

# Apneia do Sono, Insulino-resistência e Diabetes Mellitus Tipo 2

J. Santos<sup>1</sup>, I. Paiva<sup>2</sup>, M. Carvalheiro<sup>3</sup>

Hospitais da Universidade de Coimbra

1- Interna do Internato Complementar de Endocrinologia

2- Assistente Graduada de Endocrinologia

3- Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

## Resumo

A apneia do sono consiste na cessação intermitente, durante o sono, do fluxo aéreo. O diagnóstico definitivo implica a realização de uma polissonografia, com determinação do Índice de Apneia – Hipopneia e do Índice de dessaturação de oxigénio. A terapêutica consiste na redução ponderal e na utilização do CPAP, o método de eleição, e em casos particulares, no uso de dispositivos orais e intervenções cirúrgicas. A apneia do sono encontra-se associada a um risco de morbilidade e mortalidade considerável, com diversos estudos apontando um papel importante no desenvolvimento de hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular. Este tipo de associação é justificado pelas alterações endócrinas e metabólicas decorrentes da apneia do sono. A Federação Internacional de Diabetes (IDF) analisou as informações disponíveis acerca da relação entre apneia obstrutiva do sono e diabetes *mellitus* tipo 2, tendo publicado recentemente recomendações terapêuticas. Estas são destinadas aos profissionais de saúde que seguem doentes com estas patologias, recomendando o rastreio periódico da apneia do sono em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e vice-versa. No entanto, trata-se de uma área na qual persistem dúvidas, sendo necessário promover estudos clínicos dirigidos que possam esclarecer a relação entre estas entidades.

## Abstract

Sleep apnoea is defined as an intermittent cessation of airflow during sleep. The definitive diagnosis requires a polysomnography, with determination of the sleep apnoea-hypopnoea index and blood oxygen desaturation index. Its treatment consists in weight reduction and application of CPAP, the gold standard method, and, in specific cases, oral devices and surgery. Sleep apnoea is associated with an increased risk of mortality and morbidity, with several studies pointing out its important role in the development of arterial hypertension, type 2 diabetes and cardiovascular diseases. This type of association is justified by the endocrine and metabolic changes that result from sleep apnoea. International Diabetes Federation analysed the present knowledge about the relation between sleep apnoea and type 2 diabetes, and published recommendations recently. These are destined to the health care professionals that treat patients with these diseases, suggesting a periodic screening of sleep apnoea in type 2 diabetics and vice versa. Notwithstanding, this is an area in which persist several doubts, so it is necessary to promote clinical studies that could explain the association between these entities.

## INTRODUÇÃO

A apneia do sono é definida como uma cessação intermitente do fluxo aéreo ao nível da boca e nariz, por um período superior a dez segundos, durante o sono <sup>1</sup>. Quando ocorre uma redução de 30% do fluxo nas vias aéreas superiores, associada a dessaturação da oxihemoglobina de pelo menos 4%, designa-se por hipopneia <sup>(2,3)</sup>.

A síndrome de apneia do sono resulta dos episódios recorrentes de apneia, estabelecendo-se o diagnóstico quando o Índice de Apneia – Hipopneia (número total de episódios de apneia e hipopneia por hora de sono) é superior ou a igual a cinco, em associação a excessiva sonolência diurna <sup>(2,4)</sup>.

A apneia do sono pode ser de dois tipos: central e obstrutiva <sup>(1)</sup>. No primeiro caso, o estímulo neurológico que condiciona a actividade dos músculos respiratórios é abolido tran-

sitoriamente. Os mecanismos subjacentes envolvem defeitos no sistema de controlo respiratório e no aparelho neuromuscular (exemplos: síndrome de hipoventilação alveolar central e fraqueza dos músculos respiratórios) ou instabilidade transitória no controlo respiratório (exemplo: patologias do sistema nervoso central) <sup>(1,4)</sup>.

No tipo obstrutivo, ocorre interrupção do fluxo aéreo devido à oclusão das vias aéreas superiores, habitualmente ao nível da orofaringe. O colapso das vias aéreas resulta do desenvolvimento de uma pressão subatmosférica durante a inspiração que ultrapassa a capacidade de manutenção da permeabilidade da via aérea pelos músculos abdutores e dilatadores <sup>(1)</sup>. A apneia resultante conduz a asfíxia progressiva, hipercapnia e acidose, condicionando estimulação do sistema nervoso central e activação dos músculos respiratórios. Segue-se um despertar breve, que leva a ultrapassar a obstrução através da estimulação do centro respiratório, restauração da permeabilidade das vias aéreas e consequentemente do fluxo aéreo. O doente adormece novamente, repetindo-se esta sequência de eventos por vezes 400 a 500 vezes por noite <sup>(1,4)</sup>.

