada la polisomnografía

MATERIAL Y METODOS

Se realizará durante un periodo comprendido entre noviembre 2009 y febrero 2010 polisomnografía a los pacientes referidos a la clínica del sueño del Hospital General Regional Número 1 “Dr Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” con el fin de conocer la ocurrencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño y de otras roncopatías, así como la prevalencia de resistencia a la insulina.

Se diagnosticará a los pacientes referidos a la clínica del sueño del Hospital General Regional Número 1 “Dr Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” mediante polisomnografía modificada dicho estudio consiste en estudiar durante la noche el patrón respiratorio del paciente referido a la clínica del sueño, con el número de apneas o hipopneas que se presentan durante el sueño y la saturación capilar de oxígeno así como su actividad eléctrica cerebral y cardíaca, dichos parámetros son registrados en un polígrafo computarizado y posteriormente analizados para estratificar al paciente

Se considerará paciente con SAOS aquel con un índice de apnea/hipopnea mayor a 10 o con más de 5 apneas durante una hora de sueño, cualquier otro índice se considera otra roncopatía

Una vez concluida la polisomnografía a la mañana siguiente se obtendrá por venopunción una muestra sanguínea del paciente, el cual se encontrará en ayuno, y será analizada para hacer determinación de insulina plasmática por inmunoensayo y de glucemia en ayuno por método de glucosa oxidasa para posteriormente realizar una determinación matemática de modelo homeostático mínimo (HOMA) y con ello establecer el diagnóstico de resistencia a la insulina.

Dicho modelo se calcula mediante la siguiente fórmula:

$(HOMA = \text{glucosa en mg/dl} \times \text{insulina en } \mu\text{U/L} / 22.5)$

Se considerará paciente con resistencia a la insulina aquel masculino con índice HOMA mayor a 3.5 o femenino con índice HOMA mayor a 3.8

Como criterios de inclusión serán elegibles todos aquellos sujetos que:

- Sean mayores a 18 años
- Acepten participar en el estudio y firmen documento de consentimiento informado
- Sean derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social
- Sean referidos a la clínica del sueño del Hospital General Regional No. 1 "Dr Carlos MacGregor Sanchez Navarro" y que cuenten con cita para polisomnografía durante el periodo del estudio

Como criterios de exclusión se encuentran

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus
- Pacientes bajo tratamiento con esteroides
- Pacientes que no acepten participar en el estudio

Análisis estadístico

Se realizará un estudio retrospectivo observacional transversal tipo casos y controles donde se determinará la prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes diagnosticados con síndrome de apnea obstructiva del sueño y se comparará con la prevalencia de resistencia a la insulina en aquellos diagnosticados con otra roncopatía

Se utilizò SPSS 15 para windows para el análisis de datos e interpretación estadística

	Resistencia a la insulina	No Resistencia a la insulina
SAOS	a	b
No SAOS	c	d

Razón de proporciones en enfermos = a / c

Razón de proporciones en sanos = b / d

$$RM = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

intervalo de confianza con potencia 95%

$$p - 1.96 \times \sqrt{p \times (1-p) / n} \leq p \leq p + 1.96 \times \sqrt{p \times (1-p) / n}$$

Aspectos éticos

Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica y se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, la declaración de Helsinki y su enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos así como la constitución política de los estados unidos mexicanos y las normas oficiales mexicanas vigentes

RESULTADOS

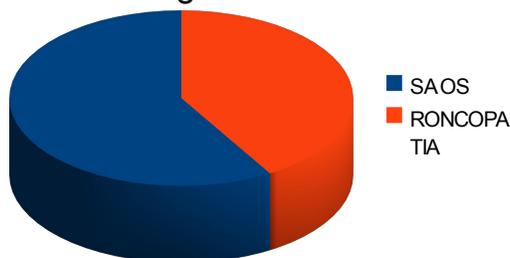
Se estudiaron 87 pacientes de la clínica del sueño del Hospital General Regional Número 1 “Dr Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” de los cuales 51 (58.6%) fueron diagnosticados con síndrome de apnea obstructiva del sueño y 36 (41.4%) con otras roncopatías; fueron diagnosticados con resistencia a la insulina mediante criterio diagnóstico HOMA 29 pacientes (33.3%) mientras que 58 no alcanzaron el mínimo para ser diagnosticados con resistencia a la insulina (66.7%)

