Foro de Expertos:

AVANCES EN EL MANEJO DEL PACIENTE

CARDIOMETABÓLICO

Apnea de sueño y DM

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE

NOVARTIS

Disclaimer

- Esta presentación se fundamenta en información públicamente disponible (incluyendo información relacionada con productos o enfoques no-Novartis)
- Las opiniones emitidas son las del expositor y no representan necesariamente las opiniones de Novartis
- Estas diapositivas tienen un propósito educacional únicamente y son para el uso personal de la audiencia. Estas diapositivas no son para distribución fuera del propósito antes mencionado sin la aprobación del expositor
- El contenido de estas diapositivas refleja el mejor conocimiento del expositor al momento de su producción

Para mayor información, diríjase a: Dirección Médica Novartis Farmacéutica, S.A. (AC)
Anillo Periférico 30-31, Zona 11, 01011, Guatemala Ciudad, Centro América Código Postal 1115.
PBX (502) 2422-8400. Fax (502) 2422-8806. E-mail: medical.info_service@novartis.com. Fecha de inicio: Abril 2018. Código: C61804813573

Conflictos de interés

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis, Bayer, Janssen, Boehringer-Ingelheim, Pfizer
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Stendhal, Pfizer, Janssen
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche, Novo Nordisk

EndoDrChen.com

Agenda

- Prevalencia de AOS en DM
- Impacto en complicaciones asociadas a DM
- Retos en el tamizaje y diagnóstico en el mundo real
- Cuál es el beneficio del tratamiento?
- Alternativas de tratamiento asociados a DM

Definiciones

Apnoea
Drop in the peak air flow signal excursion by ≥90% of pre-event baseline; duration ≥10 s (typically measured by full polysomnography)

Hypopnoea
Peak air flow signal excursions drop by ≥30% of pre-event baseline; duration ≥10 s in association with either ≥3% arterial oxygen desaturation or an arousal by OSA (typically measured by full polysomnography)

OSA
Apnoea-hypopnoea index ≥15 events per h, or between 5 and <15 events per h with excessive daytime sleepiness (typically assessed by the Epworth Sleepiness Scale);[13] laboured breathing during the apnoea event

Tan X. Lancet Diab Endocrinol. 2018;6:60

Criterios diagnósticos

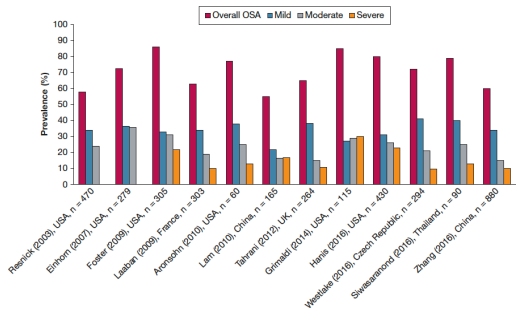
- American Academy of Sleep Medicine
  - Hipopnea:
    - Desaturación > ó = 4%
    - Reducción de >30% flujo nasal
- AOS: >5 índice apnea hipopnea (AHI)
  - Leve: 5-14 por hora
  - Moderado: 15-29 por hora
  - Severo: 30 o mas por hora

Características

- Hipoxemia intermitente
- Hipercapnia
- Microdespertares corticales
- Aumento de stress oxidativo
- Inflamación
- Fragmentación de sueño