Durante cada episódio obstrutivo, ocorre hipoxémia e hipercapnia e desenvolve-se uma pressão intratorácica negativa, com aumento da pós-carga ventricular direita e esquer-

### Correspondência:

Jacinta Santos

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Hospitais da Universidade de Coimbra

Avenida Bissaya Barreto

3000-075 Coimbra

Tel.: +351 239400632

da, diminuição da “compliance” ventricular esquerda, aumento da pressão na artéria pulmonar e aumento do consumo de oxigénio pelo miocárdio <sup>(4)</sup>. Os episódios de despertar motivam a fragmentação do sono e activação do sistema nervoso simpático, condicionando vasoconstricção periférica e elevação abrupta da tensão arterial sistó-dióstólica e da frequência cardíaca <sup>(4)</sup>.

## PREVALÊNCIA

A apneia do sono tem uma prevalência de cerca de 4% nos homens e 2% nas mulheres, entre os 30 e os 60 anos de idade. A prevalência é baixa em mulheres pré-menopausa, assim como nas pós-menopáusicas submetidas a terapêutica hormonal substitutiva <sup>(2)</sup>.

Os principais factores de risco são a obesidade, com o aumento do perímetro cervical, deformações craneanas, hipertrofia amigdalina, retrognatía, macroglossia, hipotiroidismo, acromegalia e etilismo crónico <sup>(1,2)</sup>.

## CLÍNICA

Os doentes com apneia do sono frequentemente não têm noção da sua dificuldade respiratória, o que faz com que esta seja uma patologia subdiagnosticada, e consequentemente, subtratada.

As principais manifestações clínicas incluem: excessiva sonolência diurna, ressonar frequente e apneias presenciadas por terceiros. Outros sintomas relevantes incluem: fadiga, irritabilidade, redução da capacidade de memória, alteração do humor, cefaleias matinais, disfunção sexual e nictúria.

## DIAGNÓSTICO

A hipótese diagnóstica de apneia do sono deverá ser considerada sobretudo perante um doente do sexo masculino, obeso, com hipertensão ligeira a moderada e que relate a sintomatologia atrás referida <sup>(1)</sup>. As mulheres portadoras desta patologia habitualmente têm uma clínica menos exuberante. O diagnóstico definitivo implica a realização de uma polissonografia <sup>(1,2)</sup>, que permite o estudo detalhado do sono, com registo de <sup>(1)</sup>:

- Variáveis electrográficas (electroencefalograma, electrooculograma e electromiograma submentoniano) que permitam a identificação das fases do sono;
- Variáveis ventilatórias que permitam a identificação das apneias e a sua classificação em centrais ou obstructivas;
- Saturação de O<sub>2</sub> no sangue arterial através da oximetria periférica;
- Frequência cardíaca.

Consoante o Índice de Apneia – Hipopneia ou o Índice de dessaturação de oxigénio (número médio de dessaturações por hora de sono), é possível classificar a severidade da apneia em ligeira (Índice entre 5 e 15), moderada (entre 15 e 30) e severa (superior ou igual a 30) <sup>(3)</sup>.

Em regiões geográficas nas quais a disponibilidade da polissonografia é limitada, a utilização de monitores portáteis no

domicílio, que permitem avaliar o fluxo aéreo através da determinação contínua da pressão nasal e a utilização da oximetria, podem ser úteis em doentes com baixa probabilidade de apneia do sono <sup>(1)</sup>. Estes dispositivos estão indicados em doentes sem comorbilidades associadas, tais como insuficiência cardíaca congestiva, doença cerebrovascular e insuficiência respiratória <sup>(1,2)</sup>.

