



Repercusion de los disturbios del sueño en el metabolismo hidrocarbonado.

Luis Felipe Pallardo Sánchez.

Servicio Endocrinología y Nutrición .

Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma.Madrid

Reunión GEDAPS (Mallorca, 2011)

Ritmos circadianos (“central and peripherals clocks”)

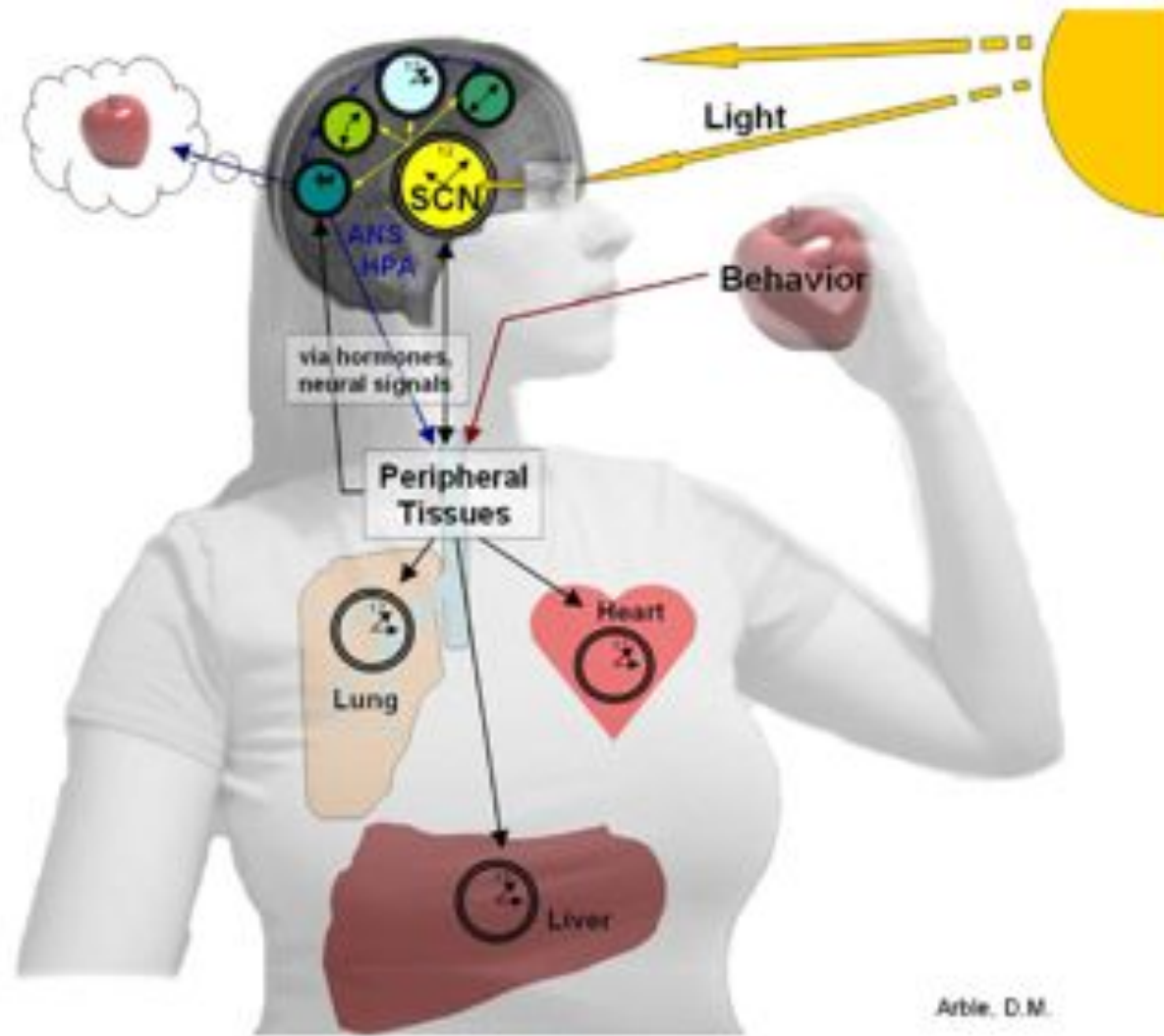
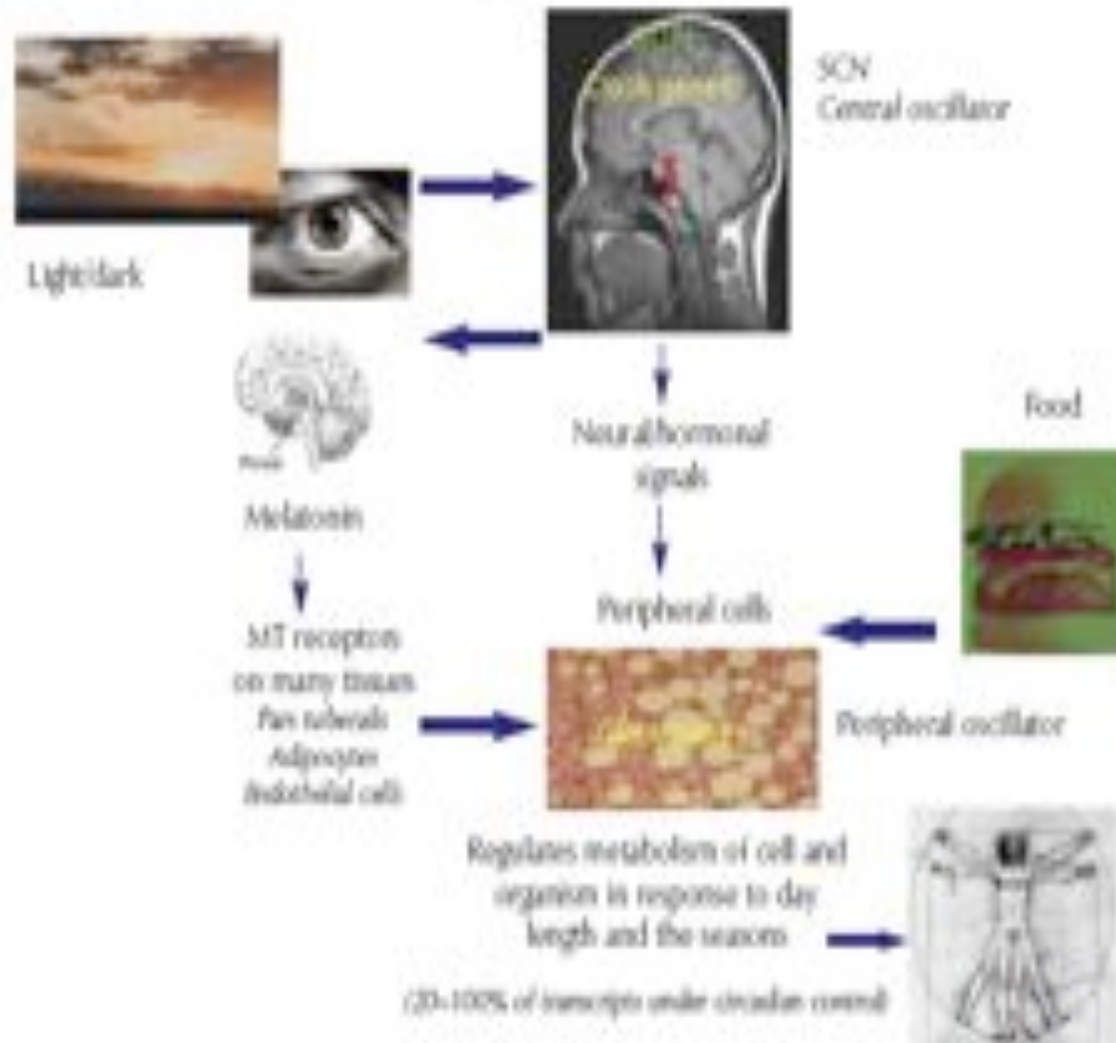


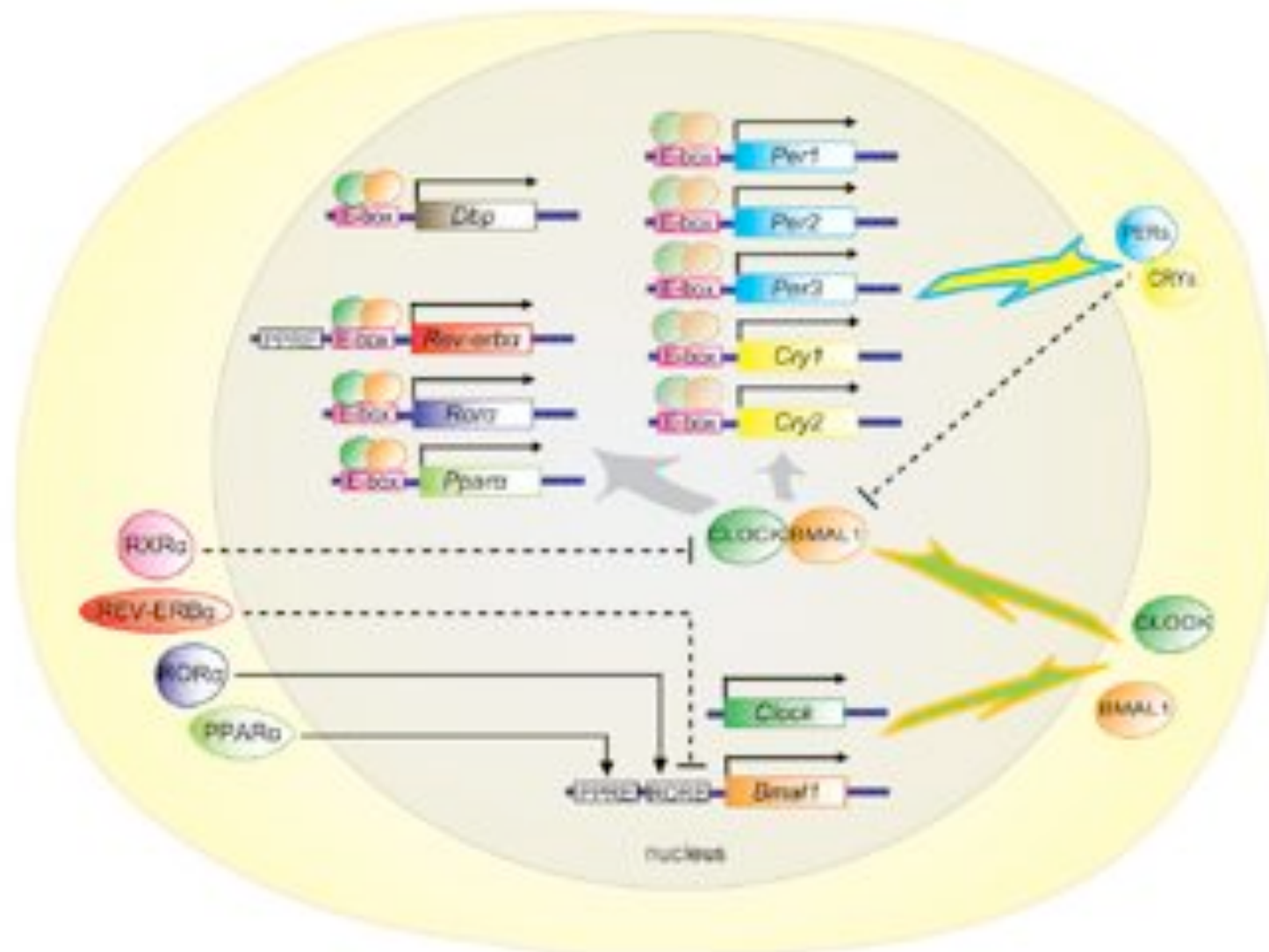
Figure 1. Organisation of circadian rhythms and the endogenous clock



Key: SCN = suprachiasmatic nucleus

Bases moleculares de los ritmos circadianos. “Clock genes”