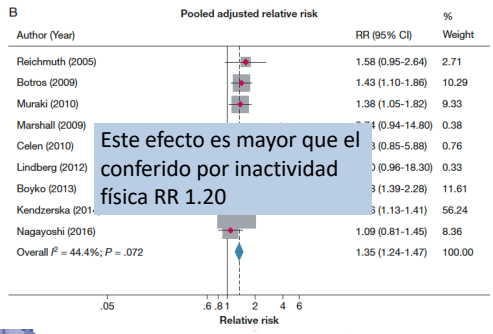
Reutrakul S. Chest. 2017;152:1070

Prevalencia de AOS en pacientes con DM



Reutrakul S. Chest. 2017;152:1070

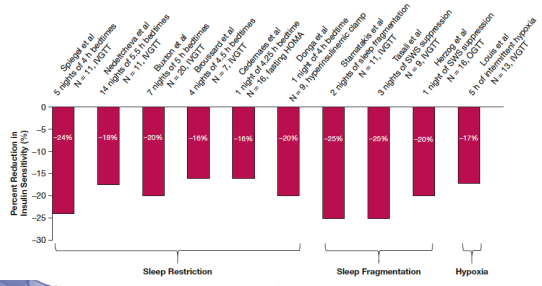
Riesgo de DM en AOS



Este efecto es mayor que el conferido por inactividad física RR 1.20

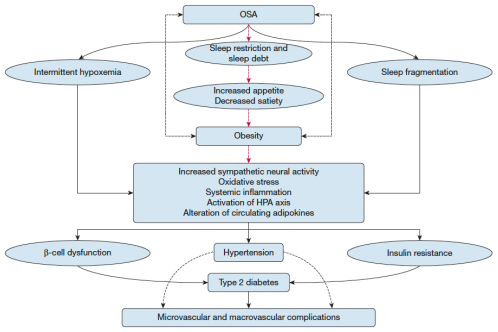
Reutrakul S. Chest. 2017;152:1070

Estudios en laboratorios de sueño



Reutrakul S. Chest. 2017;152:1070

Mecanismos



Reutrakul S. Chest. 2017;152:1070

Consecuencias

- Excitación simpática
- Inhibición de secreción de insulina
- Aumento de producción hepática de glucosa
- Tratamiento con CPAP disminuye niveles de norepinefrina

Reutrakul S. Chest. 2017;152:1070

Importa la fase del ciclo de sueño?

- Apnea hipopnea durante fases REM alteran glicemias, no así durante sueño no REM
- Sueño REM corresponde al 20% del sueño y se concentra en la segunda mitad de las horas sueño
- Usar CPAP por 3-4 horas cubriría solo 25-40% de los ciclos REM
  - Usarlo por 7 horas cubiría 87% de los ciclos REM

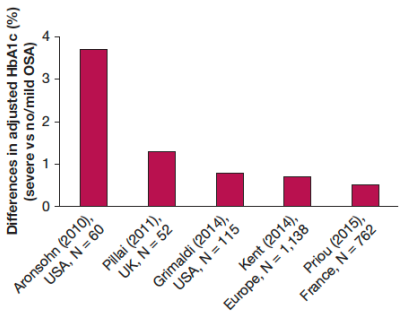
Reutrakul S. Chest. 2017;152:1070

Asociación bidireccional

- Mal control crónico de DM puede empeorar AOS por medio del control central de la respiración o reflejos neurales de la vía aérea superior?
  - DM-1 no obesos tienen mayor prevalencia de AOS
- Sí es claro la asociación de AOS, obesidad y DM2

Reutrakul S. Chest. 2017;152:1070

Impacto de AOS en Hba1c



Reutrakul S. Chest. 2017;152:1070

TAMIZAJE Y DIAGNÓSTICO

Consecuencias

- Aumento de accidentes de tránsito
- HTA y falta de descenso nocturno
- Aumento de inflamación
- Mayor riesgo de fibrilación auricular
- Disfunción eréctil
- Aumento riesgo y mortalidad cardiovascular

Tahrani AA. Diab Vasc Dis Res. 2017;14:454

Consideraciones clínicas

- Ronquidos: 95% de pacientes, pero tiene VPP bajo dado la alta frecuencia de roncadores que no tiene AOS
- Apneas: puede ocurrir en 6% de población normal y no correlaciona con severidad
- Somnolencia excesiva diurnal: muchos pacientes no lo presentan
- Insomnio, nicturia, sudoración nocturna, fatiga, cefalea matutina, disfunción eréctil: síntomas frecuentes en DM