## TRATAMENTO

Nos doentes com apneia do sono, a estratégia terapêutica deverá, à partida, incluir medidas conservadoras, que incluem a adopção de decúbito lateral durante o sono, evicção do álcool e de fármacos sedativos e redução do peso corporal. Actualmente, encontram-se também disponíveis vários tipos de dispositivos orais que se adaptam às arcadas dentárias, reposicionando a mandíbula e, consequentemente, modificando o espaço aéreo retrolingual e retropalatino <sup>(1,4)</sup>. Em situações de apneia obstructiva, o CPAP (*continuous positive airway pressure*) é a terapêutica de eleição, particularmente nos casos severos. Este dispositivo previne a oclusão das vias aéreas através da utilização de uma máscara facial, que aplica uma pressão positiva ao longo do ciclo respiratório. Habitualmente é bem tolerado e eficaz em 80% dos doentes, verificando-se melhoria da qualidade do sono, redução da sonolência diurna e da hipertensão arterial <sup>(1,4)</sup>. Estudos randomizados comparando o CPAP com os dispositivos orais mostram reduções mais significativas no Índice de Apneia – Hipopneia e na dessaturação de oxigénio durante o sono nos doentes tratados com o CPAP, assim como efeitos mais relevantes na qualidade do sono <sup>(4)</sup>. Os efeitos adversos descritos com este dispositivo incluem: irritação, dor ou eritema nos pontos de contacto da pele com a máscara, secura e irritação da mucosa nasal e faríngea, congestão nasal, rinorreia, claustrofobia, distensão gástrica ou cólica e infecções do foro otorrinolaringológico <sup>(4)</sup>.

Em doentes resistentes às terapêuticas previamente referidas, poderá haver indicação para uma das seguintes intervenções cirúrgicas: uvulopalatofaringoplastia, amigdalectomia, ressecção parcial da língua, reconstrução da mandíbula ou do maxilar e, mesmo a traqueostomia <sup>(1,2,4)</sup>.

## RESTRICÇÃO DE SONO

A redução do tempo total de sono pode ser uma consequência de alterações do comportamento induzidas por condicionantes sociais, nomeadamente profissionais, ou de condições patológicas, tais como as alterações ventilatórias do sono.

No seu conjunto, a situação atrás referida, afecta milhões de pessoas na sociedade ocidental, existindo diversos estudos que demonstram o seu impacto no metabolismo da glicose e na regulação do apetite <sup>(5-7)</sup>.

A privação de sono condiciona elevação da glicemia e da insulinemia, sendo razões apontadas a diminuição da utilização periférica de glicose, a libertação de neuropeptídeos hipotalâmicos excitatórios estimuladores do apetite (hipocre-

tinias), a elevação da grelina e a diminuição da amplitude diurna da leptina <sup>(5,6)</sup>.

Verifica-se ainda elevação da resistência à insulina, avaliada pelo índice HOMA, elevação a actividade do sistema nervoso simpático e diminuição da actividade do parassimpático, redução de cerca de 30% da primeira fase de secreção de insulina pela célula  $\beta$ , pancreática e estimulação da segunda fase <sup>(5)</sup>. Em conjunto, estas alterações contribuem para o aumento da incidência de hiperglicemias intermédias e diabetes *mellitus* tipo 2.

## APNEIA DO SONO E SUAS REPERCUSSÕES METABÓLICAS

Actualmente, a diabetes *mellitus* tipo 2 é reconhecida como uma epidemia mundial, o que não acontece ainda com as alterações ventilatórias do sono. A apneia do sono encontra-se associada a um risco de morbidade e mortalidade considerável, com vários estudos apontando uma relação causal entre a apneia e hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e doença cardiovascular <sup>(8-11)</sup>.

Na população com apneia do sono, a prevalência das alterações da tolerância à glicose é superior à da população geral <sup>(12)</sup>. O “Sleep Heart Health Study” mostrou que cerca de metade dos doentes diabéticos têm perturbações do sono, e que cerca de um terço apresentam apneia obstrutiva com indicação terapêutica <sup>(13)</sup>. Paralelamente, 40% das pessoas com apneia do sono apresentarão hiperglicemias intermédias ou já diabetes *mellitus* <sup>(12,14)</sup>.

O excesso ponderal é um importante factor de risco para o desenvolvimento de hipertensão, dislipidémia, alterações da tolerância à glicose e insulino-resistência, sendo também o factor de risco mais significativo para a apneia do sono <sup>(11)</sup>.

Embora a relação entre diabetes *mellitus* tipo 2 e apneia obstrutiva seja actualmente reconhecida, persistem algumas dúvidas no que diz respeito à sua fisiopatologia. Como a obesidade é um factor de risco fulcral para ambas as patologias, questiona-se se este será o elemento chave da associação <sup>(10)</sup>.