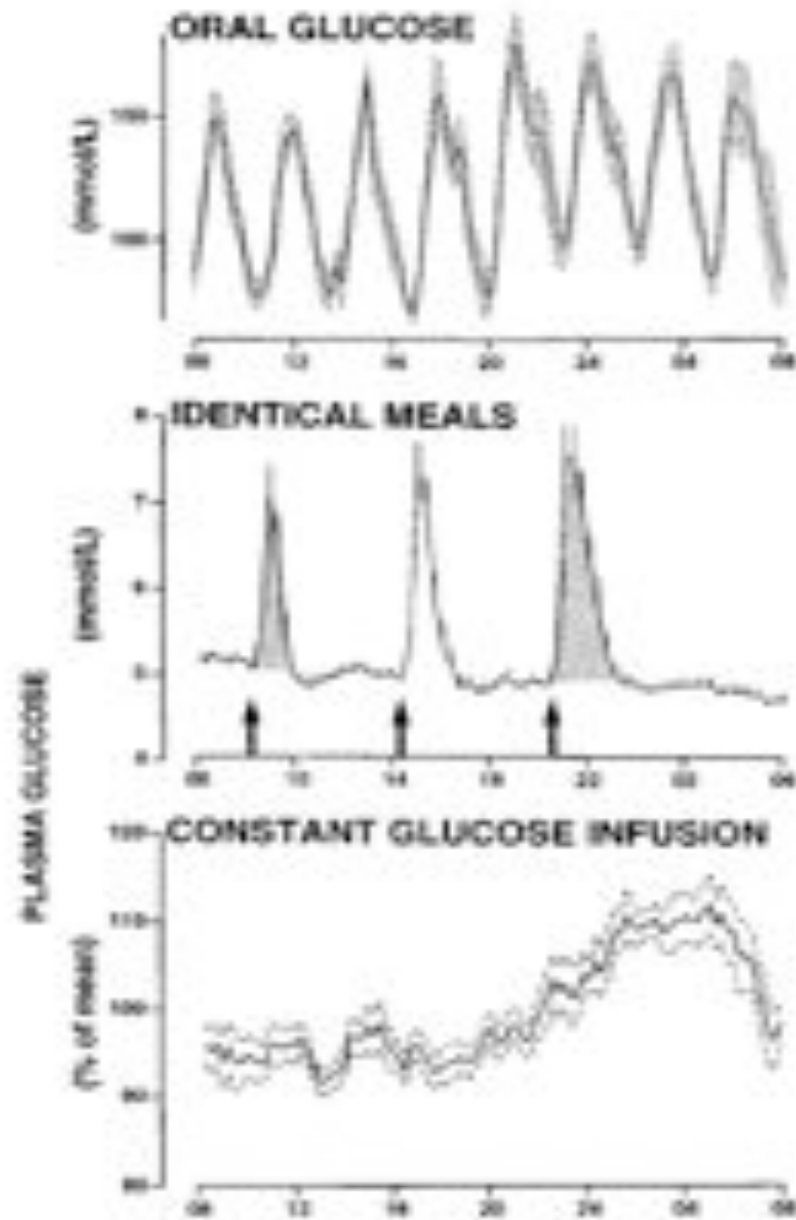
A.D. Laposky et al. / FEBS Letters 582 (2008) 142–151



Variación durante el día de la glucemia en respuesta a glucosa oral, comida “standard” ó infusión constante de glucosa.

The “afternoon diabetes”

Van Cauter et al.
Endocrine Reviews
1997; 18:716



Alteraciones del ritmo vigilia-sueño y disturbios del sueño .

1. **Desacoplamiento circadiano**
** Cambio turno de trabajo (“Shift work”)*
2. *Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).*
3. *Modificaciones por cambio de hábitos*



Cambio de turno de trabajo (“Shift work”)

- **En países industrializados el 20 % del trabajo se lleva a cabo en horarios no habituales.**
- **Desacoplamiento crónico entre el ritmo circadiano interno y los ciclos externos vigilia-sueño y ayuno-ingesta.**
- **La prevalencia de alteraciones del sueño alcanza al 10 % de individuos con trabajo nocturno ó en turnos rotatorios.**
- **Disminución del tiempo de sueño, pobre calidad del mismo y somnolencia en el trabajo.**

Desincronización del ritmo circadiano y del ciclo conductual (sueño / ingesta) en estudio de laboratorio

Protocolo desincronización

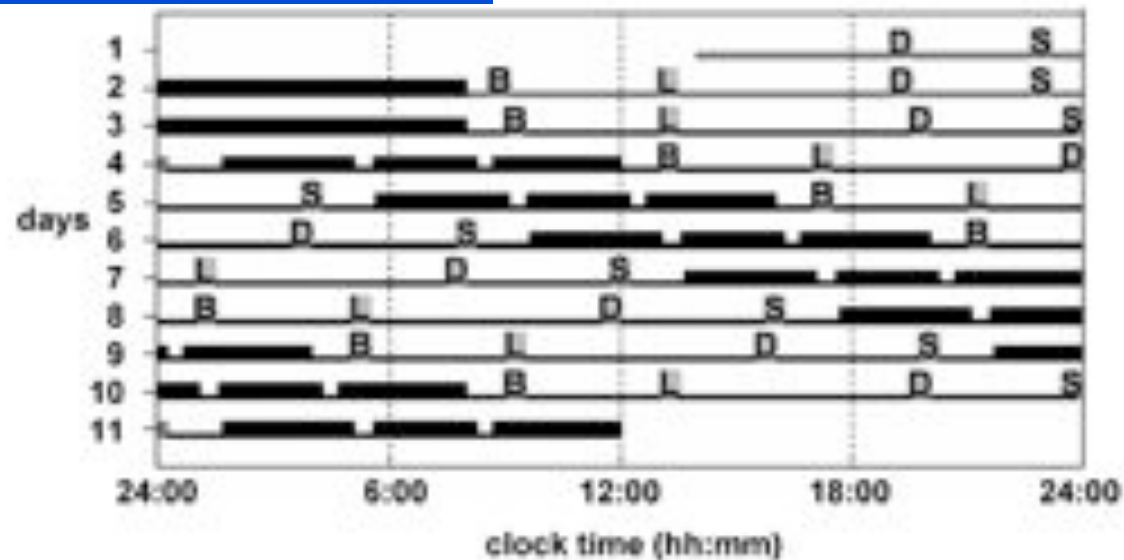
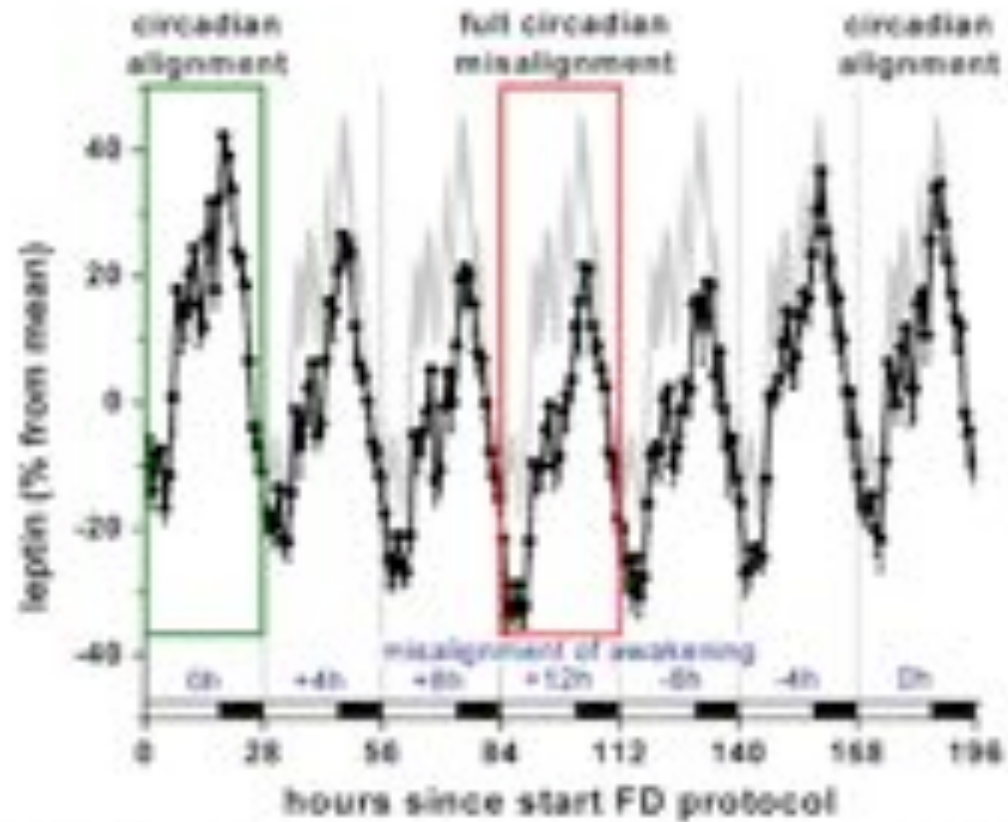


Fig. 1. Forced desynchrony protocol. Subjects completed 2 baseline days and nights, followed by the FD portion of the study consisting of 7 recurring 28-h "days" in dim light (example subject had habitual bedtime of 24:00). Thick horizontal bars, sleep episodes (interspersed by 2 brief awakenings to perform pulmonary function measurements); gray bars, meal times; B, breakfast; L, lunch; D, dinner; S, snack; thin open horizontal bars, waking episodes of days 1 and 2 at room light intensity (~90 lux); thin black horizontal bars, waking episodes on days 3-11 in dim light (~1.8 lux).

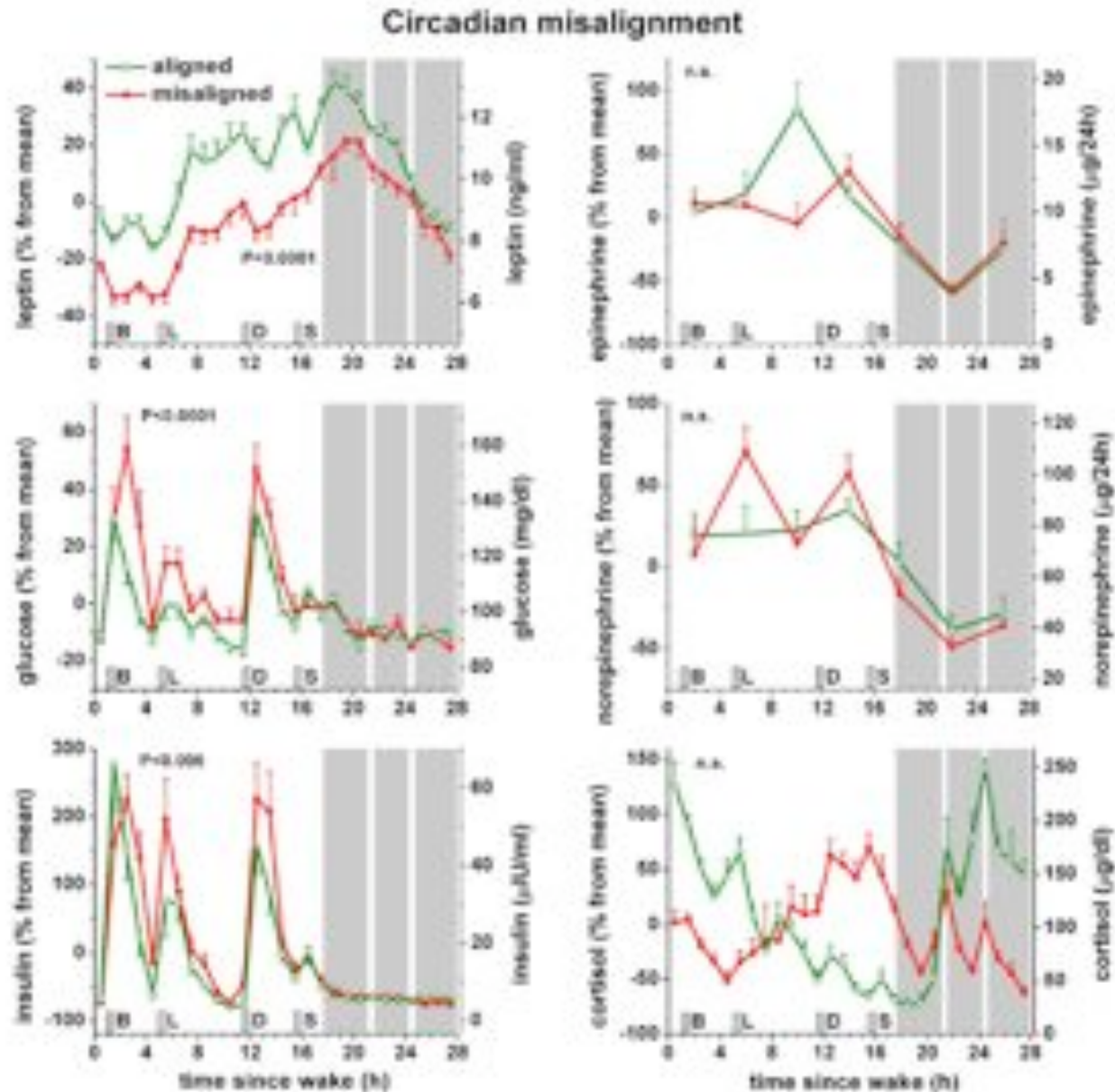
* 10 personas (dos días basales / siete días con cambio de fase de 12 horas)

