

Alteraciones del sueño y diabetes mellitus

Luis Felipe Pallardo Sánchez

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Paz. Catedrático de Medicina. Universidad Autónoma. Madrid

La rotación de la Tierra alrededor de su eje condiciona la sucesión alternativa de períodos de luz y oscuridad. Ante esta situación el organismo desarrolla un ritmo endógeno circadiano (próximo a 24 horas), centrado en la puesta en marcha de un «reloj biológico central» que a su vez influye en la aparición de diferentes ritmos funcionales: vigilia/sueño, temperatura corporal, ayuno/ingesta, así como en la organización de diferentes ritmos o «relojes periféricos» de diversos órganos: corazón, hígado, pulmón, etc.¹.

En la base de estas manifestaciones actúa como factor sincronizador principal (*zeitgeber*) la luz, que a través de la vía retino-hipotalámica manda su influjo a los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo anterior, lo que conlleva la organización del antes citado «reloj central». Tanto en el hipotálamo («reloj central») como en las células periféricas («relojes periféricos») se comprueba la presencia de un mecanismo intracelular que comparte similares componentes moleculares, a partir de la influencia de determinados genes específicos o *clock genes* (clock, *ball*, *per*, *cry*, etc.) que actúan sobre determinados factores de transcripción. Además de la referida influencia de la luz, la ingesta puede actuar asimismo como factor sincronizador, tanto del reloj central como de los relojes periféricos^{1,2}.

ALTERACIONES DEL SUEÑO Y SU REPERCUSIÓN SOBRE EL METABOLISMO GLUCÍDICO

Se comprueba en clínica la existencia de diferentes **alteraciones del ritmo vigilia/sueño**, tales como retraso o precocidad en la fase de sueño, alteración condicionada por viajes aéreos (*jet lag syndrome*) o por cambios de turnos de trabajo (*shift work*)³.

A su vez, también pueden estar presentes otras alteraciones relacionadas con **modificaciones de la duración del sueño** (disminución o aumento) o **de su calidad**.

Desde nuestro planteamiento, en relación con su repercusión en el metabolismo glucídico, vamos a centrarnos en las siguientes situaciones:

- Desacoplamiento entre el ritmo circadiano y el ciclo vigilia/sueño por cambios de turnos de trabajo (*shift work*).
- Alteraciones cuantitativas y cualitativas del sueño:
 - Modificaciones de los hábitos del sueño.
 - Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).

Cambios de turnos de trabajo (*shift work*)

En un estudio experimental en el que se sometió a diez voluntarios sanos a un desacoplamiento progresivo entre el ritmo circadiano y la secuencia vigilia/sueño, se llegó a comprobar que tras un «desalineamiento» aproximado de 12 horas se daba un descenso de los niveles plasmáticos de leptina, un aumento de la respuesta glucémica e insulinémica al aporte oral de glucosa y un incremento de las cifras de tensión arterial media⁴.

En la vida ordinaria se pone de manifiesto en los países industrializados cómo un 20% de los trabajadores llevan a cabo su labor en horario nocturno y están sometidos con frecuencia a cambios de turno (*shift work*), todo lo cual condiciona en muchos casos la presencia de signos de cansancio y alteraciones del sueño.

De los resultados de diferentes trabajos se ha postulado una posible relación entre el *shift work* y la incidencia ulterior de diabetes, obesidad, complicaciones cardiovasculares y neoplasias.

En una revisión llevada a cabo en 2.560 varones japoneses que trabajaban en dos turnos horarios, se confirmó un mayor riesgo de diabetes a largo plazo que en aquellos que trabajaban en turno fijo⁵. Asimismo, en datos recogidos en una encuesta realizada en 62.574 mujeres en el Nurses' Health Study se observó que aquellas que desempeñaban turnos

rotatorios de trabajo mostraban a los 5-10 años una mayor incidencia de diabetes tipo 2, circunstancia que perdía su significación cuando se tenía en consideración el peso corporal⁶.

En una amplia y reciente revisión sistemática de los diferentes estudios epidemiológicos llevados a cabo hasta la fecha sobre el particular, se sugiere, si bien no de manera totalmente concluyente, una relación entre el *shift work* y el desarrollo de cáncer de mama; también es sugestiva, pero sin total evidencia, su asociación a diabetes, síndrome metabólico y eventos cardiovasculares⁷.

Modificaciones de los hábitos del sueño

La duración media del sueño (6-8 horas) y su calidad han experimentado cambios evidentes en la sociedad actual, lo que parece condicionar una determinada repercusión metabólica y cardiovascular.

La citada duración media del sueño se ha reducido de 1,5 a 2 horas en los últimos 50 años, al descender de 8,5 horas a cerca de 7 horas (National Sleep Foundation, Estados Unidos, 2008)⁸.