A existência de uma possível associação entre apneia do sono e insulino-resistência, independente da obesidade tornou-se recentemente uma questão altamente debatida <sup>(8,14)</sup>.

Em alguns estudos, verificou-se que uma elevação do Índice de Apneia – Hipopneia se associa ao agravamento da insulino-resistência e intolerância à glicose, independentemente do factor obesidade <sup>(10,15)</sup>. No entanto, outros autores encontraram resultados discordantes <sup>(16)</sup>.

Actualmente, reconhece-se que à medida que o Índice de Apneia-Hipopneia aumenta, a glicemia em jejum, a glicemia pós prandial e a insulinémia aumentam de forma significativa, o mesmo se verificando com a insulino-resistência, independentemente do Índice de Massa Corporal e da idade dos doentes <sup>(12,15)</sup>. Em resumo, a apneia do sono é considerada actualmente como factor de risco para o desenvolvimento das alterações da tolerância à glicose, independentemente da obesidade.

A apneia do sono é também reconhecida como um factor predisponente para a hipertensão arterial, verificando-se que

doentes com apneia ligeira a moderada têm o dobro da probabilidade de desenvolverem hipertensão, comparativamente às pessoas sem apneia <sup>(10)</sup>.

No que diz respeito ao perfil lipídico, os dados disponíveis, mostram que em doentes com apneia do sono se observa uma elevação da concentração de triglicéridos, diminuição do colesterol HDL e elevação da relação entre o colesterol total e HDL, comparativamente aos indivíduos sem qualquer perturbação do sono <sup>(10)</sup>.

A associação entre apneia do sono e diminuição da tolerância à glicose envolve, provavelmente, um conjunto complexo de mecanismos. Revemos em seguida as principais alterações endócrinas e metabólicas decorrentes da apneia do sono que poderão contribuir para esta associação.

### 1) Eixo Hipotálamo-Hipófise-Supra-Renal

O eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (HHS) é um elemento mediador da reacção às situações agudas de stress, físico ou psicológico. O sono, particularmente o sono profundo, tem uma influência inibitória no eixo HHS. Em oposição, a activação deste eixo ou a administração exógena de glucocorticóides podem conduzir ao despertar.

Os eventos que ocorrem na apneia obstrutiva do sono (cessação respiratória, hipoxémia, despertar breve, fragmentação do sono) podem activar o sistema HHS. Paralelamente, os despertares nocturnos estão associados à libertação pulsátil de cortisol <sup>(17)</sup>.

### 2) Sistema Nervoso Autónomo

Em resposta ao stress, o metabolismo da glicose, para além de estar sujeito ao controlo do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, está também dependente da activação do sistema nervoso simpático <sup>(17,18)</sup>. As catecolaminas, conjuntamente com o cortisol libertado, estimulam a neoglicogénese e inibem a captação de glicose pelo tecido muscular, conduzindo a uma elevação da concentração plasmática de glicose. Há a salientar que a acção das catecolaminas, particularmente da adrenalina, ocorre mais rapidamente que a do cortisol <sup>(18)</sup>.

### 3) Hipoxemia

Nas patologias crónicas do foro respiratório, tais como a doença pulmonar obstrutiva crónica e apneia do sono, ocorrem frequentemente alterações da tolerância à glicose. Embora o mecanismo não seja totalmente conhecido, os episódios frequentes de hipoxemia terão um contributo importante <sup>(18)</sup>.

Em condições experimentais, a hipoxemia induzida por períodos de 30 minutos, conduziu a elevação da concentração plasmática de adrenalina, elevação da frequência cardíaca e diminuição da tolerância à glicose <sup>(18)</sup>. No entanto, os autores reconhecem que estes episódios de hipóxia induzida não conseguem reproduzir as condições presentes na apneia do sono, em que ocorrem episódios recorrentes de hipoxémia

e reoxigenação durante o sono. Porém, este foi o primeiro estudo que demonstrou os efeitos metabólicos da diminuição da saturação de oxigénio em pessoas saudáveis <sup>(18)</sup>.

Os episódios recorrentes de hipoxémia estimulam a produção de radicais livres de oxigénio, condicionando lesão tecidual directa e activação de factores de transcrição. Esta via poderá potenciar a libertação de mediadores pró-inflamatórios e elevação da PCR <sup>(16)</sup>.

Assim, a hipoxia terá um efeito aditivo no desenvolvimento de intolerância à glicose.