Supresión de niveles de leptina proporcional al desacoplamiento circadiano

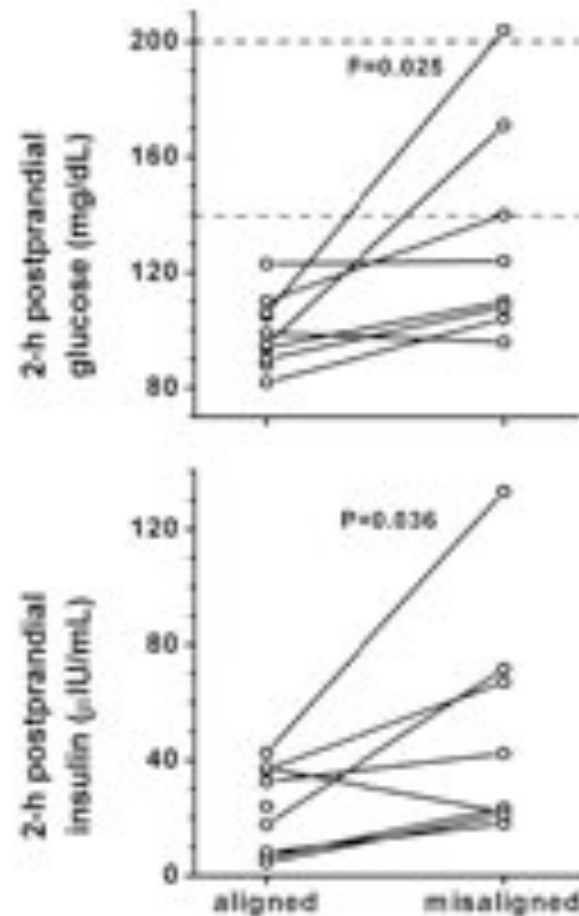


Scheer FAJL et al. PNAS 2009; 106:4453

Consecuencias del desacoplamiento circadiano en parámetros endocrino-metabólicos



El desacoplamiento circadiano reduce la tolerancia glucídica y la sensibilidad insulínica y aumenta la tensión arterial

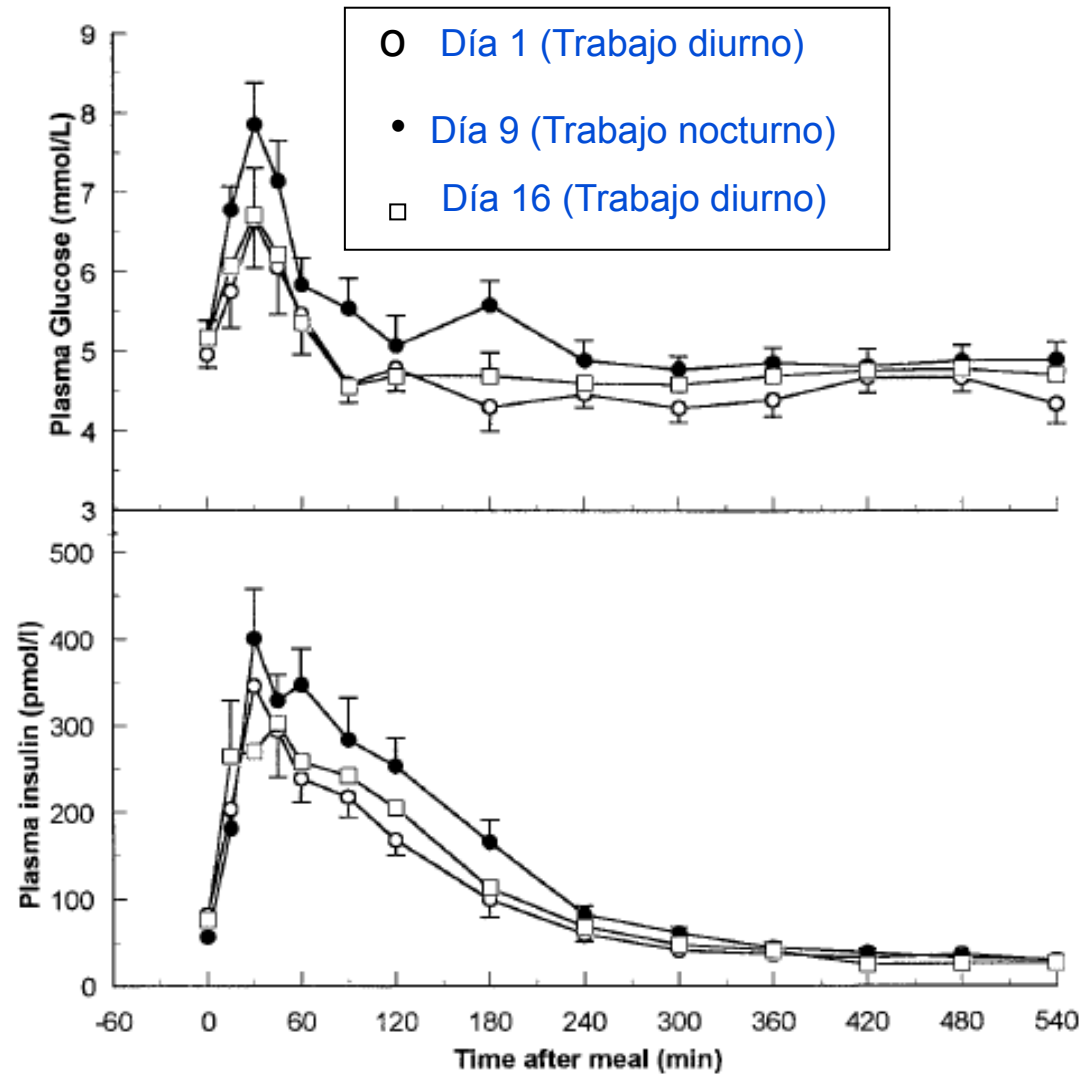


- Incremento 3 mm Hg de TA media.
- Eficiencia del sueño alterada

Desayuno (comida mixta : 670 kcal.)

Scheer FAJL et al. PNAS 2009; 106:4453

Respuesta posprandial hormonal y metabólica en “ shift workers”



La respuesta posprandial integrada de glucosa e insulina fue significativamente elevada durante el trabajo nocturno en comparación con el diurno

Trabajo diurno (1^o-7^o días).
Trabajo nocturno (8^o-14^a días)
Trabajo diurno (15^o-21^o días)

British Antarctic Survey 12
adultos (24-34 años)

“Shift work” e incidencia de diabetes mellitus en trabajadores masculinos japoneses.

Table 4. Relative risks (RR) of diabetes mellitus by the occupational categories according to Cox’s proportional hazard model. (95% CI = 95% confidence interval)

	RR ^a	95% CI	RR ^b	95% CI	RR ^c	95% CI
Blue collar workers						
Fixed daytime workers	1	..	1	..	1	..
Two-shift workers	1.70	0.86–3.36	1.80	0.91–3.55	1.73	0.85–3.52
Three-shift workers	1.33	0.76–2.34	1.33	0.75–2.34	1.33	0.74–2.36
White-collar workers						
White-collar workers	1	..	1	..	1	..
Blue-collar workers						
Fixed daytime workers	1.10	0.65–1.86	1.15	0.69–1.93	1.19	0.66–2.16
Two-shift workers	1.93	0.95–3.91	<u>2.11</u>	<u>1.05–4.22</u>	2.01	<u>1.00–4.34</u>
Three-shift workers	1.51	0.83–2.74	1.53	0.85–2.76	1.61	0.88–2.97

^a Adjusted for age.

^b Adjusted for age, body mass index, and family history.

^c Adjusted for age, body mass index, family history, health-related behavior [current smoking (yes versus no), habitual drinking (yes versus no), lack of physical exercise (0/week versus ≥1/week)].

Riesgo relativo (RR) de incidencia de diabetes tipo 2 por duración de turnos rotatorios de trabajo en 62.574 mujeres (Nurses` Health Study II, 2007).

	No	< 1 año	1-2 años	2-5 años	5-10 años	> 10 años	P trend
Ajustado edad	1	0,99 (0,53-1,83)	0,83 (0,61-1,11)	1,04 (0,76-1,39)	1,59 (1,15-2,16)	1,64 (1,11-2,37)	0.001
Modelo (a)	1	0,92 (0,49-1,71)	0,87 (0,64-1,17)	1,04 (0,77-1,4)	1,5 (1,1-2,05)	1,41 (0,96-2,06)	0.001
Modelo (b)	1	0,75 (0,4-1,46)	0,81 (0,59-1,1)	0,88 (0,64-1,2)	1,14 (0,82-,57)	0,98 (0,66-1,45)	0,30

Modelo (a) edad, hª familiar diabetes, horas e intensidad de trabajo, tabaquismo, ejercicio físico, alcohol, ingesta grasas trans , carbohidratos y cafeína, estado civil, menopausia...

Model (b) Modelo (a) + índice de masa corporal

Cambio de turno de trabajo (“Shift work”)

Occupational Medicine 2011, 61:78–89
doi:10.1093/occmed/kqr001

IN-DEPTH REVIEW

Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence

X-S. Wang, M. E. G. Armstrong, B. J. Cairns, T. J. Key and R. C. Travis

Cancer Epidemiology Unit, University of Oxford, Oxford, UK.

Correspondence to: X-S. Wang, Cancer Epidemiology Unit, Richard Doll Building, Old Road Campus, University of Oxford, Oxford OX3 7LF, UK; e-mail: xiaosi.wang@ceu.ox.ac.uk

Background Shift work, including night work, has been hypothesized to increase the risk of chronic diseases, including cancer, cardiovascular disease (CVD), metabolic syndrome and diabetes. Recent reviews of evidence relating to these hypotheses have focussed on specific diseases or potential mechanisms, but no general summary of the current data on shift work and chronic disease has been published.

Methods Systematic and critical reviews and recent original studies indexed in PubMed prior to 31 December 2009 were retrieved, aided by manual searches of reference lists. The main conclusions from reviews and principle results from recent studies are presented in text and tables.

Results Published evidence is suggestive but not conclusive for an adverse association between night work and breast cancer but limited and inconsistent for cancers at other sites and all cancers combined. Findings on shift work, in relation to risks of CVD, metabolic syndrome and diabetes are also suggestive but not conclusive for an adverse relationship.



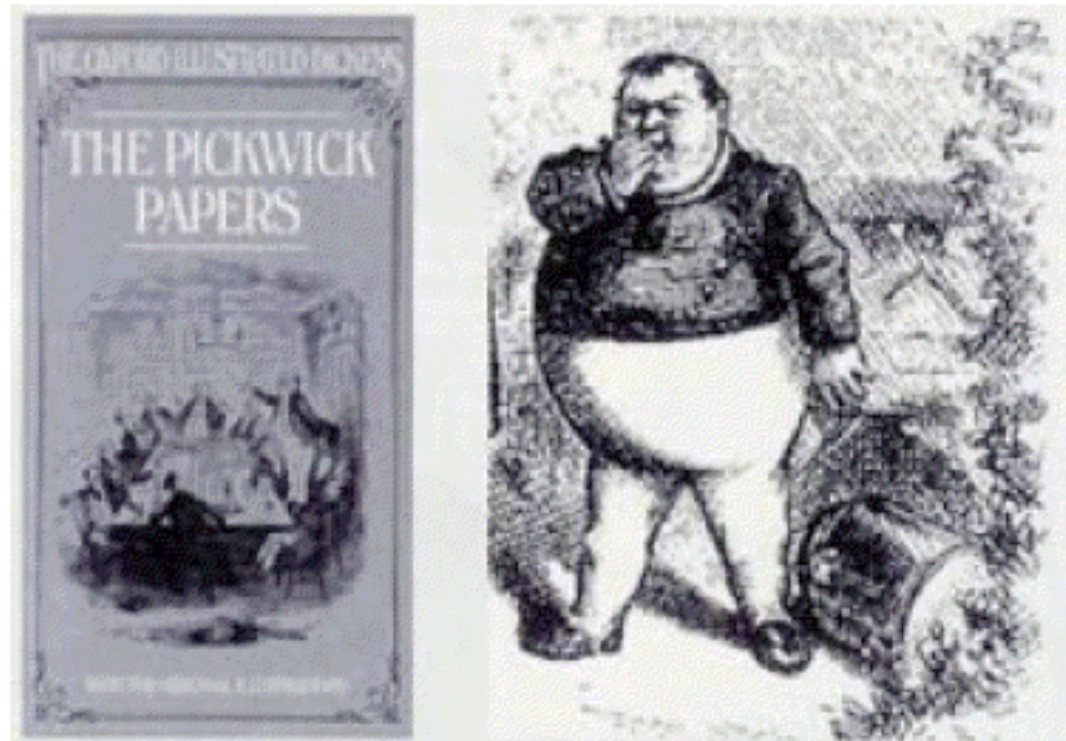
Cambio de turno de trabajo (“Shift work”)