En estudios experimentales en sujetos controles sometidos a una esquema de 4 horas de sueño durante cinco días, se comprobó en comparación con la situación de vuelta a la normalidad un descenso en los niveles de leptina y un aumento en los niveles de ghrelina, junto con un incremento de la sensación de hambre y apetito global (con preferencia para carbohidratos); asimismo, se observó tras sobrecarga intravenosa de glucosa una disminución significativa de la tolerancia glucídica, la efectividad de la glucosa, la respuesta aguda de secreción insulínica y el índice de disposición glucémica^{9,10}.

En la consideración de un patrón de sueño normal podemos detectar dos fases: REM (*rapid eye movements*) y no REM, y en esta última se distinguen cuatro estadios, dentro de los cuales los estadios 3 y 4 corresponden a las denominadas ondas lentas o SWS (*slow waves sleep*). A la hora de verificar la influencia de la calidad del sueño sobre diferentes parámetros metabólicos, se ha acudido a la supresión de estas SWS en sujetos controles durante tres noches seguidas (uso de estímulos acústicos) y se ha comprobado tras sobrecarga intravenosa de glucosa una disminución significativa de la tolerancia glucídica, la sensibilidad insulínica y el índice de disposición glucémica¹⁰.

Al examinarse diversos estudios epidemiológicos observacionales, parece deducirse la presencia de una mayor inci-

dencia de diabetes, obesidad, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular en aquellos sujetos con antecedentes de alteraciones en la duración y calidad del sueño¹¹.

Por lo que se refiere a la relación entre las alteraciones del sueño y la incidencia de diabetes tipo 2, es de reseñar un importante metaanálisis que abarca diez estudios prospectivos, con un seguimiento superior a tres años, que confirma un riesgo significativo de desarrollo del citado trastorno metabólico tanto si se considera duración corta del sueño ($\leq 5-6$ horas/día; RR: 1,28), duración larga del sueño ($> 8-9$ horas/día; RR: 1,48) o bien dificultad en su inicio (RR: 1,57) o mantenimiento¹².

Otro estudio adicional del mismo grupo investigador ha comprobado cómo tanto la duración corta como la duración prolongada del sueño son significantes predictores de mortalidad global, que conforman cierta distribución en U¹³. No obstante, y por lo que respecta a la consideración de la relación con el sueño prolongado, es preciso tener en cuenta la posible asociación con determinados factores de confusión (depresión, apnea del sueño, consumo de alcohol u otras comorbilidades)¹⁴.

En la figura 1 queda reflejado el posible mecanismo a través del cual las alteraciones del sueño condicionan la aparición de diabetes, obesidad y patología cardiovascular¹¹.

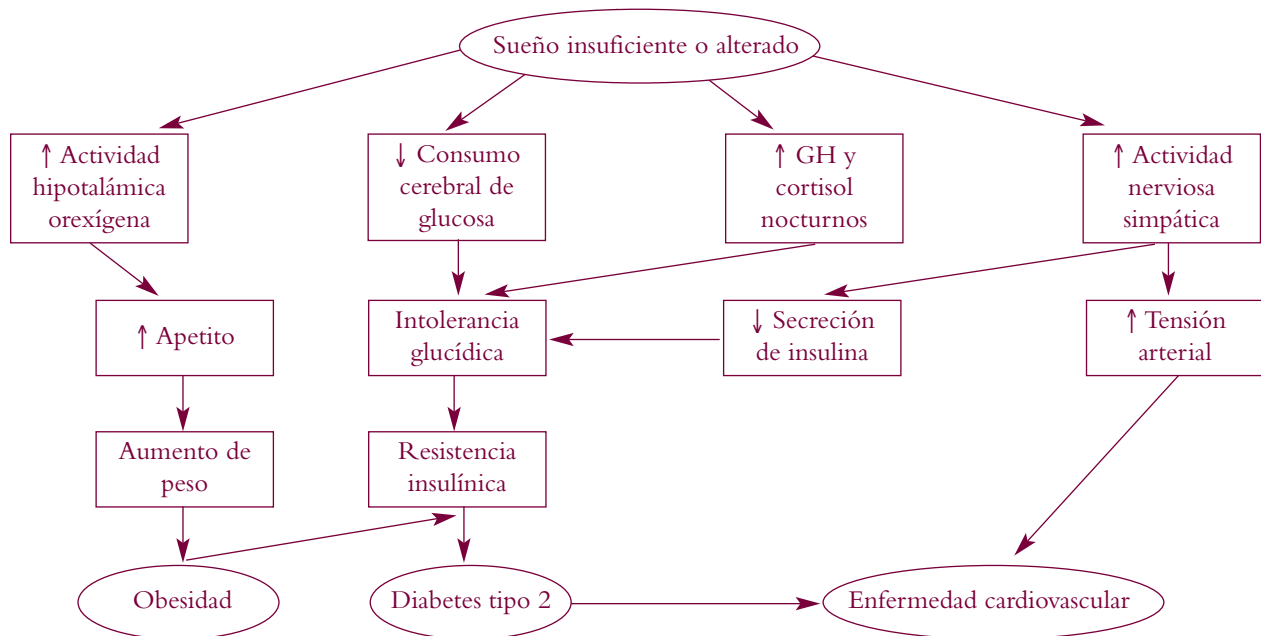
Síndrome de apnea obstructiva del sueño

El SAOS se caracteriza por la presencia nocturna de alteraciones respiratorias (ronquidos, apneas) asociada a somnolencia, fatiga e irritabilidad diurna. Su confirmación diagnóstica viene dada por la presencia de un índice de apneas-hipopneas > 5 /hora de sueño y una desaturación de oxígeno $< 90\%$ ¹⁵.