Dentro de los 51 pacientes con SAOS 18 alcanzaron el corte de HOMA para ser diagnosticado con resistencia a la insulina (35.3%) mientras que 33 no llegaron al corte mínimo para diagnosticarse con resistencia de acuerdo al HOMA (64.7%)

Los 36 pacientes con roncopatía 11 alcanzaron el corte de HOMA para ser diagnosticado con resistencia a la insulina (30.6%) mientras que 25 no llegaron al corte mínimo para diagnosticarse con resistencia de acuerdo al HOMA (69.4%)

	RESISTENTE	NO RESIST	TOTAL SAOS
SAOS	18	33	51
%	35.30%	64.70%	58.60%
RONC	11	25	36
%	30.60%	69.40%	41.40%
TOTAL RES	29	58	87
%	33.30%	66.70%	100.00%

Diagnóstico SAOS



Resistencia a la insulina



En base a los anteriores resultados se estimó un riesgo relativo de 1.24 con una P=0.41 (IC=95%)

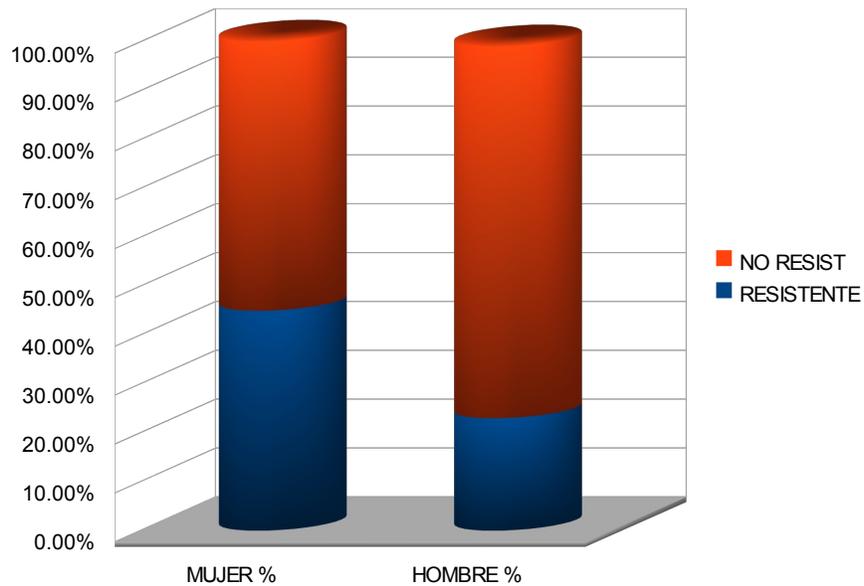
En el análisis de datos de acuerdo al sexo y la resistencia a la insulina 87 pacientes de la clínica del sueño del Hospital General Regional Número 1 “Dr Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” 40 (46%) mujeres y 47 (54%) hombres

De los 47 hombres se diagnosticó resistencia a 11 (23%) mientras que de las 40 mujeres resultaron con resistencia 18 correspondiente al 45%

En base a los anteriores resultados se estimó un riesgo relativo en la mujer de 1.92 con una P=0.029 (IC=95%)

	RESISTENTE	NO RESIST	TOTAL SEXO
MUJER	18	22	40
MUJER %	45.00%	55.00%	46.00%
HOMBRE	11	36	47
HOMBRE %	23.40%	76.60%	54.00%
TOTAL RES	29	58	87
%	33.30%	66.60%	100.00%