Conclusiones

- **Los cambios crónicos de turno de trabajo se acompañan de un mayor riesgo de disglucosis, obesidad y complicaciones cardiovasculares; si bien estos datos no son totalmente concluyentes.**

Alteraciones del ritmo vigilia-sueño y disturbios del sueño

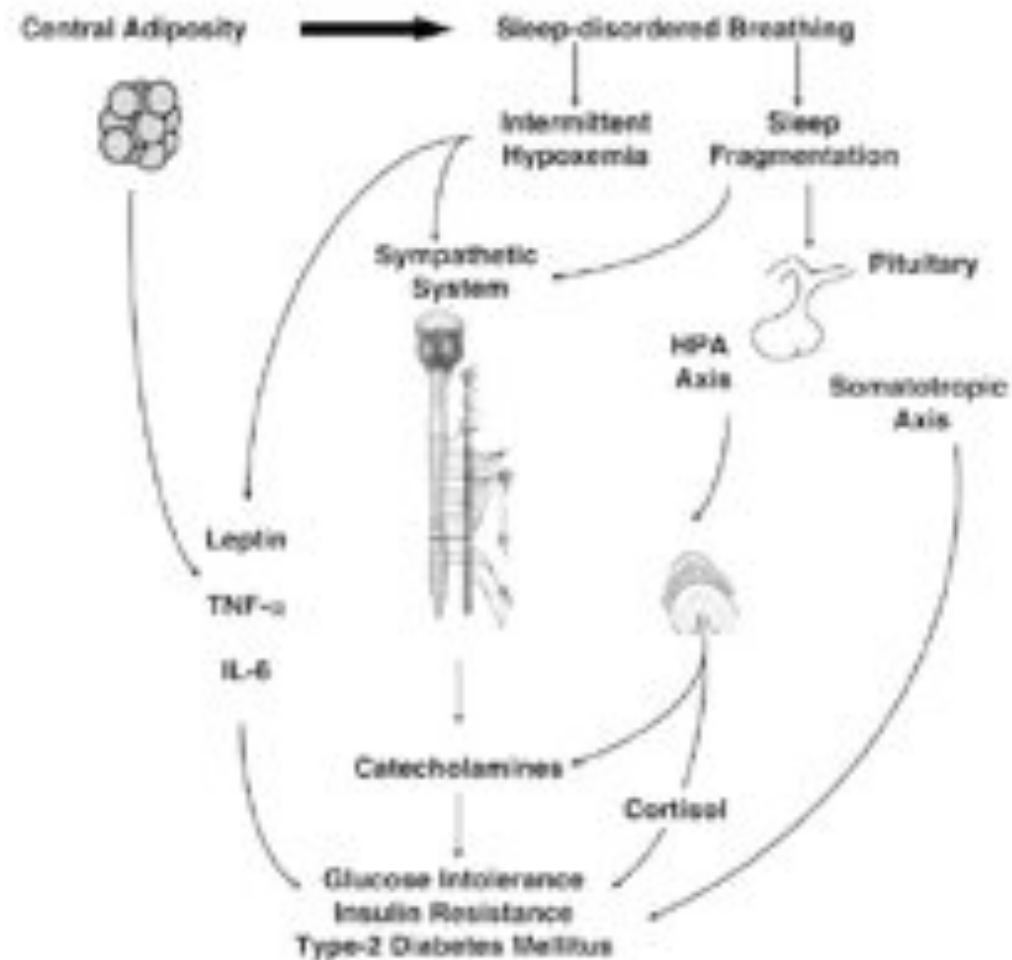
1. Desacoplamiento circadiano
** Cambio turno de trabajo (“Shift work”)*
2. **Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).**
3. *Modificaciones por cambio de hábitos*



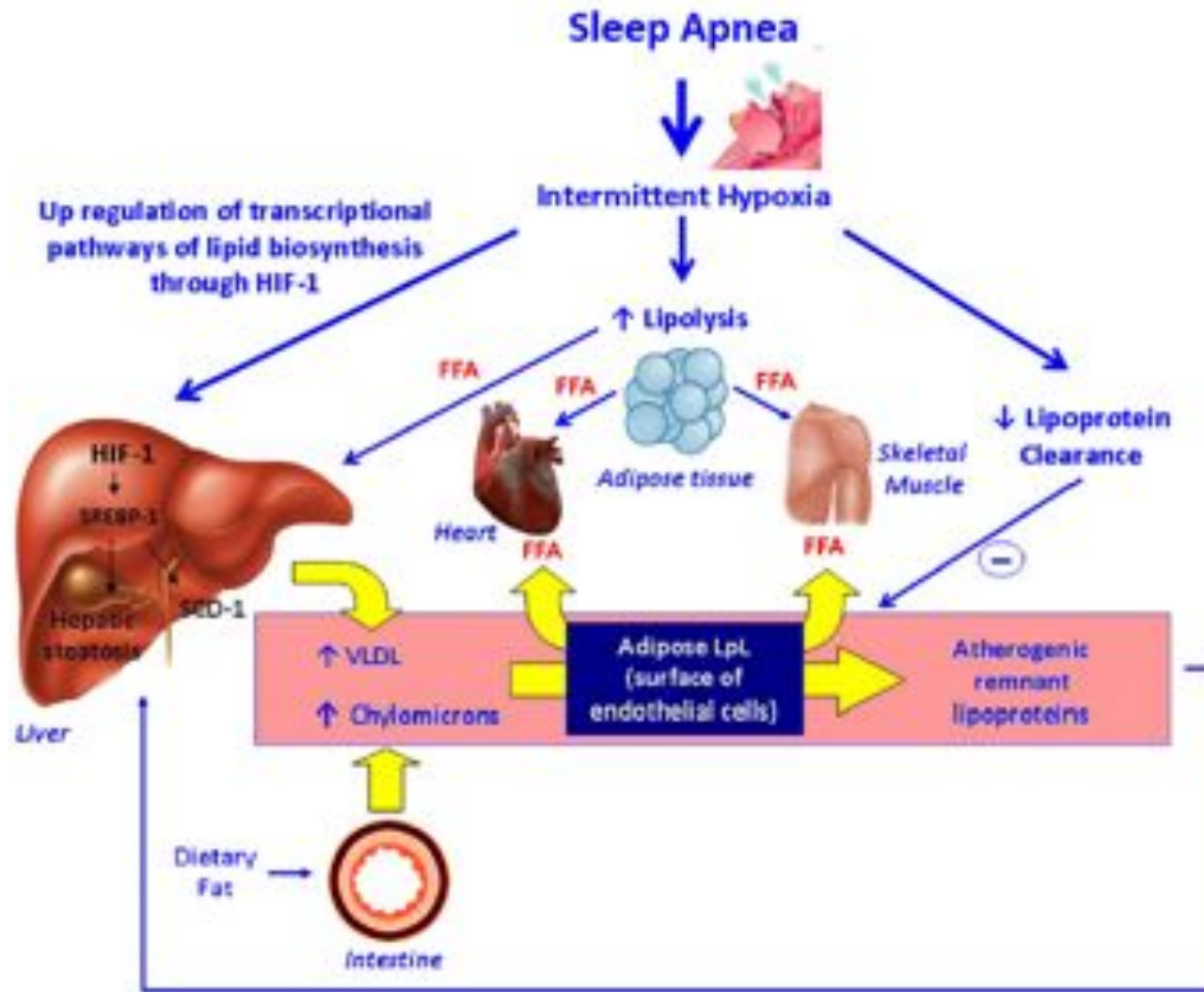
Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS)

- **Definición:** colapso repetido de vías aéreas superiores que lleva a crisis de apnea y/o hipopnea ,asociadas a desaturación de oxihemoglobina
- **Valoración :**
 - * Medidas subrogadas (ronquidos, presencia de apneas, somnolencia diurna)
 - * Polisomnografía : **índice apnea-hipopnea (IAH) > 5 /hr.**
 - * Saturación de oxígeno < 90 %
- El SAOS se asocia con **hipoxemia intermitente y fragmentación del sueño** , afectando negativamente al metabolismo glucídico (intolerancia a la glucosa y resistencia insulínica) ,lipídico , HTA....
- **La obesidad central es el factor de riesgo más importante.**

Vías que relacionan apnea del sueño , intolerancia glucídica , resistencia insulínica y diabetes mellitus tipo 2.



Alteraciones lipídicas en el SAOS



**Riesgo de diabetes tipo 2 en mujeres con historia de
“ronquidos” (1986)
(Nurses´ Health Study (1986-96)**

	No. of cases	Person-years of follow-up	Relative risk					
			Adjusted for age		Adjusted for age and body mass index*		Multivariate-adjusted†	
			RR‡	95% CI‡	RR	95% CI	RR	95% CI
No snoring	237	176,679	1.00§		1.00		1.00	
Occasional snoring	1,297	428,686	2.12	1.85, 2.44	1.48	1.29, 1.70	1.41	1.22, 1.63
Regular snoring	423	58,915	4.99	4.31, 5.96	2.25	1.91, 2.66	2.03	1.71, 2.40
<i>p</i> for trend			<0.0001		<0.0001		<0.0001	

* Weight (kg)/height (m)².

† Adjusted for age, history of high cholesterol, history of high blood pressure, time period, smoking, body mass index (eight categories), physical activity, alcohol use, postmenopausal hormone use, family history of diabetes, usual sleeping position, number of hours of sleep per day, and years of shift-work.

‡ RR, relative risk; CI, confidence interval.

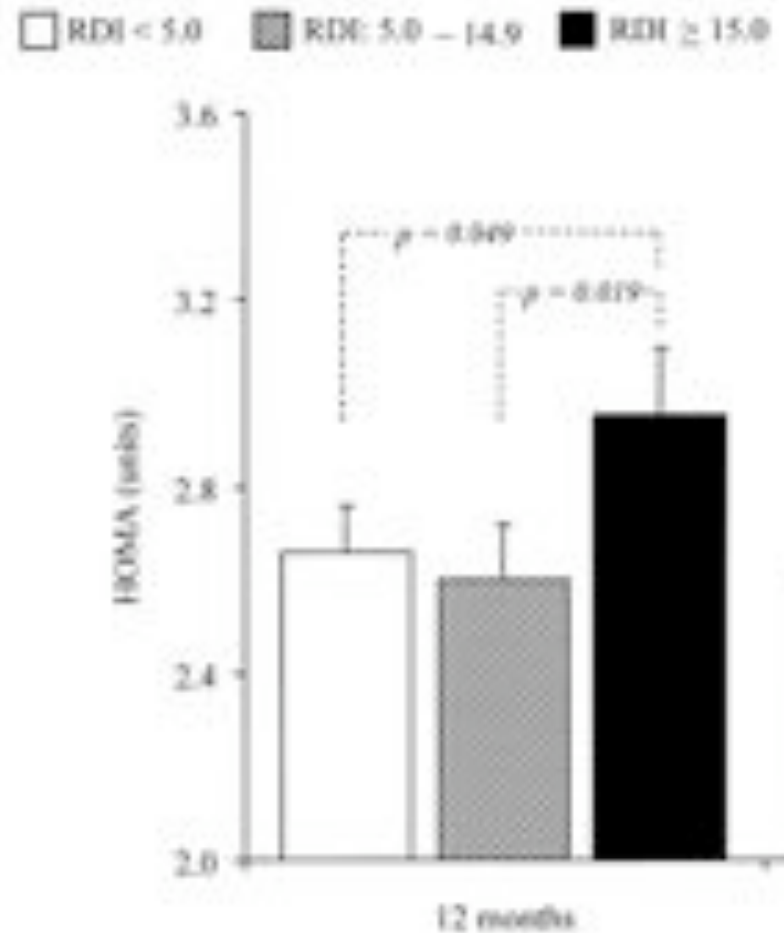
§ Reference category.

Indice apnea-hiponea ó RDI y riesgo (OR) de intolerancia glucídica y/ó diabetes mellitus.

	Glucemia basal	Glucemia 2-hrs.
RDI <5	1	1
RDI 5-14,9	1,27 (0,98-1,64)	1,09 (0,88-1,35)
RDI ≥ 15	1,46 (1,09-1,97)	1,44 (1,11-1,67)

*Ajustado edad, sexo, etnia, IMC, cintura/cadera ,tabaco, duración sueño, estudio

RDI: Respiratory disturbance index (nº apnea-hipopnea /hora)



La hipoxemia relacionada con el sueño se asocia con resistencia insulínica (HOMA index).

