

Consequências metabólicas na SAOS não tratada

Metabolic consequences of untreated obstructive sleep apnea syndrome

Glauca Carneiro, Francisco Hora Fontes, Sônia Maria Guimarães Pereira Togeiro

Resumo

A associação entre SAOS e a síndrome metabólica é reconhecida, sendo denominada síndrome Z. Os critérios para a síndrome metabólica incluem pelo menos três dos seguintes fatores: obesidade central (circunferência da cintura ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres); triglicérides ≥ 150 mg/dL; HDL colesterol < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg; e glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL. A obesidade central está associada a SAOS e síndrome metabólica, havendo evidências de que a apneia do sono seja um fator de risco independente da obesidade, intolerância à glicose e resistência insulínica. Embora a obesidade central seja um fator de risco para ambas as condições, há evidências de que a apneia do sono seja um fator de risco independente para a intolerância à glicose e a resistência à insulina. Os mecanismos implicados decorrem da ativação do sistema nervoso simpático e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; da ativação de fatores pró-inflamatórios, como IL-6 e TNF- α ; e da diminuição dos níveis de adiponectina mediados principalmente pela hipoxemia intermitente relacionada às apneias. Apesar dessas evidências, os resultados dos estudos são controversos em relação aos benefícios do tratamento da apneia do sono com CPAP nas alterações metabólicas. Adicionalmente, os poucos estudos que abordaram a apneia do sono obstrutiva como um fator de risco para as dislipidemias apresentaram resultados discordantes. Estudos controlados, populacionais e longitudinais são necessários para esclarecer a interação entre a apneia do sono e as consequências metabólicas no sentido de se tratar adequadamente esses indivíduos.

Descritores: Apneia do sono tipo obstrutiva; Síndrome X metabólica; Intolerância a glicose; Resistência à insulina.

Abstract

There is a recognized association between obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome, designated syndrome Z. The criteria for metabolic syndrome include at least three of the following factors: central obesity (waist circumference ≥ 102 cm for males and ≥ 88 cm for females); triglycerides ≥ 150 mg/dL; HDL cholesterol < 40 mg/dL for males and < 50 mg/dL for females; arterial blood pressure $\geq 130/85$ mmHg; and fasting glucose ≥ 100 mg/dL. Central obesity is associated with OSAS and metabolic syndrome, and there is evidence that obstructive sleep apnea is an independent risk factor for obesity, glucose intolerance and insulin resistance. The implied mechanisms result from the activation of the sympathetic nervous system and of the hypothalamus-hypophysis-adrenal axis; activation of pro-inflammatory markers, such as IL-6 and TNF- α ; and the reduction in adiponectin levels, principally triggered by intermittent hypoxemia related to apnea. Despite such evidence, the results are controversial regarding the benefits of treating sleep apnea with CPAP in the presence of these metabolic alterations. In addition, the few studies that have addressed sleep apnea as a risk factor for dyslipidemia have presented conflicting results. Population-based, longitudinal controlled studies are necessary in order to elucidate the interaction between sleep apnea and metabolic consequences so that these individuals are properly treated.

Keywords: Sleep apnea, obstructive; Metabolic syndrome X; Glucose intolerance; Insulin resistance.

Introdução

Evidências surgem cada vez mais na literatura quanto as consequências adversas causadas por SAOS, particularmente no sistema cardiovascular, como já discutido previamente. As disfunções metabólicas também são descritas nesses indivíduos, e a associação com síndrome metabólica é reconhecida em vários estudos há pelo 20 anos,^(1,2) sendo que, no final da década de 90, foi denominada por Wilcox et al. de síndrome Z.⁽³⁾

A síndrome metabólica é caracterizada como um conjunto de anormalidades cardiometabólicas associadas entre si pela

resistência à insulina e com um alto risco para doenças cardiovasculares.^(4,5) De acordo com o *Third Report of the National Cholesterol Education Program*,⁽⁶⁾ indivíduos que preenchem três ou mais dos critérios abaixo podem ser classificados como portadores dessa síndrome:

- 1) Obesidade central: circunferência da cintura ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres
- 2) Hipertrigliceridemia: triglicérides ≥ 150 mg/dL
- 3) HDL colesterol < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres
- 4) Hipertensão arterial sistêmica: pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg
- 5) Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL

Observações iniciais de que os indivíduos com apneia do sono apresentam características clínicas similares aos indivíduos com síndrome metabólica, como obesidade visceral, maior prevalência na pós-menopausa e no sexo masculino, resistência à insulina e presença de hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia, levaram alguns autores a apontar uma estreita relação entre a apneia obstrutiva do sono e a síndrome metabólica. A primeira referência na literatura sobre essa associação ocorreu em 1998, quando um grupo de autores⁽³⁾ sugeriu a inclusão da apneia do sono no grupo de características da síndrome metabólica, já que essa representa um fator de risco adicional para eventos cardiovasculares e, assim, denominá-la de síndrome Z. Posteriormente, outros autores demonstraram evidências de que SAOS seria uma manifestação da síndrome metabólica.⁽²⁾ Para excluir a influência da obesidade como fator de viés na análise dos resultados, um estudo caso-controle realizado em homens japoneses não obesos, controlados para a gordura visceral, mostrou que SAOS está associada com hipertensão, dislipidemia e hiperglicemia, sugerindo que, até mesmo nos indivíduos não obesos com SAOS, o aparecimento da síndrome metabólica pode ocorrer.⁽⁷⁾ Mais uma evidência importante que favorece a associação entre apneia e síndrome metabólica é o fato de que ambas as condições clínicas apresentam um aumento da prevalência com a idade, atingindo um platô entre 50-70 anos e, em seguida, declinando.⁽⁸⁾

Nesse contexto, vários estudos clínicos e populacionais^(9,10) demonstraram que a apneia do sono resulta em efeitos sistêmicos que podem contribuir, independentemente da obesidade, em alterações metabólicas.

Este capítulo se propõe a discutir as evidências relatadas na literatura da relação causal independente da apneia do sono na exacerbação dos riscos metabólicos. Além disso, abordamos separadamente a homeostase da glicose e dos lípidos.

Resistência à insulina e intolerância à glicose

Recentemente, avaliou-se o papel da resistência à insulina como responsável pelas disfunções metabólicas e cardiovasculares encontradas nos pacientes com SAOS.^(10,11) A

resistência à insulina é definida como uma condição na qual concentrações fisiológicas de insulina não produzem uma captação de glicose adequada pelos tecidos periféricos (célula beta pancreática, músculo, gordura e fígado) devido a uma falha da resposta de seu receptor nas células dos órgãos alvos. Consequentemente, ocorre uma elevação compensatória da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas que resulta em uma elevação dos níveis circulantes de insulina (hiperinsulinemia). Além dos efeitos metabólicos nos tecidos clássicos (célula beta pancreática, músculo, gordura e fígado), a resistência à insulina também pode provocar alterações no endotélio, com menor liberação do potente vasodilatador óxido nítrico e maior liberação de endotelina-1, um potente vasoconstritor, aumentando o tônus vascular.⁽¹²⁾

Nos pacientes com apneia do sono, a resistência à insulina pode estar diretamente associada a diversos fatores: privação do sono; ativação do sistema nervoso simpático e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; ativação de fatores pró-inflamatórios, como IL-6 e TNF- α ; diminuição dos níveis de adiponectina que, conjuntamente com os efeitos diretos da hipoxemia, é capaz de provocar uma diminuição da secreção de insulina pelas células pancreáticas; aumento da neoglicogênese e da glicogenólise no fígado; e redução da captação da glicose pelos tecidos devido à inibição da translocação da proteína transportadora de glicose 4 para a superfície celular. Entretanto, os resultados dos estudos são controversos, sendo que em alguns foi postulado que SAOS predispõe à resistência à insulina independentemente da obesidade, enquanto, em outros, sugeriu-se a influência da obesidade no aparecimento da resistência à insulina.

Em um estudo que incluiu 14 pacientes com SAOS e 12 controles (pareados para idade e peso),⁽⁹⁾ demonstrou-se que a insulina e a glicemia eram mais elevadas nos pacientes com SAOS do que nos controles. A medida de *homeostasis model assessment for insulin resistance*, parâmetro que avalia a resistência à insulina, também se encontrava mais elevada nos pacientes com SAOS. Entre os fatores que concorriam para a resistência à insulina, a obesidade foi o maior determinante; no entanto, IAH e a saturação mínima também foram fatores

independentes para a resistência à insulina. No mesmo estudo, também relatou-se que, com o aumento de IAH, pior era a resistência à insulina. Resultados semelhantes foram confirmados no estudo epidemiológico denominado *Sleep Heart Health Study*.⁽¹⁰⁾

Esses dados sugerem que SAOS pode levar ao desenvolvimento ou ao agravamento do diabetes mellitus tipo 2. No entanto, faltam estudos prospectivos e populacionais bem controlados em relação aos fatores de confusão, bem como estudos de intervenções terapêuticas randomizados e controlados, a fim de se esclarecer a relação entre a apneia do sono e o metabolismo da glicose.