Tahrani AA. Diab Vasc Dis Res. 2017;14:454

Reflexiones…

- Por qué está subdiagnosticada y subtratada?
  - No datos concluyentes de mejoría de Hba1c
  - Impacto en eventos vasculares no concluyentes
- Realmente importa?
- IDF recomienda desde el 2008 tamizar por AOS en todos los DM2

Tahrani AA.Diab Vasc Dis Res. 2017;14:454

Tamizaje y tratamiento

- Recomendaciones ADA y American Academy of Sleep Medicine:
  - Basadas en opinion de expertos
  - No hay datos que muestren que el tamizaje por AOS disminuyan desenlaces duros
  - Desde tamizaje por síntomas hasta referencia rutinaria a especialistas de sueño

Donovan LM. Diab Res Clin Pract. 2017;134:145

STOP-BANG (stopbang.ca)

- Ronquido: ronca lo suficientemente duro para ser escuchado con las puertas cerradas o su pareja lo despierta por los ronquidos?
- Cansancio: se siente cansado, fatigado, somnoliento durante el día (tal como quedarse dormido mientras maneja o conversa con alguien)?
- Observación: alguien lo ha observado que para de respirar o se ahoga durante el sueño?

STOP-BANG (stopbang.ca)

- Presión: Tiene usted o ha sido tratado por hipertensión arterial?
- Tiene IMC mayor a 35 kg/m2?
- Tiene edad mayor a 50 años?
- Tamaño cuello: su tamaño del cuello en las camisas es mayor a 17”/43 cm en hombres o 16”/41 cm en mujeres?
- Es hombre?

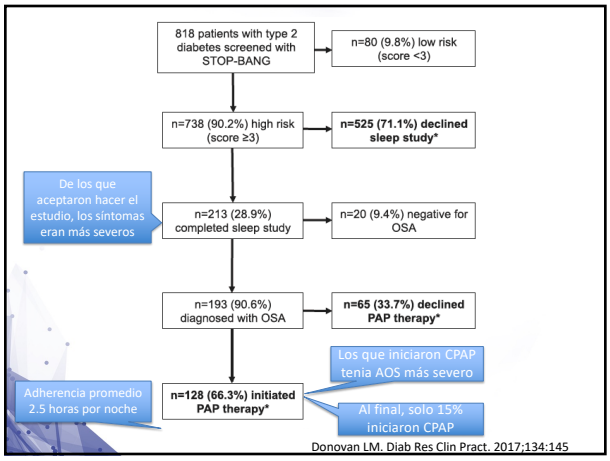
STOP-BANG (stopbang.ca)

- Riesgo bajo:
  - 0-2 puntos
- Riesgo intermedio:
  - 3-4 puntos
- Riesgo alto:
  - 5-8 puntos: alto riesgo
  - 2 o más puntos de síntomas más masculino
  - 2 o más puntos de síntomas más IMC >35 kg/m2
  - 2 o más puntos de síntomas más circunferencia de cuello

Tamizaje STOP-BANG

- Si > ó = 3/8 con al menos un síntoma (ronquido, somnolencia diurna) se le recomienda test de sueño
- Test de sueño podía ser en la casa o en laboratorio de sueño
- Si >5 episodios de apnea/hipopnea se refiere a especialista de sueño

Donovan LM. Diab Res Clin Pract. 2017;134:145



Donovan LM. Diab Res Clin Pract. 2017;134:145

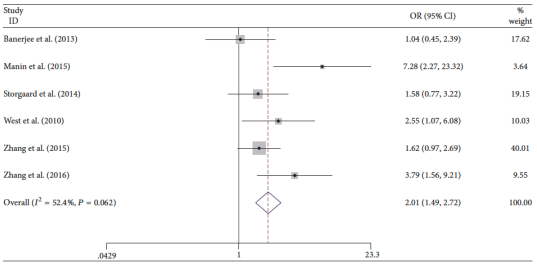
Por qué sucede esto?