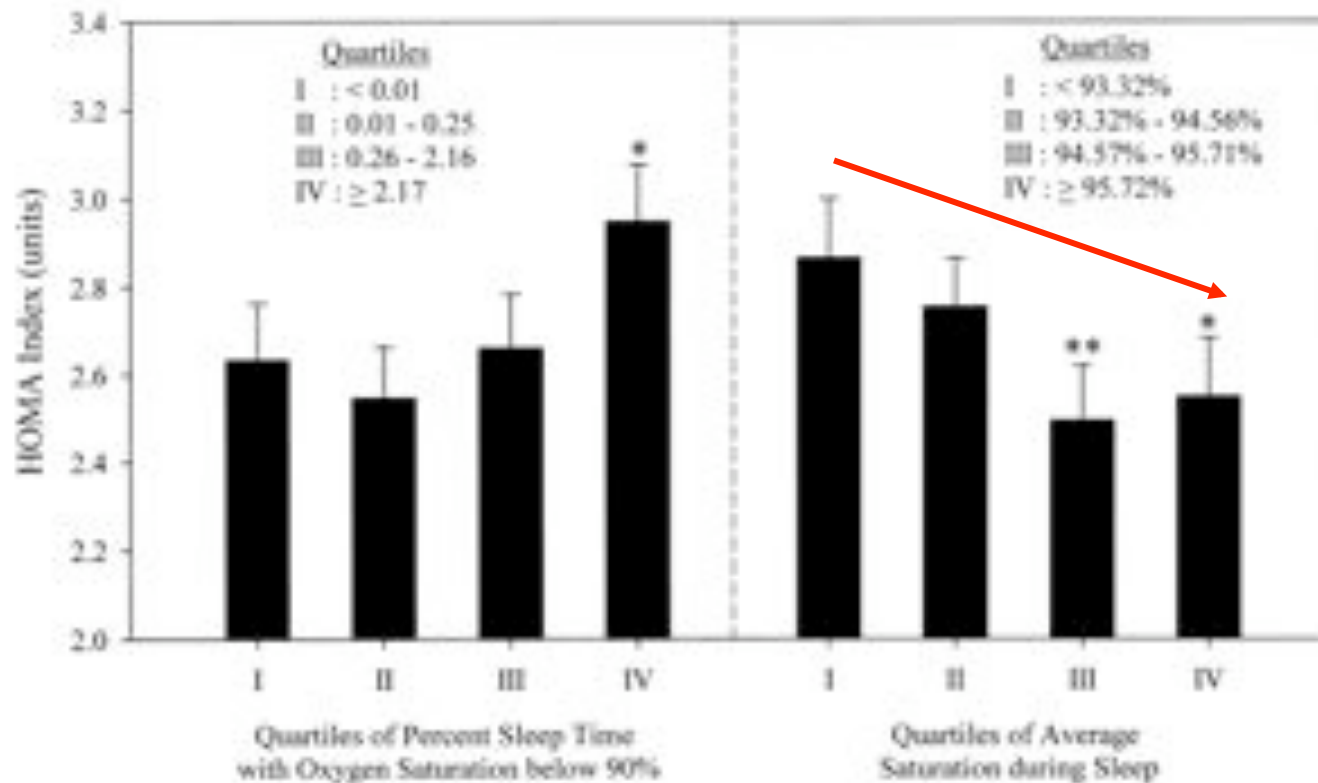
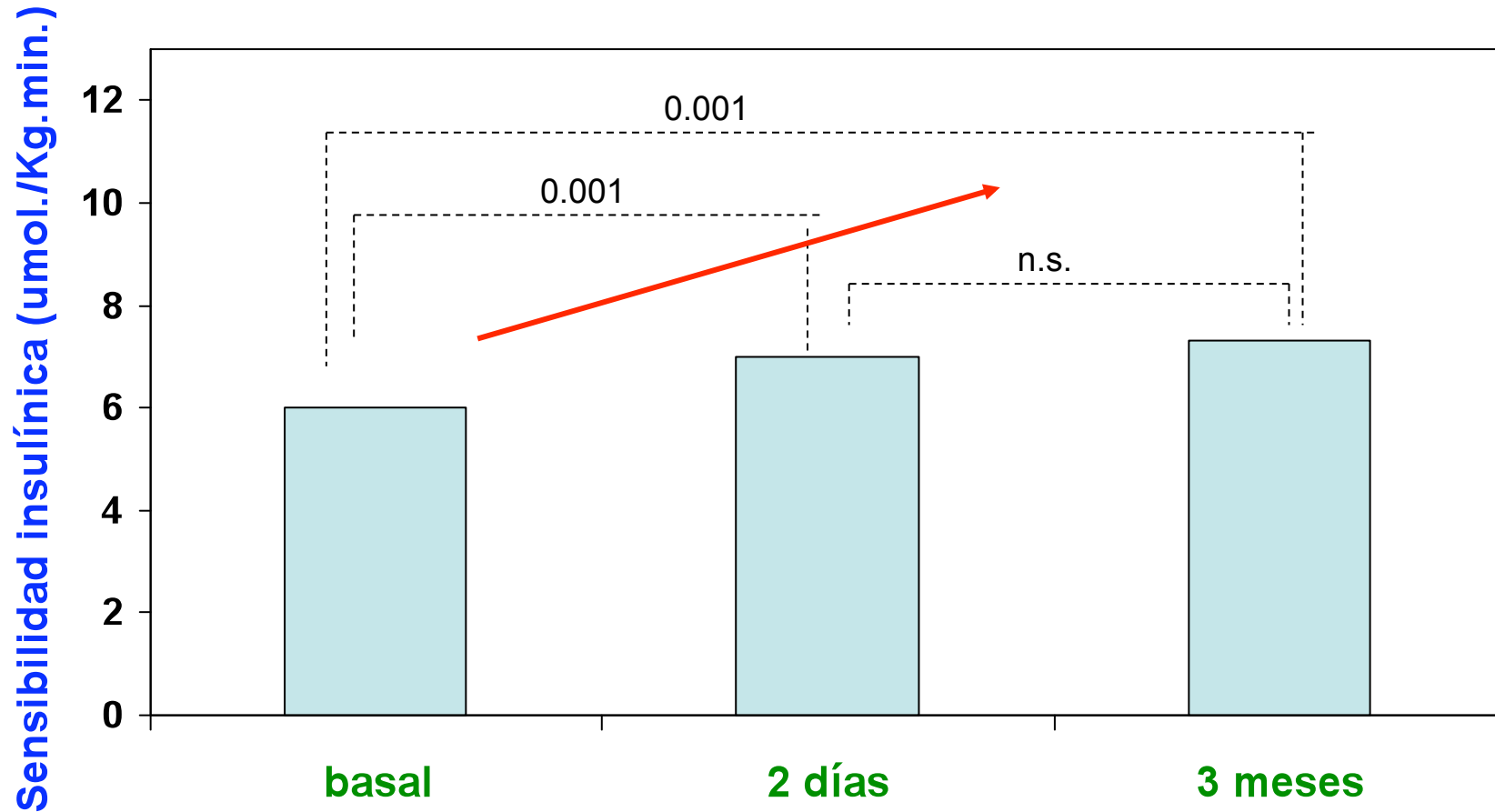


FIGURE 2. Adjusted mean value of the homeostasis model assessment (HOMA) index according to two different indices of sleep-related hypoxemia (12-month time window; $n = 1,067$), Sleep Heart Health Study, 1994–1999. Data were adjusted for age, gender, smoking status, body mass index, waist circumference, and self-reported sleep duration. * $p = 0.04$ and ** $p = 0.01$ for comparisons with the first quartile. Bars, standard error.

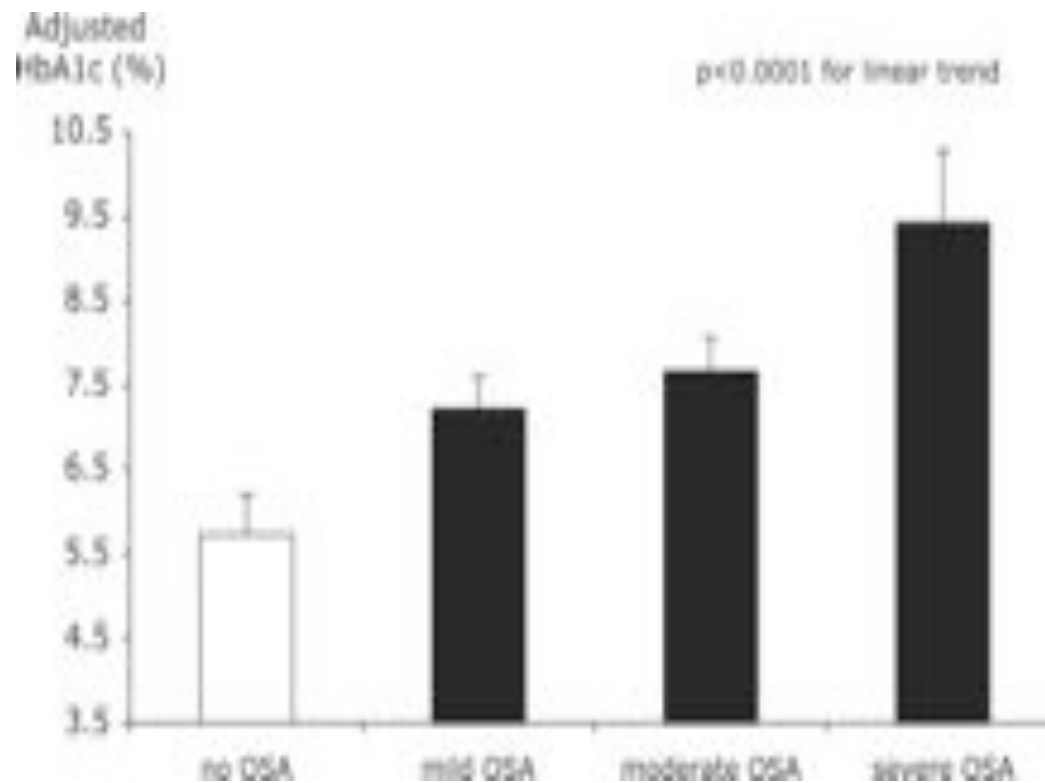
Mejoría de la sensibilidad insulínica tras tratamiento de la apnea – hipopnea del sueño con CPAP (continuous positive airway pressure)



Harsch I et al. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169:156

n=31

Influencia del SAOS en el control metabólico de la DM2



Pamidi SL et al. Best Practice & Research clinical Endocrinology and Metabolism 2010; 24:703

Recomendaciones clínicas prácticas.

(IDF Taskforce on Epidemiology and Prevention)

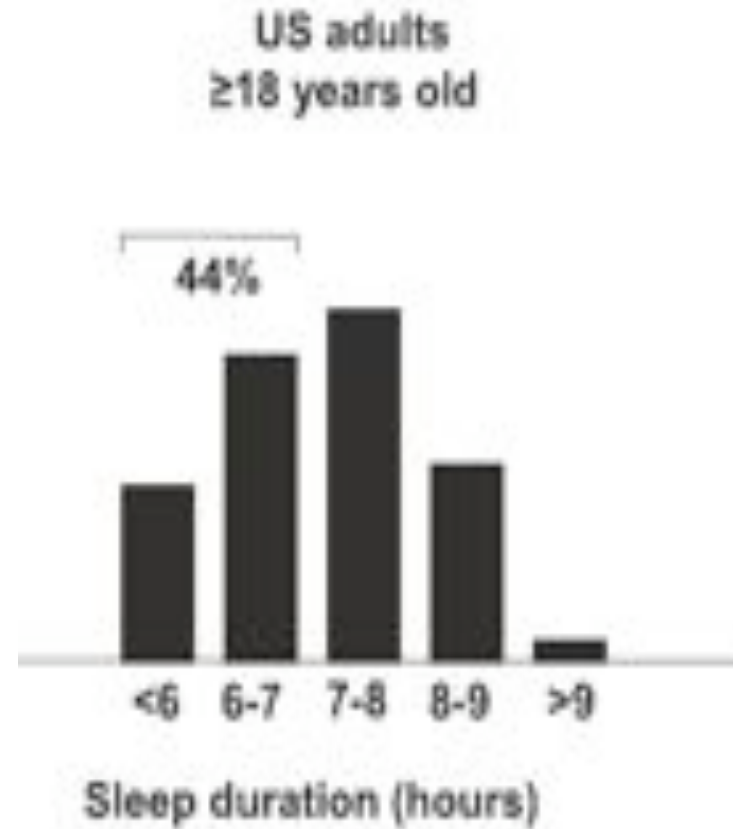
- **Todo clínico que trata pacientes con DM2 ó SAOS, debe recordar la asociación de ambas entidades**
 - *Paciente con SAOS:** descartar marcadores metabólicos y de riesgo CV (Cintura, TA, glucemia y perfil lipídico)
 - *Pacientes con DM2:** valoración de signos clínicos sugestivos de SAOS, estudio polisomnográfico (circunstancias especiales: obesidad asociada)

Alteraciones del ritmo vigilia-sueño y disturbios del sueño

1. Desacoplamiento circadiano
** Cambio turno de trabajo (“Shift work”)*
2. *Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).*
3. **Modificaciones por cambio de hábitos**