RESISTENCIA INSULINA POR SEXO



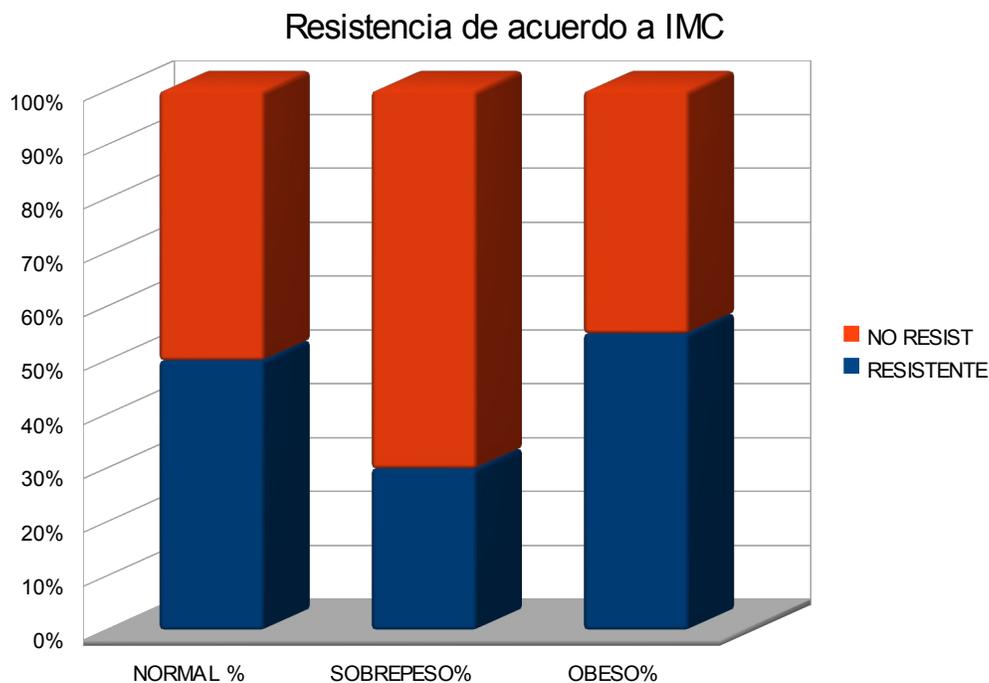
Con respecto al índice de masa corporal se obtuvieron los siguientes resultados:

12 Pacientes (13.8%) presentó un índice de masa corporal normal; 17 fueron diagnosticados con sobrepeso (19.5%) y 58 padecen obesidad (66.7%)

Se diagnostico resistencia a la insulina mediante HOMA a 4 pacientes normales (13.8%) sólo 3 pacientes con sobrepeso (10.3%) y 22 pacientes con obesidad (75.9%)

Se estima un riesgo relativo de 1.92 para la obesidad y la resistencia a la insulina con una $p = 0.296$ (IC = 95%)

	RESISTENTE	NO RESIST	TOTAL IMC
NORMAL	4	8	12
NORMAL %	13.80%	13.80%	13.80%
SOBREPESO	3	14	17
SOBREPESO%	10.30%	24.10%	19.50%
OBESO	22	36	58
OBESO%	75.90%	62.10%	66.70%
TOTAL RES	29	58	87
%	33.30%	66.60%	100.00%