#### 4) Activação das Vias Inflamatórias

Na população geral, as citocinas inflamatórias (TNF $\alpha$ , Interleucina 1b e Interleucina 6) estão envolvidas na regulação fisiológica do sono, apresentando um padrão circadiano de secreção. A título de exemplo, a elevação da IL-6 está associada a sonolência diurna e fadiga. Verificou-se experimentalmente que em homens com apneia do sono, as concentrações plasmáticas de TNF $\alpha$  e IL-6 são superiores às observadas em controlos sem apneia do sono (obesos e não obesos) <sup>(16,17)</sup>.

A Proteína C Reactiva (PCR) é um marcador biológico de inflamação sistémica, com um importante papel na formação e ruptura da placa aterosclerótica e na trombose vascular. A inflamação sistémica é apontada como um mecanismo de associação entre apneia do sono e doença cardiovascular. Um estudo publicado recentemente mostrou que as alterações do sono se associam a elevação da PCR, independentemente da idade, Índice de Massa Corporal, perímetro abdominal e percentagem de gordura corporal. Os autores sugerem que nos doentes com alterações do sono existe um estado de inflamação que poderá ser um intermediário na génese da doença cardiovascular <sup>(19)</sup>.

#### 5) Alteração do Perfil das Adipocinas

A leptina é uma hormona segregada pelos adipócitos, com importantes funções no controlo do apetite, do consumo energético e consequentemente do peso corporal. Os níveis de leptina correlacionam-se inversamente com o Índice de Massa Corporal e com a insulinémia. A obesidade tem sido caracterizada como um estado de resistência à leptina, o que contribui para a patogénese da hipertensão arterial, alteração do metabolismo glicídico, aterogénese e aumento do risco cardiovascular <sup>(16,17)</sup>.

Diversos estudos mostraram a existência de uma relação entre apneia do sono e elevação da leptina, que se correlaciona com os níveis de insulina. Os autores sugerem como explicação o facto de os níveis de leptina elevados poderem estar relacionados com a maior quantidade de gordura visceral e citocinas nos doentes com apneia do sono <sup>(16,17)</sup>.

A adiponectina tem importantes efeitos anti-inflamatórios e metabólicos, aumentando a sensibilidade à insulina no fígado, músculo e tecido adiposo, constituindo um elemento protector das alterações da tolerância à glicose. O nível de adiponectina em doentes obesos com apneia do sono encon-

tra-se reduzido, contribuindo para o aumento da insulino-resistência <sup>(20)</sup>.

#### 6) Adiposidade Visceral

A gordura visceral está intimamente associada a insulino-resistência, que por sua vez se correlaciona com a apneia do sono, independentemente da obesidade. Além disso, o perímetro abdominal é considerado um factor preditivo de apneia do sono mais importante que o Índice de Massa Corporal <sup>(21)</sup>.

Através da realização de TAC abdominal para avaliação da adiposidade visceral e subcutânea, observou-se que homens com apneia do sono têm maior deposição de gordura visceral, comparativamente aos controlos, sem apneia do sono, independentemente do Índice de Massa Corporal. Além disso, o Índice de Apneia-Hipopneia correlacionou-se de modo significativo com a gordura abdominal, mas não com a gordura subcutânea. Deste modo, a acumulação de gordura visceral é considerada um importante factor de risco para apneia do sono em doentes obesos <sup>(17)</sup>.

A deterioração da qualidade do sono constitui um estímulo para a elevação nocturna de insulina e cortisol, promovendo a adiposidade visceral, alterações metabólicas e complicações cardiovasculares, estabelecendo-se um ciclo vicioso.

#### “THE IDF CONSENSUS STATEMENT ON SLEEP APNOEA AND TYPE 2 DIABETES”

Em 2008, a Federação Internacional de Diabetes (IDF) reuniu um grupo de trabalho com o objectivo de rever e avaliar as informações disponíveis acerca da relação entre apneia obstrutiva do sono e diabetes *mellitus* tipo 2. Com base na análise efectuada, emitiram as seguintes recomendações terapêuticas, destinadas aos profissionais de saúde <sup>(22)</sup>:

1. Os profissionais de saúde envolvidos no diagnóstico, na terapêutica e no seguimento de doentes diabéticos e doentes com apneia do sono deverão reconhecer a associação entre as duas patologias;
2. Nos doentes com apneia obstrutiva do sono deverá ser realizado um rastreio periódico de alterações metabólicas, para além da avaliação do risco cardiovascular. As medidas de rastreio deverão ser pouco dispendiosas e fáceis de conduzir, incluindo a determinação do perímetro abdominal, tensão arterial, ficha lipídica e glicemia em jejum;
3. O rastreio da apneia do sono em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 é mais complexo, recomendando-se particularmente em pessoas que apresentem os sintomas clássicos (apneias presenciadas, ressonar, sonolência diurna). O rastreio deve também ser considerado em doentes diabéticos que apresentem hipertensão refractária, uma vez que o tratamento da apneia pode conduzir a redução da tensão arterial.