Duración del sueño en la actualidad



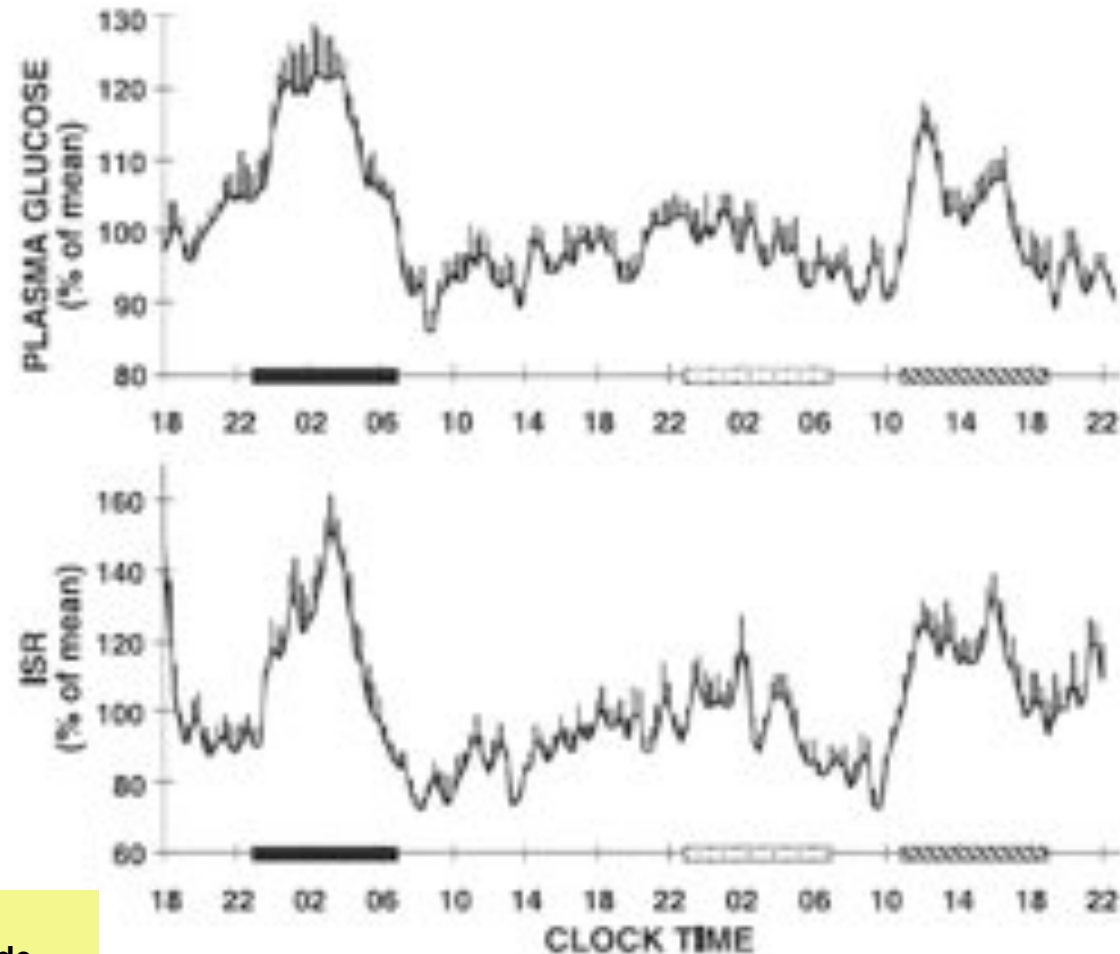
1960:
< 7 hr. 15,6 %

National Sleep Foundation .USA (2008)

**Alteraciones de duración y calidad del sueño.
Cambio de hábitos**

- **Estudios de laboratorio (metabolismo glucídico y regulación del apetito)**
- **Estudios clínico-epidemiológicos**

Perfil glucémico y tasa de secreción insulínica ó ISR (“insulin secretion rate”) en sujetos normales durante sueño nocturno / privación nocturna de sueño / sueño diurno

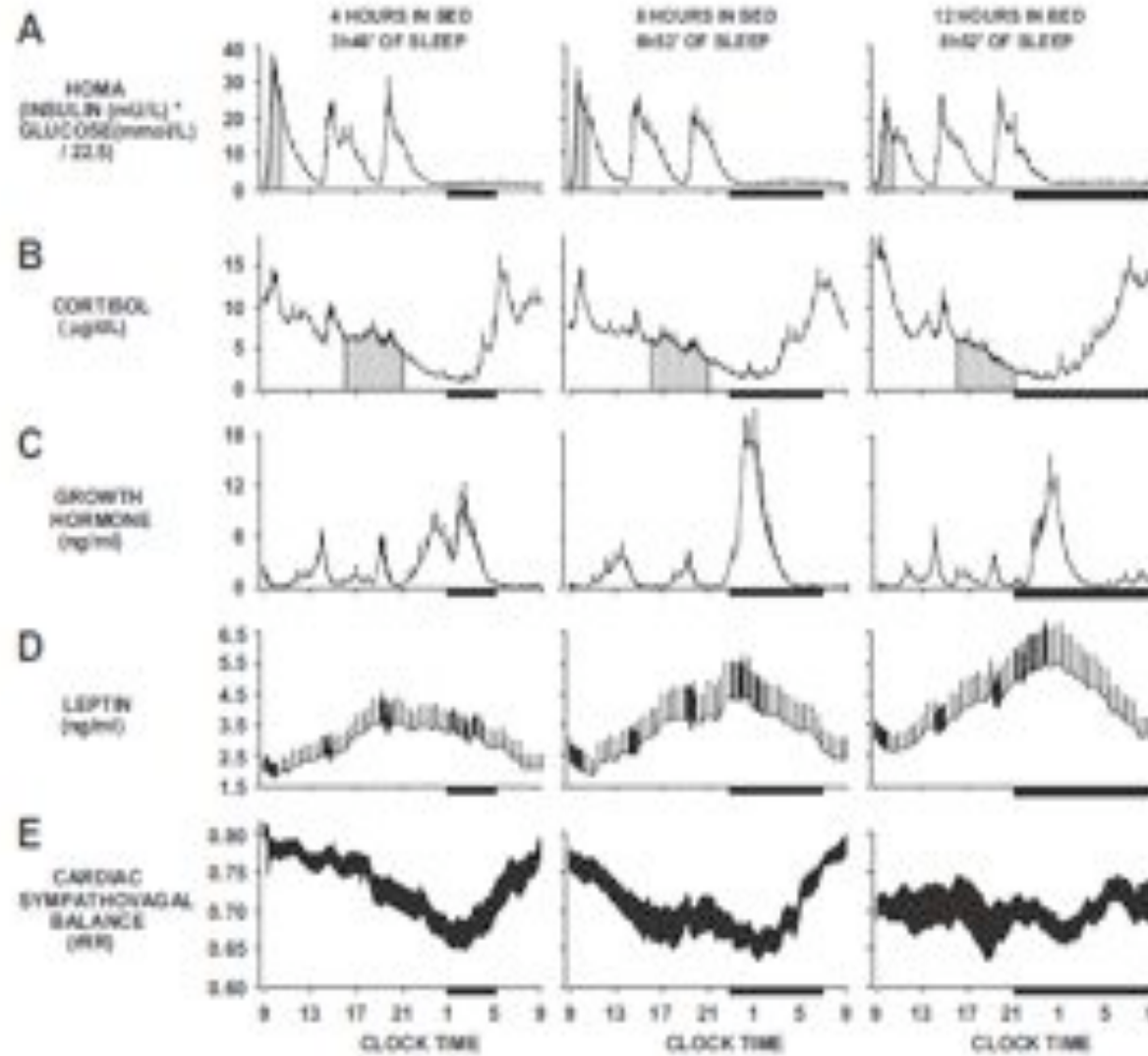


8 hombres (edad 20-27 años)
Infusión intravenosa constante de
glucosa

Van Cauter E et al.
J Clin Invest 1991;88: 934.

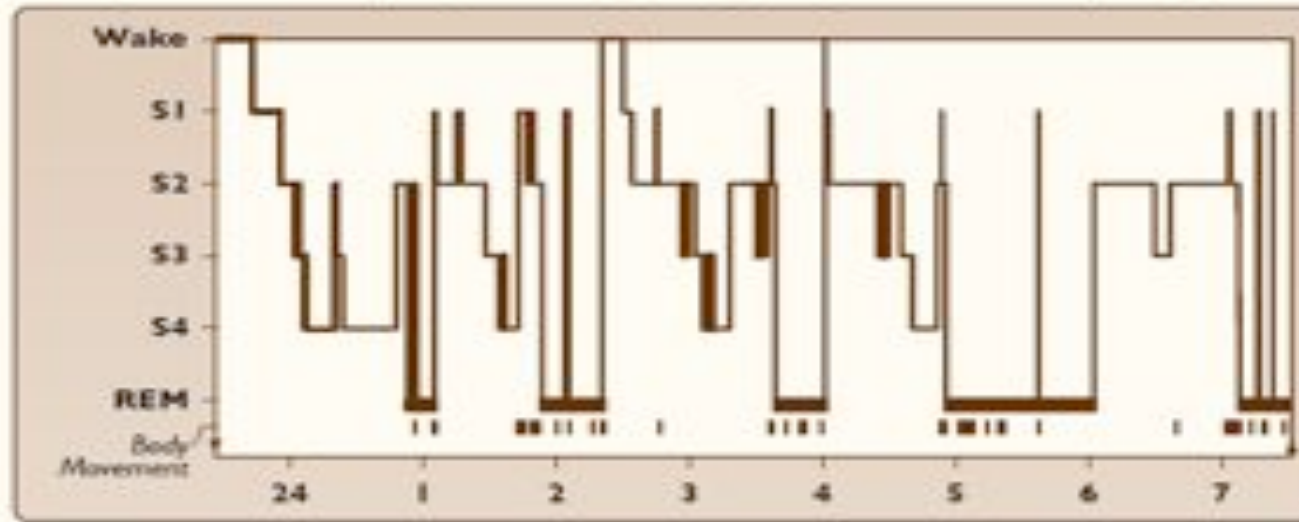
— NOCTURNAL SLEEP
- - - NOCTURNAL SLEEP DEPRIVATION
▨ DAYTIME RECOVERY SLEEP

Alteraciones metabólicas y duración del sueño

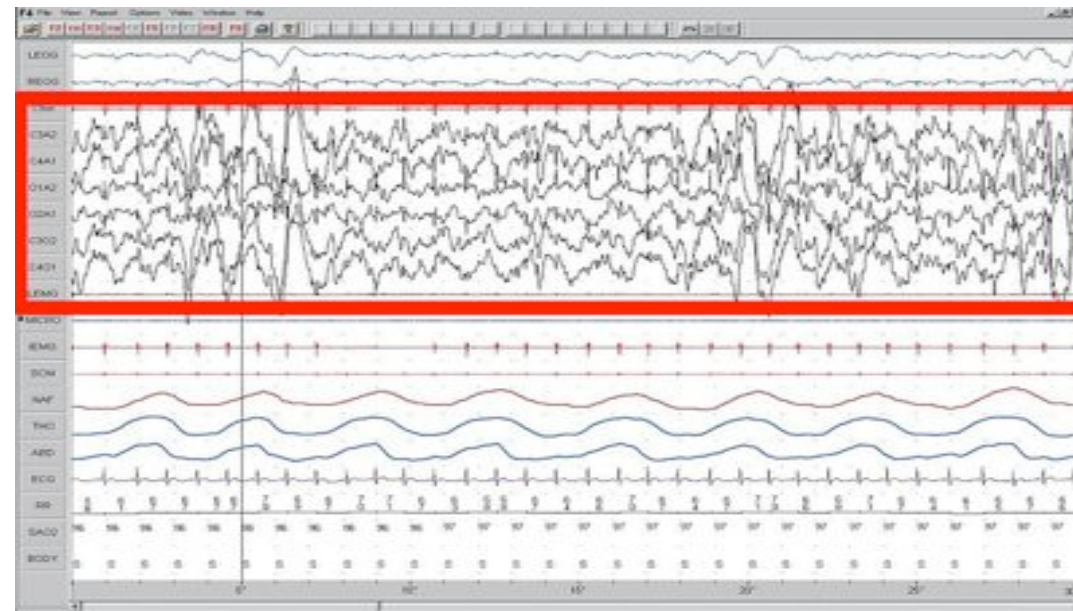


Spiegel (1999).

Progression of sleep stages during a single night in a normal young adult.



