



ORIGINAL

Incidencia de apnea obstructiva del sueño y factores de riesgo cardiovascular en una población adulta con antecedente de hipovitaminosis D.

Incidence of obstructive sleep apnea and cardiovascular risk factors in an adult population with a history of hypovitaminosis D.

Ángel Ortega González^a, León Marín Conde^b, Juana María Machado Gallas^c, Rodrigo Perea Rozas^d, Yolanda García Salvador^e y Mario Ballasteros García^d.

- a. Neumología. Hospital General Universitario Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina (Toledo).
- b. Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de Salud La Estación. Talavera de la Reina (Toledo).
- c. Medicina de Familia y Comunitaria. Consultorio de San Esteban del Valle. Centro de Salud de Mombeltrán. San Esteban del Valle (Ávila).
- d. Neumología. Hospital Comarcal Laredo. Laredo (Cantabria).
- e. Medicina de Familia y Comunitaria. Consultorio de Navalcán. Centro de Salud de Velada. Navalcán (Toledo).
- f. Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de Salud del Mombeltrán. Mombeltrán (Ávila).

Resumen:

Introducción.

La vitamina D es una vitamina liposoluble necesaria para la regulación inmune y metabólica. Su déficit, presente en más de un 50% de los adultos, se asocia con un mayor riesgo de hipertensión, alteración del metabolismo glucídico y síndrome metabólico de forma similar a la Apnea Obstructiva del Sueño (AOS). Además, el sobrepeso y la obesidad central, factores prevalentes en la AOS y relacionados con su severidad, se asocian con una alta tasa de hipovitaminosis D. Distintos estudios han apuntado a una asociación entre ambas entidades.

Objetivos.

Comprobar si existe una prevalencia elevada de AOS entre pacientes con antecedente de hipovitaminosis D y si ambas entidades comparten factores de riesgo cardiovasculares. Conocer las características diferenciales de la AOS en los pacientes con dicho antecedente. Valorar otros factores de riesgo asociados a la AOS en dicha población.

Metodología.

Estudio de cohortes históricas de toda la población perteneciente a un Área de Salud rural y a un Consultorio urbano bajo tratamiento sustitutivo con vitamina D en el último cuatrimestre de 2017 (n=220). Como factor de exposición se evalúa la prevalencia de AOS (IAH >5), variables polisomnográficas en dicho grupo (IAH, IAC, CT90%), porcentaje de AOS grave, variables demográficas y relación con factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, DL, tabaquismo) comparando ambos grupos (AOS y no AOS) estudiando si existen marcadores de riesgo diferenciados.

Resultados.

Veinte de veintidós pacientes evaluados por sospecha de AOS presentaron esta enfermedad (porcentaje de graves del 45%). El IAH medio fue de 38±32,4 (mediana 27,4), el IAC de 0,41±0,51 y el CT90% del 35,4±37,16 (mediana 26,25). En la muestra, existió un 9,1% de pacientes con AOS (55% varones en este grupo) un 69,2% de hipertensos, 26,5% de diabéticos, 55% de dislipémicos, 74% de nunca fumadores y 80% de expuestos a ambiente rural. La edad media poblacional fue de 70 años y el IMC medio de 29,6 kg/m². Existió una asociación significativa entre padecer AOS y ser varón (p=0,017) y diabético (p=0,049). También existió una relación significativa entre AOS y un mayor IMC, con una diferencia de medias de 7 kg/m² (p=0,002). Finalmente existió una correlación positiva significativa entre el IMC y el IAH (p=0,005). Los pacientes con AOS presentaron una tendencia a un mayor porcentaje de comorbilidades acumuladas.

Conclusiones.

Existe una elevada prevalencia de AOS en pacientes con antecedente de hipovitaminosis D. Característicamente son pacientes con AOS grave y repercusión oximétrica. En este grupo de pacientes, predominantemente varones, la incidencia de obesidad y diabetes asociada fue significativamente superior por lo que estos factores podrían suponer un nexo entre ambas entidades.

Palabras clave: Apnea Obstructiva del Sueño, Hipovitaminosis D, factores de riesgo.

Resume:

Background.

Vitamin D is a fat-soluble vitamin necessary for immune and metabolic regulation. Its deficit, present in more than 50% of adults, is associated with an increased risk of hypertension, altered carbohydrate metabolism and metabolic syndrome similar to Obstructive Sleep Apnea (OSA). In addition, overweight and central obesity, factors prevalent in OSA and related to its severity, are associated with a high rate of hypovitaminosis D. Different studies have pointed to an association between both entities.