- Accesibilidad
- Paciente no lo percibe como algo importante
- No hay suficiente convencimiento por parte del médico
- Falta de beneficios metabólicos
- Mejoría en síntomas relacionados al sueño
- Centrar el tamizaje en aquellos con más afección de calidad de vida por problemas en el sueño?

Donovan LM. Diab Res Clin Pract. 2017;134:145

AOS Y COMPLICACIONES MICROVASCULARES EN DM

AOS - retinopatía



Asociación tanto para DM-1 como DM-2

Zhu Z. Biomed Res Int. 2017; https://doi.org/10.1155/2017/4737064

AOS y edema macular

	DME+	DME−	*P*
No. of polysomnography tests	38	61	
OSA diagnoses			
Mean AHI (%)	43.95	35.18	0.034
No OSA	0	2 (3.3%)	
Minimal OSA	1 (2.6%)	7 (11.4%)	
Moderate OSA	10 (26.3%)	21 (34.4%)	
Severe OSA	27 (71%)	31 (50.8%)	0.049
Moderate and severe OSA	37 (97.3%)	52 (85.2%)	0.08
Hypoxemia parameters			
ODI	17.44	22.9	0.27
%SPO_2 minutes	79.7	81.9	0.298
CT90%	21.9	8.69	0.0007

%SPO_2 minutes, percentage of lowest SPO_2; ODI, oxygen desaturation index.

IMC similar en ambos grupos, 29.7 en DME + vs 30.9 en DME -

Vie AL. Retina. 2017;1-7

AOS– progression a RD avanzada con seguimiento longitudinal

	OR	95% CI	*P* Value
OSA vs. no OSA	5.2	1.2–23.0	0.03
Mild OSA vs. no OSA	3.7	0.7–18.0	0.11
Moderate to severe OSA vs. no OSA	14.8	2.3–94.7	0.005
AHI tertile 2 vs. tertile 1	4.0	0.8–19.8	0.09
AHI tertile 3 vs. tertile 1	7.5	1.4–41.3	0.02
ODI tertile 2 vs. tertile 1	3.9	0.8–18.8	0.09
ODI tertile 3 vs. tertile 1	6.0	1.2–31.6	0.03

Definition of abbreviations: AHI = apnea–hypopnea index; CI = confidence interval; ODI = oxygen desaturation index; OR = odds ratio; OSA = obstructive sleep apnea.

Altaf QA. Am J Resp Crit Car Med. 2017;196:892

AOS y progresión de RD

Model	Nagelkerke R^2 for the Model	OR	95% CI	*P* Value
Sight-threatening diabetic retinopathy*				
Unadjusted: OSA	0.05	2.3	1.3–4.3	0.005
Model 1	0.32	2.3	1.1–4.9	0.04
Maculopathy				
Unadjusted: OSA	0.05	2.6	1.4–5.0	0.003
Model 1	0.28	2.7	1.2–5.9	0.01
Advanced DR (R2 or R3)				
Unadjusted: OSA	0.05	3.1	1.3–8.0	0.02
Model 1	0.32	3.0	1.0–9.3	0.06

Altaf QA. Am J Resp Crit Car Med. 2017;196:892

Otras complicaciones

- Mayor riesgo de enfermedad renal crónica (OR 2.64, 95% IC 1.13-6.16)
- Mayor caída de TFG comparado a pacientes sin AOS
- Estudios corriendo para evaluar el impacto de CPAP en caída de TFG

Tahrani AA. Diab Vasc Dis Res. 2017;14:454

Otras complicaciones

- Pacientes diabéticos con AOS:
  - Disfunción axonal
  - Hipoestesia/anestesia de MsIs
  - Menor densidad de fibras nerviosas intra epidermales