Ondas lentas .
SWS (slow-wave
sleep : fases S3,
S4)



Arquitectura del sueño

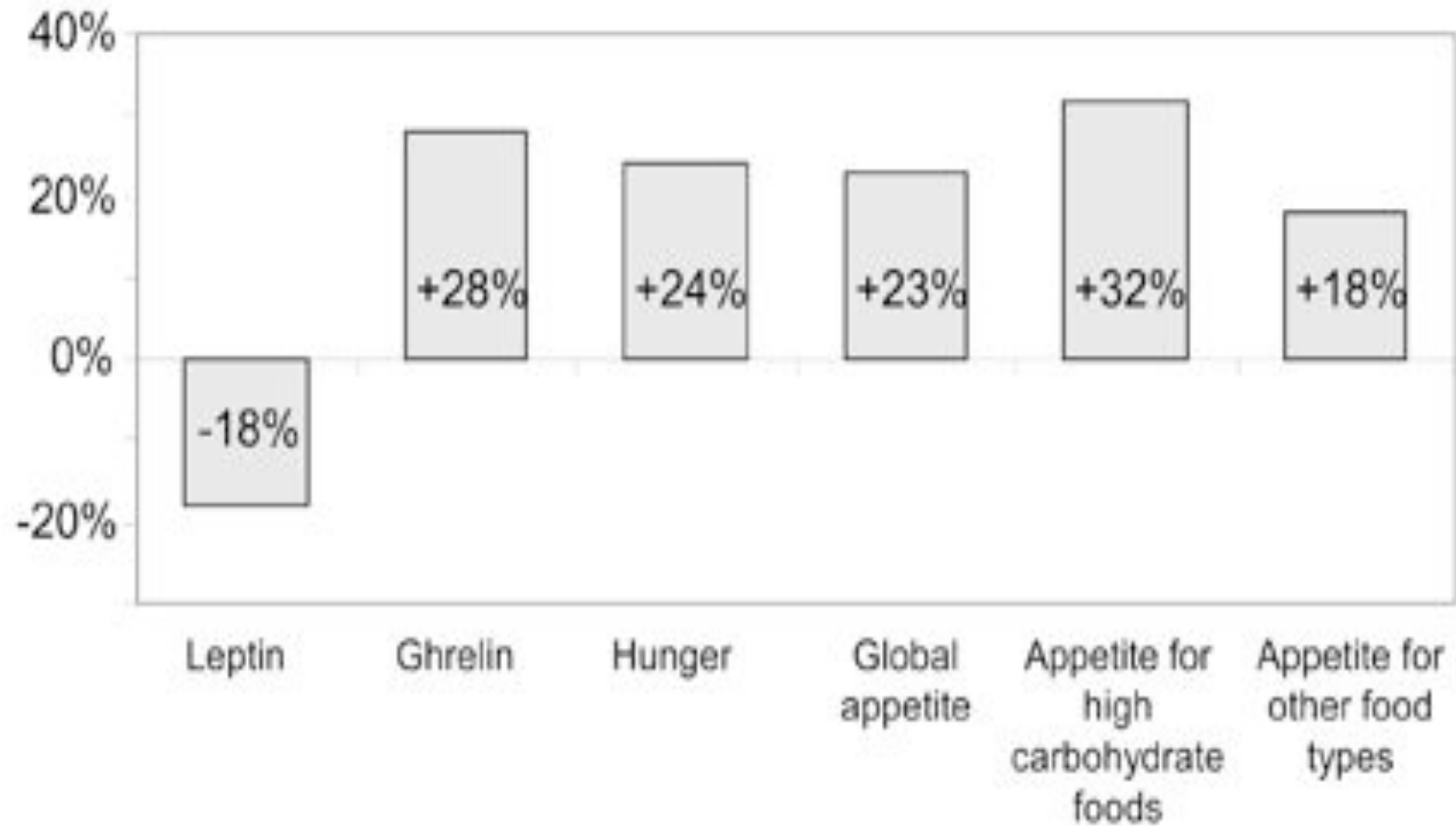
Impacto de disminución y alteración de la calidad de sueño sobre el metabolismo glucídico.

Table 2. Results From ivGTT in Healthy Subjects When Fully Rested and After Manipulations of Sleep Duration³⁴ and Quality⁵³

	Fully Rested	After Sleep Intervention	<i>P</i>
After 5 nights of 4 h in bed; n = 11 (all men)			
Kg (% per minute)	2.40 ± 0.41	1.45 ± 0.31	<.02 *
Sg (% per minute)	2.6 ± 0.2	1.7 ± 0.2	<.0005 *
AIKg (mU/L·min)	566 ± 144	403 ± 125	.04 *
SI (mU/Γ ⁻¹ ·min ⁻¹)	7.10 ± 1.04	5.19 ± 0.51	.15
DI	3123 ± 537	1724 ± 343	.003 *
After 3 nights of SWS suppression; n = 9 (4 women)			
Kg (% per minute)	2.0 ± 0.1	1.5 ± 0.2	.03 *
Sg (% per minute)	2.4 ± 0.3	1.9 ± 0.2	.18
AIKg (mU/L·min)	314 ± 41	323 ± 36	.73
SI (mU/Γ ⁻¹ ·min ⁻¹)	8.4 ± 1.1	5.9 ± 0.7	.009 *
DI	2347 ± 299	1745 ± 144	.02 *

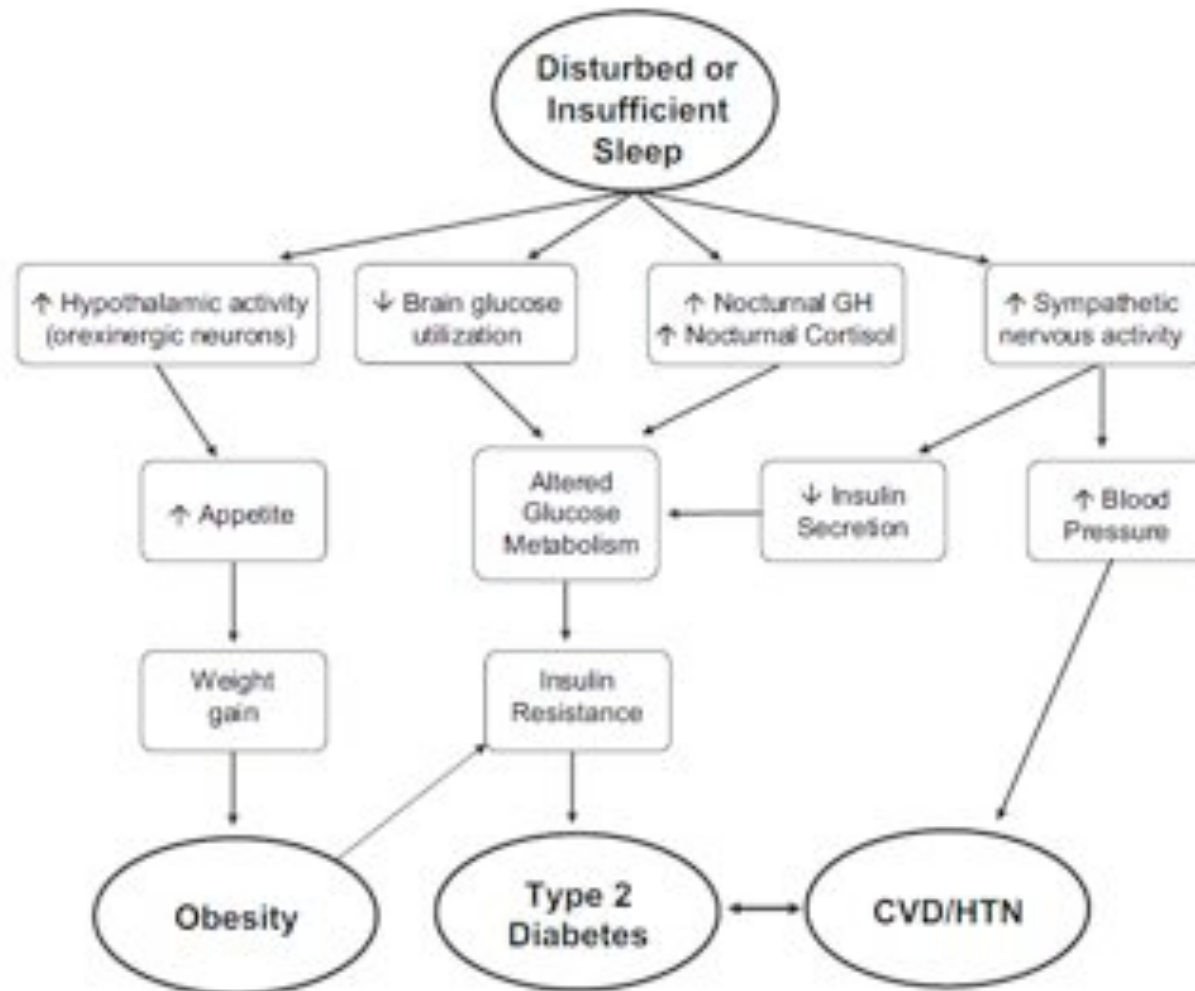
Spiegel K et al. Lancet 1999; 354:1435.

Tasali E et al. Progress in Cardiovascular Diseases 2009; 51: 381



Cambio en niveles diurnos de leptina, ghrelina, y “scores” de sensación de hambre y apetito en 12 sujetos sanos no obesos , tras cambio de 10 a 4 horas de reposo nocturno .

Alteraciones del sueño y repercusión metabólica



Knutson KL (2010)

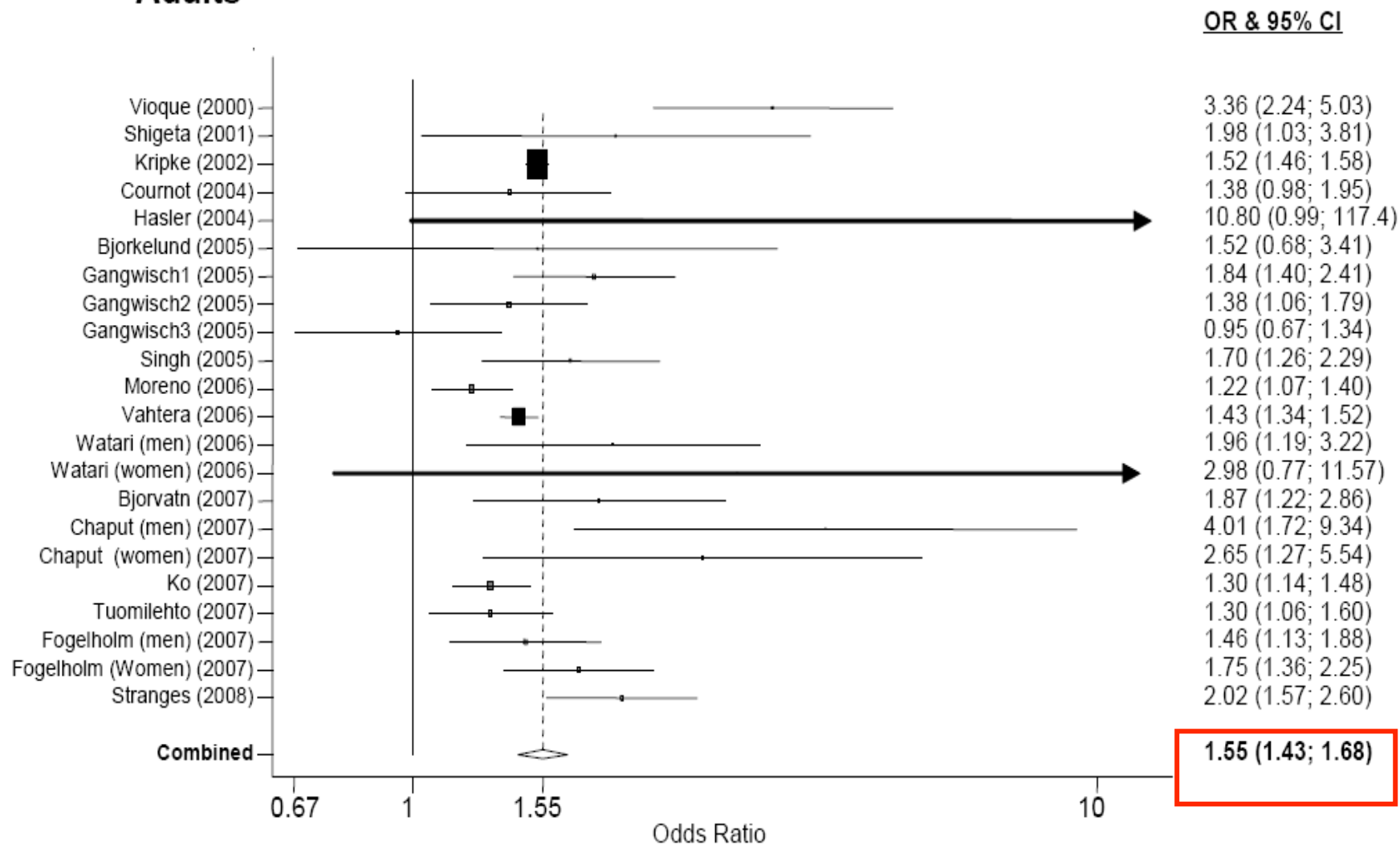
Cambio de hábitos de sueño

Conclusiones

- Existe **relación en forma de U** entre duración del sueño e incidencia de diabetes tipo 2.
- Existe amplia evidencia de que la **disminución de duración del sueño y la alteración de su calidad** influyen en el desarrollo de obesidad y diabetes.
- A su vez , el **aumento de duración del sueño** favorece la aparición de diabetes , morbilidad y mortalidad. Se acompaña de incremento de la resistencia insulínica y puede también ser un simple reflejo de pobre salud física ó psíquica asociada (depresion, desempleo, comorbilidades, hábitos tóxicos..)