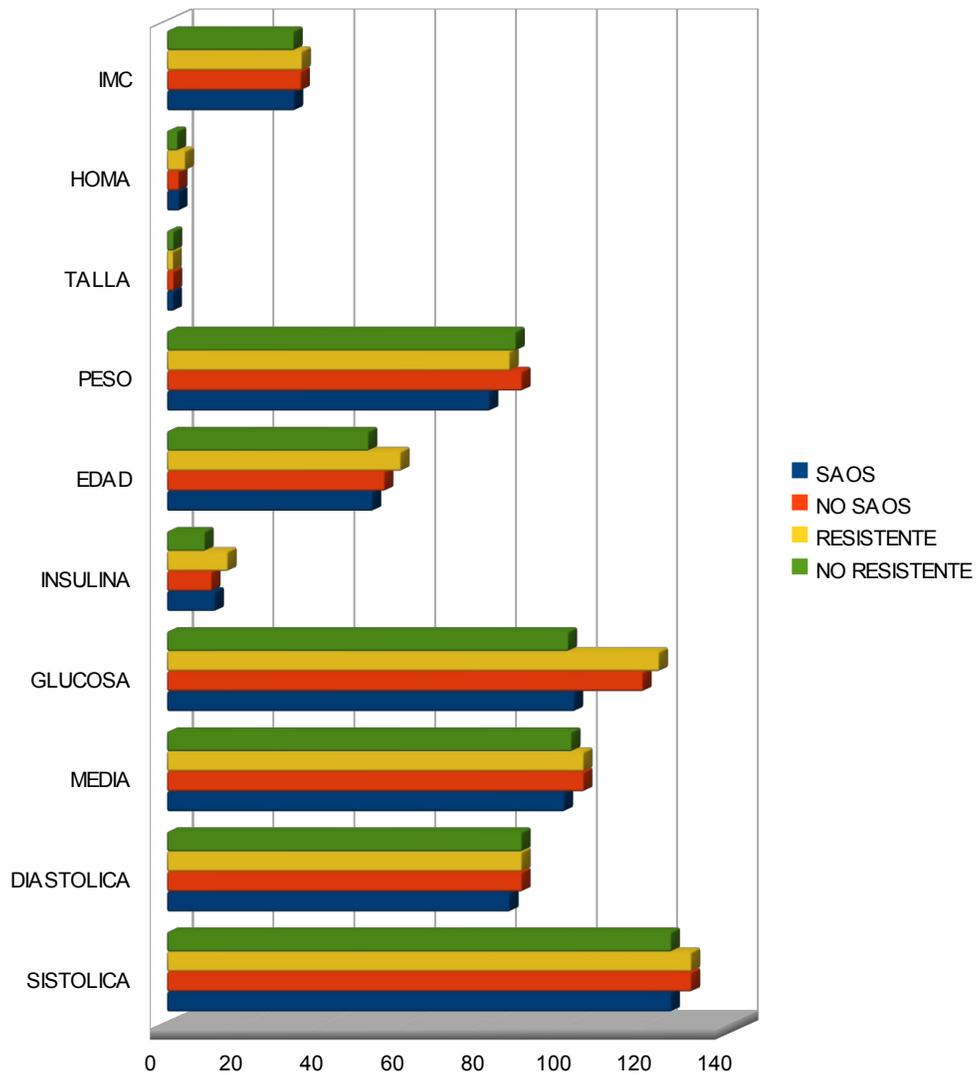
Con respecto al análisis por variables los resultados fueron los siguientes:

NO SAOS	MINIMA	MAXIMA	MEDIA	MEDIANA
SISTOLICA NO SAOS	110	150	124.22	125
SISTOLICA SAOS	90	180	128.71	130
SISTOLICA RES INS	110	180	128.93	130
SISTOLICA NO RES INS	90	150	125.81	125
DIASTOLICA NO SAOS	70	90	80.97	85
DIASTOLICA SAOS	70	100	84.29	88
DIASTOLICA RES INS	70	100	83.69	88
DIASTOLICA NO RES INS	70	95	82.53	88
MEDIA NO SAOS	83.33	106.67	95.38	98.5
MEDIA SAOS	76.67	126.67	99.09	103.33
MEDIA RES INS	83.33	126.67	98.77	103.33
MEDIA NO RES INS	76.67	111.67	96.95	100.33
GLUCOSA NO SAOS	67	198	107.31	101
GLUCOSA SAOS	74	233	117.12	118
GLUCOSA RES INS	67	233	130.66	122
GLUCOSA NO RES INS	74	148	104.2	99.5
INSULINA NO SAOS	2.48	22.65	11.99	12
INSULINA SAOS	3.31	21.08	11.28	11.12
INSULINA RES INS	8.23	22.65	15.46	15.12
INSULINA NO RES INS	2.48	15.4	9.63	9.46
EDAD NO SAOS	26	82	49.69	51
EDAD SAOS	31	85	53.92	54
EDAD RES INS	32	85	58.69	58
EDAD NO RES INS	26	72	48.91	50
PESO NO SAOS	52	157	84.68	80
PESO SAOS	59	131	90.76	88
PESO RES INS	52	130	85.26	85
PESO NO RES INS	56	157	89.74	86.5
TALLA NO SAOS	1.5	1.86	1.63	1.61
TALLA SAOS	1.42	1.86	1.63	1.66
TALLA RES INS	1.5	1.86	1.6	1.55
TALLA NO RES INS	1.42	1.86	1.64	1.67
HOMA NO SAOS	0.46	8.17	3.15	2.99
HOMA SAOS	0.6	8.45	3.27	2.96
HOMA RES INS	3.5	8.45	4.82	4.57
HOMA NO RES INS	0.46	3.66	2.41	2.63
IMC NO SAOS	19.14	49.55	31.53	31.62
IMC SAOS	23.14	58.22	34.23	33.3
IMC RES INS	19.14	42.97	33.03	33.52
IMC NO RES INS	21.97	58.22	33.16	31.49