Dislipidemias

Poucos estudos abordaram a relação entre SAOS e os distúrbios do metabolismo dos lipídeos, e os resultados ainda são controversos.

O estudo epidemiológico *Sleep Heart Health Study*⁽¹³⁾ incluiu 6.440 homens e mulheres acima de 40 anos e mostrou uma relação inversa entre IAH e os níveis de HDL colesterol, assim como uma relação direta entre IAH e níveis de triglicérides nos homens e mulheres mais jovens, após ajuste para os fatores de confusão. Entretanto, essa relação não foi encontrada nos indivíduos acima de 65 anos. Por outro lado, um grupo de autores estudou 255 indivíduos adultos de uma comunidade chinesa em Hong Kong, de ambos os sexos e com idades entre 30 e 60 anos. Não foi identificada uma associação entre SAOS e os níveis de HDL ou de triglicérides após o controle das variáveis de confusão.⁽¹⁴⁾ Entretanto, esse mesmo grupo mostrou em outro estudo que, apesar dos pacientes com apneia do sono apresentarem a mesma concentração de lipídeos circulantes em comparação a indivíduos controle, as propriedades antiaterogênicas do HDL em inibir a oxidação do LDL nos pacientes com SAOS estava diminuída e, conseqüentemente, as partículas de LDL oxidada, que são mais aterogênicas, estavam elevadas.⁽¹⁵⁾ Portanto, a apneia do sono pode influenciar os níveis circulantes de lipídeos ou apenas modular a função dos lipídeos circulantes, aumentando o risco de doença cardiovascular nos indivíduos com SAOS.

Considerações finais

As evidências atuais sugerem que a apneia do sono obstrutiva contribui de forma independente para o aumento dos riscos cardiometabólicos, chamando a atenção do clínico que trata SAOS quanto à presença da disfunção metabólica.

No entanto, são necessários estudos longitudinais populacionais para provar a relação causal da SAOS em relação aos distúrbios metabólicos, bem como estudos multicêntricos randomizados e bem controlados para a confirmação do efeito benéfico da terapia com pressão positiva nas vias aéreas, entre outros tratamentos, sobre os distúrbios metabólicos em indivíduos com SAOS.

Referências

1. Lam JC, Lam B, Lam CL, Fong D, Wang JK, Tse HF, et al. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in community-based Chinese adults in Hong Kong. *Respir Med*. 2006;100(6):980-7.
2. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev*. 2005;9(3):211-24.
3. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax*. 1998;53 Suppl 3:S25-8.
4. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
5. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106(3):286-8.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
7. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest*. 2007;131(5):1387-92.
8. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163(4):427-36.
9. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):670-6.
10. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160(6):521-30.
11. Ip M, Mokhlesi B. Sleep and Glucose Intolerance/ Diabetes Mellitus. *Sleep Med Clin*. 2007;2(1):19-29.

12. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation*. 1997;96(11):4104-13.
13. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2001;154(1):50-9.
14. Lam JC, Lam B, Lam CL, Fong D, Wang JK, Tse HF, et al. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in community-based Chinese adults in Hong Kong. *Respir Med*. 2006;100(6):980-7.
15. Tan KC, Chow WS, Lam JC, Lam B, Wong WK, Tam S, et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis*. 2006;184(2):377-82.

Sobre os autores

Gláucia Carneiro

Assistente de Ensino. Centro Integrado de Hipertensão e Metabologia Cardiovascular, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Francisco Hora Fontes

Professor Adjunto. Departamento de Clínica Médica, Escola Federal de Medicina de Salvador, Salvador (BA) Brasil.

Sônia Maria Guimarães Pereira Togeiro

Médica Pneumologista. Instituto do Sono, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
E-mail para contato: sonia@psicobio.epm.br (S. Togeiro) ou frhora@uol.com.br (F. Fontes)