Asociación entre disminución de horas de sueño y riesgo de obesidad.

Adults



Cambio de hábitos de sueño.

Estudios epidemiológicos relacionando duración y calidad de sueño con incidencia de diabetes

- **Estudios transversales.** (Gottlieb,2005, Chaput 2007, Knutson 2006, Jennings 2007, Fiorentini 2007)
- **Estudios prospectivos** (Ayas 2003, Kawakami 2004, Nilsson 2004, Björkelund 2005, Maillon 2005, Meisinger 2005, Yaggi 2006, Gangwisch 2007, Hayashimo 2007, Beihl 2009).

Asociación de duración de sueño con diabetes mellitus e intolerancia glucídica (forma en “U”)

Table 2. Data for Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance by Reported Usual Sleep Time in 1485 Subjects

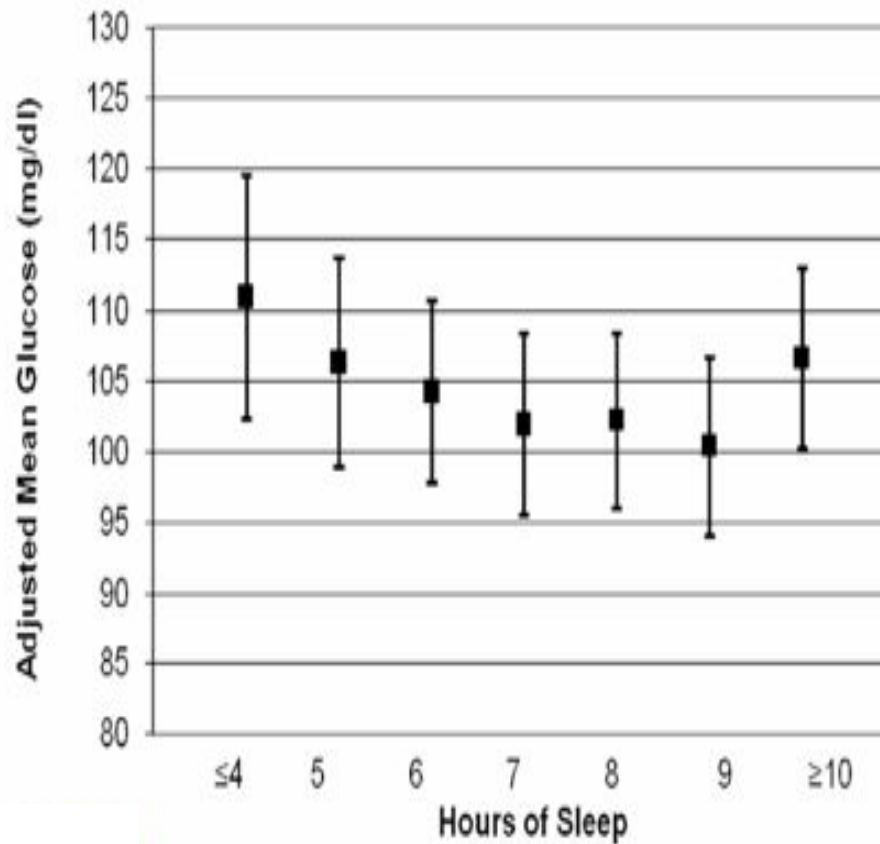
Usual Sleep Time per Night, h	Model*					
	1		2		3	
	DM	IGT	DM	IGT	DM	IGT
≤5	2.40 (1.54-3.74)	1.29 (0.81-2.06)	2.45 (1.55-3.88)	1.31 (0.82-2.11)	2.51 (1.57-4.02)	1.33 (0.83-2.15)
6	1.56 (1.10-2.20)	1.47 (1.08-2.01)	1.64 (1.15-2.35)	1.57 (1.14-2.15)	1.66 (1.15-2.39)	1.58 (1.15-2.18)
≥9	1.85 (1.15-2.98)	1.89 (1.23-2.89)	1.75 (1.07-2.86)	1.84 (1.19-2.84)	1.79 (1.08-2.96)	1.88 (1.21-2.91)

Abbreviations: DM, diabetes mellitus; IGT, impaired glucose tolerance.

*Data are given as odds ratios (95% confidence intervals) for the presence of DM or IGT relative to normal glucose tolerance, from categorical logistic regression models using 7 to 8 hours of sleep per night as the referent category. $P < .001$ for all 3 models, reflecting the overall significance level of the effect of sleep time on DM and IGT, based on the likelihood ratio χ^2 . Model 1 was unadjusted; 2, adjusted for age, age², sex, race/ethnicity (non-Hispanic white vs other), ln(apnea-hypopnea index + 1), and the study site from which the subjects were recruited; and 3, adjusted for all variables in model 2 plus waist girth.

Categoría de referencia: 7- 8 horas de sueño

Riesgo de diabetes gestacional en relación con duración de sueño durante el embarazo.



Glucemia 1 hr. (sobrecarga oral de glucosa)

	Duración sueño ≤4 hr. vs. 9 hr
Total	5,56(1,3-26,9)
Sobrepeso (> 25 Kg/m²)	9,83(1,12-86,3)
Normal (< 25 Kg/m²)	3,23(0,34-30,4)

Cohorte 1290 mujeres

Cantidad y calidad de sueño e incidencia de diabetes mellitus tipo 2

	Estudios (n)	Sujetos (n)	RR (IC 95 %)
Corta duración (\leq 5-6 hr.)	9	90.623	1,28(1,03-1,6)
Larga duración (\geq 8-9 hr.)	7	88.611	1,48(1,13-1,96)
Dificultad en iniciar sueño	6	24.192	1,57(1,25-1,979)
Dificultad en mantener sueño	6	18.213	1,84(1,39-2,43)

Meta-análisis (10 estudios)

Capuccio FP et al. Diabetes Care 20010; 33:414

Cantidad y calidad de sueño e incidencia de diabetes mellitus tipo 2

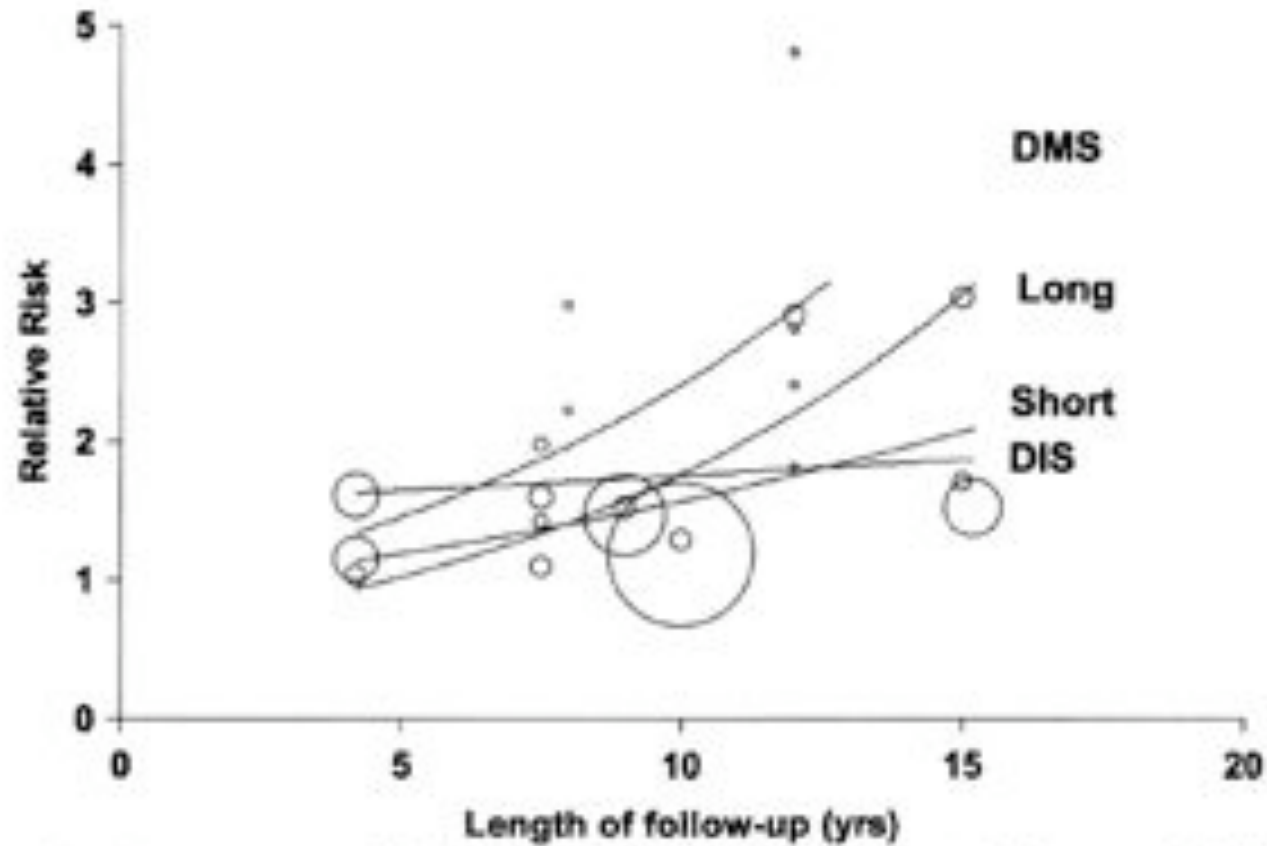


Figure 3—Meta-regression of the risk of developing type 2 diabetes by duration of follow-up according to type of sleep disturbance. The size of circles is proportional to the weight of the study. DIS, difficulty in initiating sleep; DMS, difficulty in maintaining sleep.

Resistencia insulínica en relación con duración del sueño (Cleveland Children's Sleep and Health Cohort)

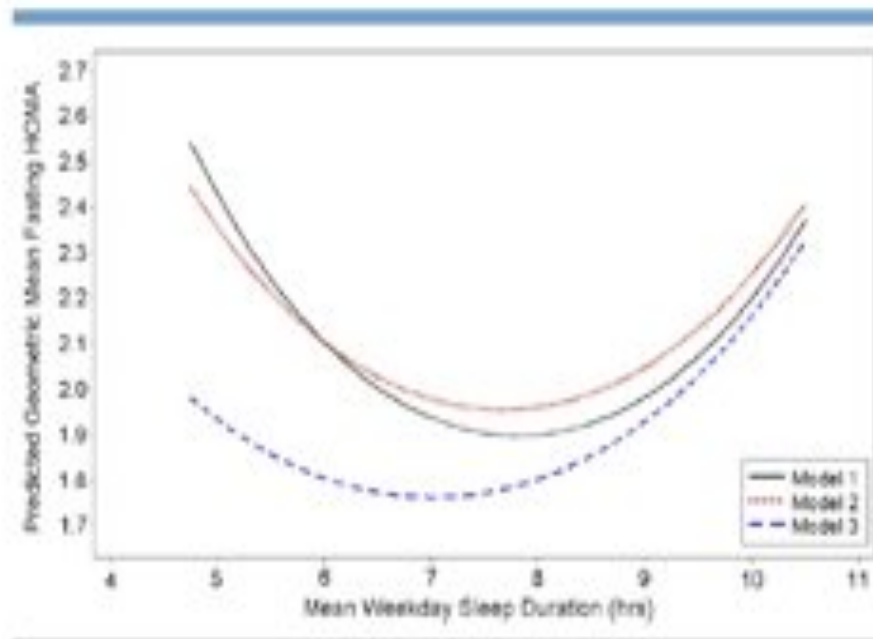


Figure. Predicted geometric mean HOMA levels as a function of mean weekday sleep duration from repeated measures analyses. Model 1 is adjusted for age; model 2 is adjusted for subject characteristics (age, sex, race, preterm status, moderate/vigorous daily activity); model 3 is adjusted for subject characteristics and obesity (waist circumference).

n= 387

CONCLUSIONES

Cambios de hábitos de sueño y de alimentación.....