Las medianas fueron las siguientes

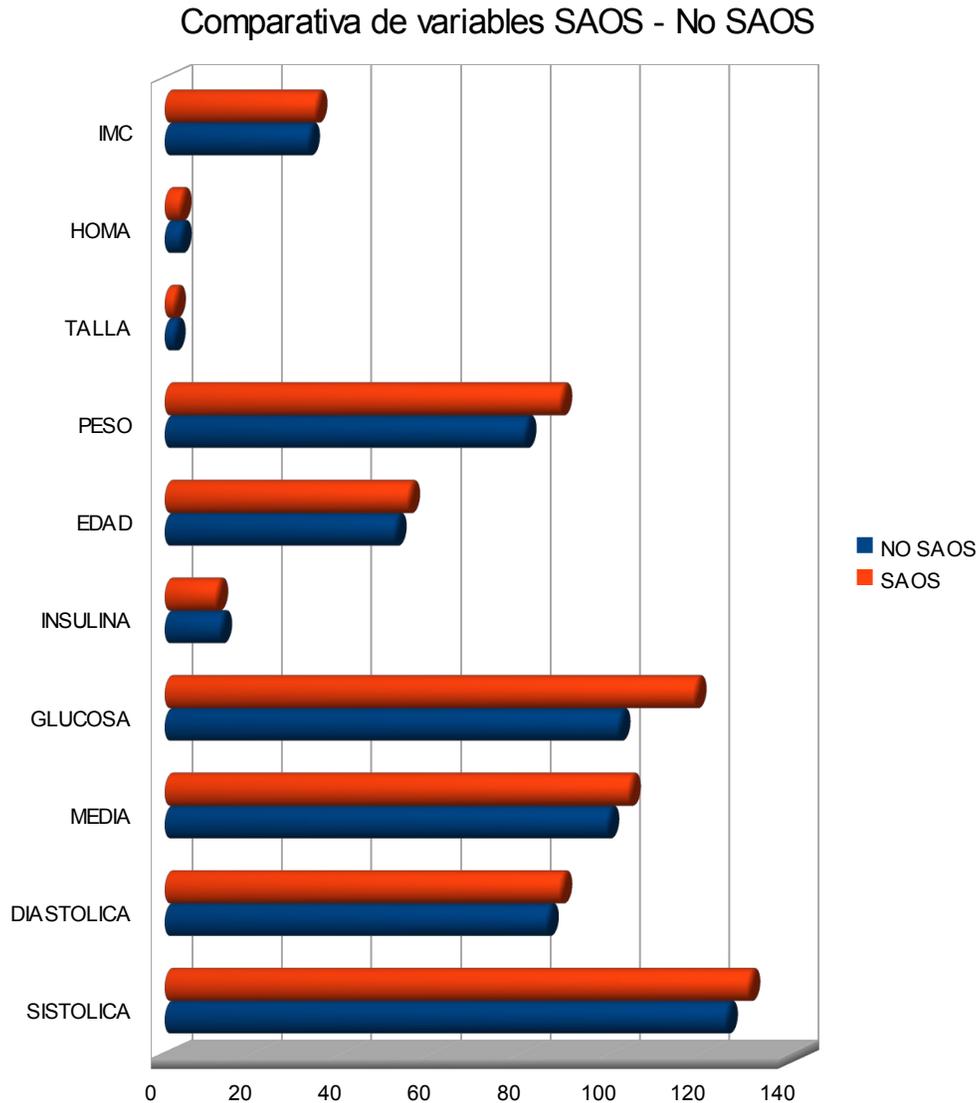
	SAOS	NO SAOS	RESISTENTE	NO RESISTENTE
SISTOLICA	125	130	130	125
DIASTOLICA	85	88	88	88
MEDIA	98.5	103.33	103.33	100.33
GLUCOSA	101	118	122	99.5
INSULINA	12	11.12	15.12	9.46
EDAD	51	54	58	50
PESO	80	88	85	86.5
TALLA	1.61	1.66	1.55	1.67
HOMA	2.99	2.96	4.57	2.63
IMC	31.62	33.3	33.52	31.49