Su prevalencia en la población general oscila aproximadamente entre el 10 y el 20%, y es más frecuente con la edad y en el sexo masculino. La obesidad es el principal factor condicionante, al tiempo que en diabéticos tipo 2 estudios polisomnográficos han llegado a mostrar una prevalencia de SAOS de un 60 a un 80%, y a veces se ha puesto de manifiesto una relación directa de la gravedad del SAOS con el grado de control metabólico de la diabetes (hemoglobina glucosilada)¹⁶.

A su vez es importante hacer referencia a que la presencia de SAOS puede condicionar la aparición de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, y llegar la presencia de esta última a cifras de un 40%.

Figura 1: Alteraciones del sueño y repercusión metabólica



GH: hormona del crecimiento.

El SAOS se asocia a hipoxemia intermitente junto con fragmentación del sueño y a través de diferentes vías: actividad simpática (↑ catecolaminas), alteración del eje hipófiso-adrenal (↑ cortisol), estrés oxidativo (↑ especies reactivas del oxígeno), citocinas inflamatorias (↑ interleucina 6, ↑ factor de necrosis tumoral α), cambio del perfil de adipocinas (↑ leptina, ↓ adiponectina), etc., y conduce a resistencia a la insulina y disfunción de la célula beta pancreática, que confluyen en el desarrollo de intolerancia glucídica o diabetes mellitus tipo 2^{15,17}.

Existen abundantes datos epidemiológicos en los que la presencia de SAOS, independientemente en muchos estudios de la asociación con obesidad, actúa como factor predictor del desarrollo de diabetes, y se ha evidenciado a su vez cómo el tratamiento del SAOS con CPAP (*continuous positive airway pressure*) se sigue de una observable mejoría de la resistencia a la insulina, si bien queda por dilucidar el valor real sobre el control glucémico¹⁶.

En relación con lo anteriormente expresado, la International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention ha realizado las siguientes recomendaciones¹⁵:

- Todo clínico que trata pacientes con diabetes tipo 2 o SAOS debe recordar la frecuente asociación de ambas entidades.

- En pacientes con SAOS deberán descartarse marcadores metabólicos y de riesgo cardiovascular (cintura, glucemia, perfil lipídico, tensión arterial).
- En pacientes con diabetes tipo 2 se deberán valorar posibles signos clínicos sugestivos de SAOS y realizar estudios polisomnográficos en circunstancias especiales (obesidad asociada).

PUNTOS CLAVE

- El cambio de turnos de trabajo (*shift work*), si bien no de manera totalmente concluyente, parece constituir un factor favorecedor del desarrollo de diabetes tipo 2.
- La alteración de la duración del sueño (acortamiento o alargamiento) así como de su calidad (dificultad de conciliación o mantenimiento) constituyen un riesgo para la aparición de diabetes tipo 2.
- En el SAOS la fragmentación del sueño y la hipoxemia intermitente contribuyen a una mayor incidencia de diabetes tipo 2, obesidad y complicaciones cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Froy O. Metabolism and circadian rhythms. Implications for obesity. *Endocr Rev* 2010;31:1-24.
2. Arble DM, Ramsey KM, Bass J, Turek FW. Circadian disruption and metabolic disease: findings from animal models. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:785-800.
3. Barion A, Zee PC. A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med* 2007;8:566-77.
4. Scheer FA, Hilton ME, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:4453-8.
5. Morikawa Y, Nagakawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, et al. Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scand J Work Environ Health* 2005;31:179-83.
6. Kroenke CH, Spiegelman D, Manson J, Schernhammer ES, Colditz GA, Kawachi I. Work characteristics and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Epidemiol* 2007;165:175-83.
7. Wang XS, Armstrong ME, Cairns BJ, Key TJ, Travis RC. Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. *Occup Med (Lond)* 2011;61:78-89.
8. Leproult R, Van Cauter E. Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism. *Endocr Dev* 2010;17:11-21.
9. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2007;11:163-78.
10. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:253-61.
11. Knutson KL. Sleep duration and cardiovascular risk: a review of the epidemiologic evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:785-800.
12. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:414-20.
13. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep* 2010;33:585-92.
14. Stamatakis KA, Punjabi NM. Long sleep duration: a risk to health or a marker of risk? *Sleep Med Rev* 2007;11:337-9.
15. Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti KG, Zimmet PZ. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes. A report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:2-12.
16. Pamidi S, Aronsohn RS, Tasali E. Obstructive sleep apnea: role in the risk and severity of diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:703-15.
17. Aurora RN, Punjabi NM. Sleep apnea and metabolic dysfunction: cause or co-relation? *Sleep Med Clin* 2007;2:237-50.