IMPACTO DEL TRATAMIENTO DE AOS

Modificación de estilos de vida

- Sólo ejercicio cardiovascular se ha asociado a beneficios en AOS
- Al menos 12 semanas, con por lo menos 3 sesiones semanales y más de 150 minutos semanales

Tan X. Lancet Diab Endocrinol. 2018;6:60

CPAP

- Gold standard
- Reducción de presión arterial y mejoría de disfunción eréctil en menor magnitud comparado con valsartan y sildenafil
- Superior a modificación de estilos de vida, pero éste tiene efectos sobre Hba1c y otros factores de riesgo CV que CPAP no tiene
- Debería combinarse con modificación de estilos de vida?

Tahrani AA.Diab Vasc Dis Res. 2017;14:454

CPAP

- Los estudios que muestran beneficio en Hba1c han sido realizado con números pequeños de pacientes, usualmente alrededor de 20
- Tiempo de duración de uso? Lo usual es 4 horas por noche
- Cómo mejorar adherencia al CPAP?

Tan X. Lancet Diab Endocrinol. 2018;6:60

Studies	No.	Study Design	OSA Definition	Baseline Glycemic Characteristics	Duration	Adherence (Hours per Night)	Glucose Metabolism Markers	Results
West et al[102]/2007	42 20 CPAP 22 sham	Parallel group	4% ODI > 10	CPAP, HbA1c 8.5% Sham, HbA1c 8.4%	3 mo	CPAP, 3.3 Sham, 3.5	HbA1c, insulin sensitivity by HOMA and euglycemic hyperinsulinemic clamp	No difference: improved sleepiness
Myhill et al[38]/2012	44 Early (1 wk) or late (1-2 mo) CPAP start	Parallel group	AHI > 15	HbA1c, 6.9% (9.3% diet controlled, 62.8% OHA, 27.9% insulin and OHA)	3 mo	5.4	HbA1c	No difference: significant reduction in systolic and diastolic BP (9 and 7 mm Hg, respectively)
Lam et al[106]/2017	64 32 CPAP 32 no treatment	Parallel group	AHI ≥ 15	CPAP: HbA1c, 8.1% (78% OHA, 22% OHA and insulin) No treatment: HbA1c, 8.4% (62% OHA, 38% OHA and insulin)	3 mo	CPAP, 2.5	HbA1c, fasting glucose	No difference: after excluding dropouts and those with medication changes, CPAP resulted in a reduction in HbA1c of 0.4% Significant reduction in systolic and diastolic BP (10 and 6 mm Hg, respectively)
Martinez-Ceron et al[104]/2016	50 26 CPAP 24 no treatment	Parallel group	AHI ≥ 5	CPAP: HbA1c, 7.6% No treatment: HbA1c, 7.6% (58% OHA, 36% insulin, 6% OHA and insulin)	6 mo	CPAP, 5.2	HbA1c, fasting glucose and insulin, insulin sensitivty (HOMA and QUICKI)	Decreased HbA1c levels, mean difference, 0.4% Decreased fasting insulin levels Improved insulin sensitivity decreased IL-1β, IL-6, and adiponectin
Mokhlesi et al[103]/2016	19 13 assigned to therapeutic CPAP 6 assigned to sham CPAP	Parallel group	AHI ≥ 5	CPAP: HbA1c, 7.3% (46% diet controlled, 54% OHA) Sham: HbA1c, 7.0% (33% diet controlled, 66% OHA)	1 wk in laboratory proof of concept	CPAP, 7.9 Sham, 7.9	Plasma glucose measured by 24-h blood sampling	Decreased plasma glucose, predominantly at night and morning fasting, reduced serum insulin (nonsignificant trend)