Medianas para las variables



Al realizar una comparativa entre las medias por variable en pacientes con SAOS y otras roncopatías encontramos en pacientes portadores de SAOS una presión diastólica mayor ($p=0.052$); presión arterial media mayor ($p=0.084$); glucemias más altas ($p=0.044$) y mayores índices de masa corporal ($p=0.095$) en relación a pacientes con otras roncopatías; el resto de variables con menor significancia estadística como por ejemplo presión arterial sistólica mayor ($p=0.184$) menor insulinemia ($p=0.645$) mayor edad ($p=0.120$) mayor talla ($p=0.759$) HOMA menor ($p=0.816$)

	NO SAOS	SAOS
SISTOLICA	125	130
DIASTOLICA	85	88
MEDIA	98.5	103.33
GLUCOSA	101	118
INSULINA	12	11.12
EDAD	51	54
PESO	80	88
TALLA	1.61	1.66
HOMA	2.99	2.96
IMC	31.62	33.3



CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio no permiten objetivar la relación entre la apnea obstructiva del sueño y la resistencia a la insulina diagnosticada mediante el HOMA IR con una adecuada significancia estadística debido a que el número de pacientes fue inferior al necesario, encontrando como principal obstáculo la elevada prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en la población de la clínica del sueño del Hospital General Regional No.1 “Dr Carlos MacGregor Sánchez Navarro” así como la apatía por parte de los pacientes a la participación en el estudio.

Destaca sin embargo la marcada diferencia entre las glucemias; siendo mayor en pacientes con diagnóstico de SAOS, comparados con aquellos con otras roncopatías; asociada con una menor insulinemia; relacionando lo anterior con lo mencionado previamente en la introducción: “La descarga adrenérgica producida por los episodios de apnea hipopnea del SAOS desencadena la liberación de una enorme cantidad de mediadores pro inflamatorios y hormonas de estrés como son cortisol glucagón y adrenalina, además de la hormona de crecimiento, la ACTH y la aldosterona que son capaces de producir una inhibición temporal de la secreción de insulina por contra regulación pues las células B pancreáticas ven disminuida su sensibilidad a la glucosa durante la estimulación simpática adrenérgica para posteriormente incrementar la secreción de la misma una vez cesado el estímulo coincidiendo con una etapa de hiperglucemia que es resultado de cierto grado de resistencia periférica a la acción de la insulina como efecto paradójico.”

De acuerdo con los resultados del presente estudio las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina respecto a los hombres; lo anterior puede encontrarse en relación a la mayor cantidad de tejido adiposo presente en el cuerpo femenino y a que el nivel de “corte” del HOMA IR es menor en las pacientes de género femenino

Llama la atención que sin embargo los niveles de media de HOMA en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño si resultan mayores que en aquellos diagnosticados con otras roncopatías; sin embargo el nivel de 3.27 no resulta diagnóstico ni en hombres ni en mujeres por lo que la prevalencia de la resistencia a la insulina se ve afectada.

Resulta interesante y trascendental continuar el presente estudio con una mayor cantidad de pacientes para incremento del poder estadístico de los resultados y mediante otros métodos diagnóstico para resistencia a la insulina como puede ser la realización de curva de tolerancia a la glucosa con la intención de objetivar la disfunción de la célula Beta; esto debido a que la apnea obstructiva del sueño bien podría tratarse de un factor etiológico modificable y común a diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial; cuyas complicaciones actualmente son las principales causas de mortalidad en nuestro país

Cabe señalar que la obesidad si se relaciona con mayores prevalencias tanto de SAOS; hipertensión y resistencia a la insulina por lo que habrá que continuar combatiendo a esta epidemia para incidir en la prevalencia de las mencionadas patologías y a largo plazo incrementar la esperanza de vida de los mexicanos.

Consentimiento Informado

“Síndrome de apnea obstructiva del sueño como causa de resistencia a la insulina”

Por Dr Jorge Eduardo Mondaca Figueroa

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

JUSTIFICACION

La presencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño en conjunto con hiperinsulinismo y su posible papel como protagonista en su génesis ha sido poco estudiado, con resultados mas bien dispares debido a la asociación entre factores de riesgo en común para ambas enfermedades como la obesidad sin esclarecerse su relación actual, esto resulta de trascendental importancia pues el hiperinsulinismo se ha involucrado como posible factor de riesgo cardiovascular aislado sin lograr demostrar su verdadero rol en esta patología, aunado a que se ha demostrado que la resistencia a la insulina favorece una aterosclerosis acelerada.