Para identificação da apneia do sono, recorre-se à polissonografia. No entanto, trata-se de um teste diagnóstico dispendioso e com limitada acessibilidade. Sendo assim, deverá se adoptada uma abordagem em duas fases, na qual

numa primeira etapa, um questionário estruturado, como o Questionário de Berlim <sup>(23)</sup>, avalia a probabilidade de apneia do sono. Os doentes com alto risco realizarão uma avaliação nocturna com oximetria de pulso ou monitorização portátil no domicílio. No caso de elevada probabilidade, mas avaliação domiciliária negativa, poderá ser então realizada a polissonografia;

4. O tratamento da apneia do sono deverá incluir como estratégia primária uma redução ponderal nos doentes com excesso de peso e obesidade. Nos doentes com apneia do sono moderada a severa, a estratégia terapêutica a adotar deverá incluir a prescrição do CPAP.

A IDF emitiu ainda recomendações no que diz respeito à investigação clínica nesta área, sugerindo:

- Estudos epidemiológicos de avaliação da prevalência da apneia do sono em pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2 e síndrome metabólica, crianças com obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2, diferentes grupos étnicos e grávidas com diabetes gestacional e pré-eclampsia;
- Estudos acerca do efeito da apneia do sono na secreção de insulina, insulino-resistência e complicações da diabetes *mellitus* tipo 2.
- Estudos de intervenção que analisem o efeito das várias terapêuticas da apneia do sono em pessoas com diabetes, com particular destaque nos resultados em termos cardiovasculares e nos mecanismos de ligação entre apneia e diabetes;
- Métodos de diagnóstico de apneia do sono que possam ser utilizados nos cuidados primários, e métodos terapêuticos da apneia do sono eficazes.

## TERAPÊUTICA COM CPAP E SUAS REPERCUSSÕES METABÓLICAS

O tratamento de eleição em doentes com apneia obstrutiva do sono é o CPAP <sup>(2,4)</sup>. Estudos recorrendo ao *clamp* hiperinsulinémico euglicémico <sup>(24)</sup> têm mostrado melhoria na insulino-resistência após tratamento da apneia com CPAP <sup>(18,20)</sup>.

Um estudo publicado em 2005 demonstrou que em doentes com apneia obstrutiva e diabetes *mellitus* tipo 2, a terapêutica com CPAP pode conduzir a uma melhoria significativa da glicemia pós prandial (avaliada através da monitorização contínua da glicose no líquido intersticial) e a uma redução média de 0,6% na hemoglobina glicosilada (HbA1c). Verificou-se uma forte correlação entre a redução efectiva da HbA1c e o número de dias de utilização do CPAP, enfatizando a importância da aderência à terapêutica <sup>(25)</sup>.

Num outro estudo, também publicado em 2005, o tratamento com CPAP conduziu a uma redução de 0,5% na HbA1c, sem que tivesse ocorrido qualquer alteração na medicação hipoglicemiante, apresentando-se como justificação o aumento da sensibilidade à insulina <sup>(14)</sup>. Esta melhoria da HbA1c será significativa, uma vez que no estudo UKPDS, 1% de redução na HbA1c se associa a 35% de diminuição na incidência de complicações microvasculares, 18% na incidência de enfarte agudo do miocárdio e 17% na mortalidade global a 10 anos <sup>(26)</sup>.

Os dados apontados demonstram a importância da terapêutica com CPAP em doentes com apneia do sono e diabetes *mellitus* tipo 2, reforçando a relação causal entre as duas patologias <sup>(8,14,25)</sup>. Diversos autores colocam ainda a hipótese do tratamento da apneia do sono, em doentes com hiperglicemias intermédias, poder prevenir ou atrasar a progressão para diabetes *mellitus* tipo 2.