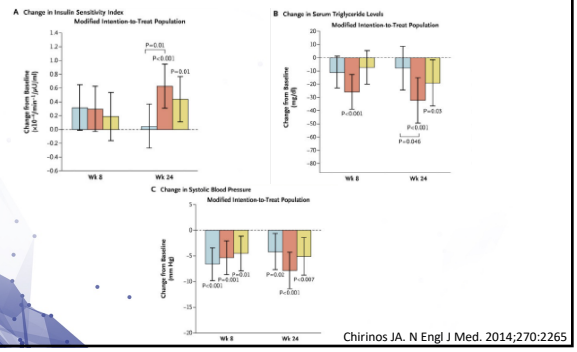
Reutrakul S. Chest. 2017;152:1070

Otros beneficios CPAP

- Algunos estudios reportan menos variabilidad glicémica
- Reducción de presión arterial
- Menor inflamación
- Menos somnolencia
- Mejoría calidad de vida
- Menos utilización de recursos de salud

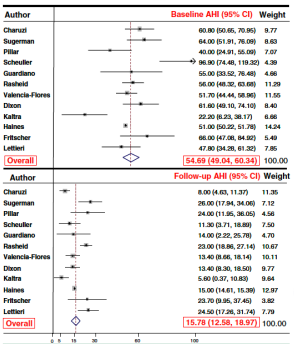
Reutrakul S. Chest. 2017;152:1070

CPAP vs CPAP + pérdida peso vs pérdida peso



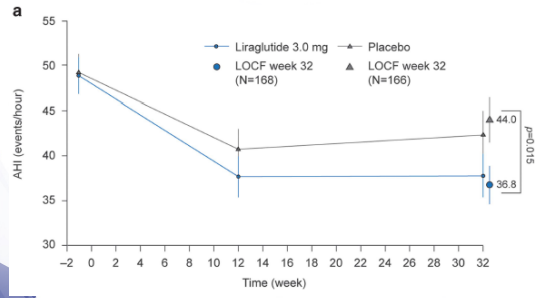
Chirinos JA. N Engl J Med. 2014;270:2265

Metanálisis cirugía bariátrica y AOS



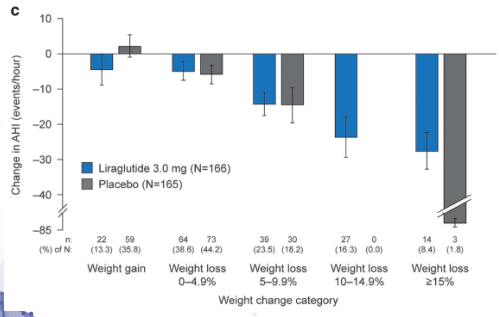
Greenburg DL. Am J Med. 2009;122:535

Liraglutide 3.0 mg vs placebo en pacientes no diabéticos



Blackman A. Int J Obes. 2016;40:1310

SCALE – sleep apnea



Blackman A. Int J Obes. 2016;40:1310

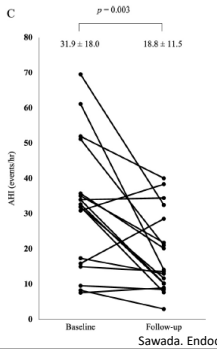
iSGLT-2 y AOS

Characteritics	Before	After	*p*-value
HbA1c, %	7.9 ± 1.5	7.3 ± 0.8	0.034
Body weight, kg	74.1 ± 15.4	71.3 ± 14.7	<0.001
Body mass index, kg/m^2	30.3 ± 6.1	29.2 ± 5.7	<0.001
Systolic blood pressure, mmHg	126 ± 15	127 ± 16	0.689
Diastolic blood pressure, mmHg	74 ± 12	71 ± 12	0.332
AHI, events/hr	31.9 ± 18.0	18.8 ± 11.5	0.003
mild or less, *n* (%)	3 (16.7)	10 (55.6)	
moderate, *n* (%)	3 (16.7)	4 (22.2)	
severe, *n* (%)	12 (66.7)	4 (22.2)	

Data are *n* (%) or mean ± SD.