OBJETIVO

Conocer la prevalencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño y de otras roncopatías de los pacientes referidos a la clínica del sueño del Hospital General Regional Número 1 “Dr Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

Determinar la prevalencia de resistencia a la insulina mediante el cálculo de índice HOMA de los pacientes referidos a la clínica del sueño del Hospital General Regional Número 1 “Dr Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

Comparar la prevalencia de la resistencia a la insulina en aquellos pacientes diagnosticados con síndrome de apnea obstructiva del sueño con aquellos diagnosticados con otras roncopatías y determinar si el síndrome de apnea obstructiva del sueño es un factor de riesgo para desarrollar resistencia a la insulina

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que el síndrome de apnea obstructiva del sueño esta relacionada con la resistencia a la insulina que son factores de riesgo cardiovascular .

Con este estudio conocerá de manera clara si usted padece resistencia a la insulina asociado al síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido sin la resistencia a la insulina y el síndrome de apnea obstructiva del sueño están relacionados

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y obtener mediante venopunción una muestra sanguínea del paciente, el cual se encontrará en ayuno, y será analizada para hacer determinación de insulina y de glucosa para calcular un modelo homeostático mínimo

Los riesgos asociados al estudio sólo son complicaciones derivadas de la venopunción como sangrado, dolor o hematoma (moretón) en el sitio de obtención de la muestra

ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HGR 1 CARLOS MacGREGOR SÁNCHEZ
NAVARRO**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO COMO CAUSA DE
RESISTENCIA A LA INSULINA”**

FOLIO _____

Nombre			Edad	
Afiliación			Sexo	
Fecha de entrevista / muestra			Diagnóstico SAOS	
Fecha de estudio PSG			Tratamiento CPAP	
Glucosa	Insulina	IMC	PESO	TALLA
HOMA	TAS	TAD	PAM	
Dirección				
Teléfono				

ANEXO A TABLA DE RECOLECCION DE DATOS

ACTIVIDAD	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
Entrevista con pacientes	X	X						
Recolección de datos	X	X						
Análisis de datos			X	X	X			
Procesamiento de datos					X	X		
Resultados preliminares						X	X	
Resultados finales y publicación								X

Tabla 1: Cronograma de actividades
ANEXO B CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Bibliografía

1. Findley L, Barth J, Power D, Et Al. Cognitive Impairment In Patients With Obstructive Sleep Apnea And Associated Hypoxemia. *Chest* 1986;90:686-690
2. Bodard MA, Montplaisir J, Richer F, Et Al. Obstructive Sleep Apnea: Pathogenesis Of Neuropsychological Deficits. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991;13:950-964
3. Breska B, Andreas S, Kreuzer H. Ventilatory Response To CO₂ In Eucapnic Patients With Obstructive Sleep Apnea. *J Sleep Res* 1992;1:247
4. Rajagopal KR, Abbrecht PH, Tellis TJ. Controls Of Breathing In Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 1984;85:174-180.
5. Martinez Be, Rodriguez Mc, Martínez Ja. Síndrome Metabólico Resistencia A La Insulina Y Metabolismo Tisular. *Endocrinol Nutr* 2003; 50: 324-333
6. Yaggi Hk, Concato J, Kernan Wn Et Al. Obstructive Sleep Apnea As A Risk Factor For Stroke And Death. *N Eng J Med* 2005; 353(19): 2034-2041
7. Mendoza Av, Paniagua Sierra R, Et Al. Actividad Simpática En Pacientes Con SAOS E Hipertensión Arterial Sistémica. *Rev. Mex. Cardiol* 2001;12 (4):147-158
8. Mendoza Av, Paniagua Sierra R, Et Al. Estudio Comparativo De Bromocriptina Vs Enalapril En El Paciente Con Apnea Obstructiva Del Sueño Asociado A Hipertensión Arterial Sistemica. *Rev. Mex. Cardiol* 2001;12 (4):147-158
9. Laks L, Kryeger J, Podszus T. Pulmonary. Hypertension In Obstructive Sleep Apnea. Multicentre Study. (Abstract) *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:865s
10. Sajkov D, Cowie RJ, Thorton AT, Espinoza A, Mcevoy RD. Pulmonary Hypertension And Hypoxemia In Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:416-422
11. Phyllips BA, Schmitt Fa, Berry DT, Et Al. Treatment Of Obstructive Sleep Apnea. A Preliminary Report Comparing Nasal CPAP To Nasal Oxygen In Patients With Mild OSA. *Chest* 1990;98:325-330
12. Smith PL, Haponick CF, Bleeker ER. The Effects Oxygen In Patients With Sleep Apnea. *Chest*. 1989;95:274-278.
13. Vizcarra-Escobar Dr, Kawano-Castillo Jf. Síndrome De Apnea Obstructiva Del Sueño En Historias Clínicas De Pacientes Con Eventos Vasculares Agudos. *Rev Med Hered* 2006;17 (3) :148-155.
14. Lule-Morales Ms, Moysen-Ramirez G, Alvarez-Gomez A Et Al. Complicaciones Y Factores De Riesgo Asociados A Morbimortalidad En Pacientes Pediatricos Que Son Operados De Adenoamigdalectomía Con Síndrome De Apnea Obstructiva Del Sueño. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2004; 17 (3):173-180.
15. Radwan I. Control of breathing in obstructive sleep apnea and in patients with the overlap syndrome. *Eur Respi J*. 1995;8:542-545
16. Wasada T, Kuroki H, Arai H, Maruyama A, Aoki K, Katsumuri K, et al. Relationship between insulin resistance and risk factor for cardiovascular disease in Japanese non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;25:191-8.
17. Baden G. Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care* 1996;19:394-5
18. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. Non diabetic Mexican-Americans do not have reduced insulin responses relative to non diabetic non-Hispanic white. *Diabetes Care* 1996;19:67-9.
19. Katsumori K, Wasada T, Kuroki H. Prevalence of macrovascular diseases in noninsulindependent diabetic and borderline glucose intolerant subjects with insulin resistance syndrome. *Diabetes Res Clin Prat* 1995;29:195-201.