## CONCLUSÕES

A diabetes *mellitus* tipo 2 e a apneia obstrutiva do sono são patologias com elevada prevalência, que frequentemente coexistem. Observa-se uma elevada prevalência de apneia do sono nos doentes com hiperglicemias intermédias e diabetes *mellitus* tipo 2, e vice-versa. Paralelamente, verifica-se uma associação entre apneia do sono e hipertensão arterial e doença cardiovascular. Uma explicação apontada para estes factos é a presença de factores de risco comuns, nomeadamente da obesidade, embora estudos recentes mostrem uma associação entre as patologias referidas, independentemente do excesso ponderal.

Dada a importância crescente destas entidades nosológicas, a IDF emitiu recomendações a implementar para o seu rastreio e terapêutica. Assim, em pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2 ou apneia obstrutiva, recomenda-se o rastreio da outra condição, assim como a instituição precoce da terapêutica adequada.

No entanto, permanecem aspectos a esclarecer nesta área, o que justifica a necessidade de implementação de estudos clínicos que possam elucidar a associação entre as duas patologias e permitir o seu diagnóstico e terapêutica precoce e eficaz.

## BIBLIOGRAFIA

1. Phillipson EA. Sleep Apnoea. Harrison's Principles of Internal Medicine – 16th Edition. 2004; 247: 1573-6.
2. Flemons W. Obstructive sleep apnoea. N Engl J Med. 2002; 347 (7): 498-504.
3. Cashman E. Case Study: Sleep apnoea diagnosis in a man with type 2 diabetes improved control. Diab Spect. 2006; 19 (3): 190-2.
4. Basner RC. Continuous Positive Airway Pressure for Obstructive Sleep Apnoea. N Engl J Med. 2007; 356 (17): 1751-8.
5. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. The Lancet. 1999; 354: 1435-9.
6. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. Arch Intern Med. 2005; 165: 863-8.
7. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. J Appl Physiol. 2005; 99: 2008-19.
8. Schahin SP, Nechanitzky T, Dittel C, et al. Long-term improvement of insulin sensitivity during CPAP therapy in the Obstructive Sleep Apnoea Syndrome. Med Sci Monit. 2008; 14 (3): 117-21.
9. Lam JC, Lam B, Lam CL, et al. Obstructive sleep apnoea and the metabolic syndrome in community-based Chinese adults in Hong Kong. 2006; 100 (6): 980-7.
10. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PMA, Wilding JPH. Obstructive sleep apnoea is independently associated with

- an increase prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2004; 25: 735-41.
11. Ip MSM, Lam B, et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 670-6.
  12. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Oukssel H, Urban T, Racineux JL. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 2003 ; 22: 156-60.
  13. Resnick HE, Redline S, Shahar E, et al. Diabetes and sleep disturbances – Findings from the Sleep Heart Health Study. *Diab Care.* 2003; 26 (3): 702-9.
  14. Hassaballa HA, Tulaimat A, Herdegen JJ, Mokhlesi B. The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath.* 2005; 9: 176-180.
  15. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 677-82.
  16. Kapsimalis F, Varouchakis G, Manousaki A, et al. Association of sleep apnoea severity and obesity with insulin resistance, C-reactive protein and leptin levels in male patients with Obstructive sleep apnoea. *Lung.* 2008; 186: 209-17.
  17. Trakada G, Chrousos G, Pejovic S, Vgontzas A. Sleep apnoea and its association with the stress system, inflammation, insulin resistance and visceral obesity. *Sleep Med Clin.* 2007; 2 (2): 251-61.
  18. Oltmanns KM, Gehring H, Rudolf S, et al. Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 1231-7.
  19. Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep-disordered breathing independent of adiposity. *Sleep.* 2007; 30 (1): 29-34.
  20. Harsch IA, Wallaschofski H, Koebnick C, Pour Schahin S, Hahn EG, Ficker JH, Lohmann T. Adiponectin in patients with Obstructive sleep apnoea syndrome: course and physiological relevance. *Respiration.* 2004; 580-5.
  21. Grunstein R, Wilcox I, Yang TS, Gould Y, Hedner J. Snoring and sleep apnoea in man: association with central adiposity and hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993; 17: 533-40.
  22. IDF. Sleep apnoea and type 2 diabetes – The IDF consensus statement. 2008.
  23. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnoea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 485-91.
  24. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technic: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979; 237: 214-23.
  25. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control and continuous positive airway pressure in Obstructive sleep apnoea. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 447-52.
  26. UKPDS Group intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 1998; 352: 837-53.