Sawada. Endocrine Journal. 2018; online Feb 20

iSGLT-2 y AOS



Sawada. Endocrine Journal. 2018; online Feb 20

AOS Y OTROS TIPOS DE DM

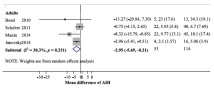
AOS y DM-1

- Prevalencia más alto de lo esperado
- FR neuropatía, especialmente autonómica
  - Compromete reflejos de vía aérea superior
  - Altera control de músculos dilatadores laríngeos predisponiéndolos a eventos obstructivos

Reutrakul S. Chest. 2017;152:1070

Metanálisis AOS y DM-1

- Prevalencia de AOS 51.9% vs 16.7% en población no diabética
- Hba1c mayor en aquellos con AOS moderado-severo
- Indice apnea hipopnea es menor en aquellos con Hba1 <7%



Reutrakul S. Sleep Med. 2016;23:26

AOS y DMG

- Presencia de AOS aumenta riesgo de DMG:
  - RR 3.47 en I trimestre
  - RR 2.79 en II trimester
- Metanálisis muestra RR 3.09 para desarrollo de DMG

Chirakalwasan N. J Clin Sleep Med. 2018;14:327

CPAP en DMG

	Intention to Treat			
Metabolic Parameters	CPAP (n = 15)	Wait-List (n = 17)	*P*	MD (95% CI)
FPG (mmol/L)	−0.17 ± 0.12	0.12 ± 0.11	.080	−0.29 (−0.62, 0.04)
AUC glucose (mmol/L min)	−32.0 ± 36.7	18.0 ± 34.7	.329	−56.0 (−153.4, 53.4)
HOMA-IR	−0.4 ± 0.4	0.5 ± 0.3	.087	−0.9 (−1.9, 0.1)
Matsuda index	0.02 ± 0.1	−0.2 ± 0.1	.289	0.2 (−0.2, 0.7)
Insulinogenic index	0.6 ± 0.2	0.2 ± 0.1	.122	0.4 (−0.1, 0.9)
Disposition index	1.3 ± 0.5	−0.1 ± 0.5	.062	1.4 (−0.1, 2.8)

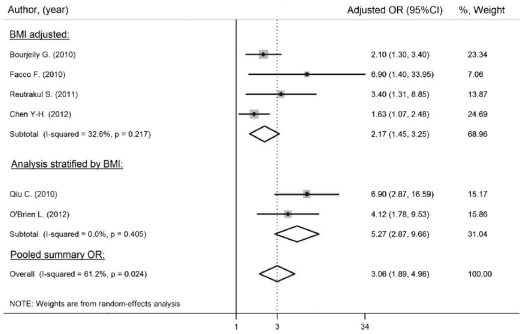
Chirakalwasan N. J Clin Sleep Med. 2018;14:327

CPAP en DMG

- Después de las 2 semanas de aleatorización, a todas se les permitió usar voluntariamente CPAP
- Aquellas que usaron CPAP por más de 2 semanas:
  - Menos probable parto pretérmino (0 vs 36.4% p=0.002)
  - Menos cesárea no planeada (13 vs 58%, p=0.005)
  - Menos UCI neonatal (17.4 vs 81.8%, p<0.001)

Chirakalwasan N. J Clin Sleep Med. 2018;14:327

Metanalisis AOS-DMG



Luque-Fernandez MA. Diabetes Care. 2013;36:3353

Conclusiones

- Hay una asociación bidireccional entre AOS y DM
- La prevalencia es mayor no solo en DM-2 sino también en DM-1 y DMG. Tamizar probablemente a los que tienen más síntomas
- AOS está asociado a complicaciones microvasculares
- Pérdida de peso sigue siendo fundamental
- CPAP no mejora parámetros metabólicos pero sí puede mejorar HTA y posiblemente riesgo CV

PREGUNTAS…

Puede descargar la presentación en:

www.EndoDrChen.com

chenku2409@gmail.com