20. Stewart MW, Humhrisis DB, Berrish TS, Barriocanal LA, Trajano LR, Alberti KG, et al. Feature of syndrome X in first degree relative of NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995;18:1020-2.
21. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
22. Casassus P, Fontbonne A, Thibult N, Ducimetiere P, Richart JL, Claude JR, et al. Upper body fat distribution: a hyperinsulinemia-independent predictor of coronary heart disease mortality. The Paris prospective study. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1387-92.
23. Hanefeld M. Intervention of multiple coronary risk factors in non-insulindependent diabetes: The Diabetes Intervention Study. *Atherosclerosis IX: Proceedings of the Ninth International Symposium on Atherosclerosis*. En: Stein O, Eisember S, Stein Y. Tel Aviv: Israel RL Creative Communications, 1992:140-146
24. Ohlson LO, Larsson B, Bjorntorp P, Eriksson H, Svardsudd K, Welin L, et al. Risk factors for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: thirteen and one-half years of follow-up of the participants in a study of Swedish men born in 1913. *Diabetologia* 1988;31:798-805.
25. Given BD, Cohen RM, Shoelson SF, Frank BH, Rubenstein AH, Tager HS. Biochemical and clinical implications of proinsulin conversion intermediates. *J Clin Invest* 1985;76:1398-1405.
26. Prinz PN, Halter J, Benedetti C, Raskind M. Circadian variation of plasma catecholamines in young and old men: relation to rapid eye movement and slow wave sleep, *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:300-4
27. Narkiewicz K, Somers VK, The sympathetic nervous system and obstructive sleep apneas, Implications for hypertension, *J Hypertension* 1997;15, 1613-19
28. Marrone O, Riccobone L, Salvaggio A, Mirabella A. Catecholamine and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome, *Chest* 1993, 4 424-30
29. Punjabi NM, Ahmed MM, Polotsky VY, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. *Respir Physiol Neurobiol* 2003;136:167-78.
30. Elmasry A, Janson C, Lindberg E, et al. The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes: a 10-year follow-up study in a male population. *J Intern Med* 2000;248: 13-20.
31. Al Delaimy WK, Manson JE, Willett WC, et al. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2002;155:387-93.
32. Punjabi NM, Shahar E, et al. Sleep disorder breathing, Glucosa intolerance, and Insulin resistance, The Sleep Hearth Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-530
33. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-19.