Objetivos.

To evaluate if there is a high prevalence of OSA among patients with a history of hypovitaminosis D and if both entities share cardiovascular risk factors. To know the differential characteristics of OSA in patients with this history. To assess other risk factors associated with OSA in this population.

Methods.

Study of historical cohorts of the entire population belonging to a rural Health Area and an urban clinic under replacement treatment with vitamin D in the last quarter of 2017 (n=220). As an exposure factor, the prevalence of OSA (AHI >5), polysomnographic variables in this group (AIH, CAI, CT90%), percentage of severe OSA, demographic variables and relationship with cardiovascular risk factors (HTA, DM, DL, smoking) is evaluated, comparing both groups (OSA and non-OSA) studying whether there are differentiated risk markers.

Results.

Twenty of twenty-one patients evaluated for suspected OSA had this disease (severe of 45%). The mean AHI was 38 ± 32.4 (median 27.4), the CAI was 0.41 ± 0.51 and the CT90% was 35.4 ± 37.16 (median 26.25). In the sample, there were 9.1% of patients with OSA (55% men in this group), 69.2% hypertensive, 26.5% diabetic, 55% dyslipidemic, 74% never smokers and 80% exposed to rural environment. The mean population age was 70 years and the mean BMI was 29.6 kg/m^2 . There was a significant association between suffering from OSA and being male ($p=0.017$) and diabetic ($p=0.049$). There was also a significant relationship between OSA and higher BMI, with a mean difference of 7 kg/m^2 ($p=0.002$). Finally, there was a significant positive correlation between BMI and AHI ($p=0.005$). Patients with OSA tended towards a higher percentage of cumulative comorbidities.

Conclusions.

There is a high prevalence of OSA in patients with a history of hypovitaminosis D. Characteristically they are patients with severe OSA and oximetric repercussion. In this group of patients, predominantly male, the incidence of obesity and associated diabetes was significantly higher, so these factors could be a link between both entities.

KEY WORDS: Obstructive Sleep Apnea, Hypovitaminosis D, risk factors.

Introducción:

La vitamina u hormona D es necesaria para la regulación inmune y la actividad muscular y metabólica. Su principal función es el mantenimiento de la homeostasis de calcio y fósforo, esencial en el metabolismo óseo. Además, es un elemento clave a través de su acción sobre distintos receptores celulares en el sistema endocrino, neuromuscular, hematopoyético, cutáneo e incluso en la atenuación de enfermedades autoinmunes y neoplásicas. También existe evidencia del nexo entre los niveles de esta vitamina y la incidencia de infecciones respiratorias virales y bacterianas, y la evolución del asma y la EPOC¹.

La hipovitaminosis D se asocia con un mayor riesgo de hipertensión arterial, alteración del metabolismo glucídico y síndrome metabólico, compartiendo este aumento de riesgo con la apnea obstructiva del sueño (AOS). Además, hoy conocemos como el sobrepeso y la obesidad abdominal, factores prevalentes en la AOS y relacionados con su severidad, se asocian con una alta tasa de hipovitaminosis D. Por ello, distintos estudios han apuntado a una asociación entre ambas entidades. Tanto el déficit de vitamina D como la AOS tienen una prevalencia elevada en la población adulta. La hipovitaminosis D es significativamente más frecuente en los adultos mayores y su prevalencia oscila en algunos estudios entre el 50 y el 90%. En el caso de la AOS, ésta alcanzará globalmente al 4-30% de la población, al 6-20% de los hombres y el 6-9% de las mujeres de mediana edad con diferencias según el país y la definición de AOS empleada. El acuerdo de los expertos y de la mayor parte de las sociedades científicas es considerar deficiencia de vitamina D a valores inferiores a 20 ng/ml, insuficiencia entre 21-29 ng/ml y suficiencia en valores superiores a 30 ng/ml. En España no se contemplan los suplementos de vitamina D como profilaxis al modo existente en otros países de Europa más

deficitarios de sol. El nivel sérico de 25-hidroxivitamina D -abreviado 25(OH)D- se considera el mejor indicador del estatus de vitamina D^{2,3}.

El objetivo principal de este trabajo fue comprobar si existe una prevalencia elevada de AOS entre pacientes con diagnóstico previo de hipovitaminosis D y si ambas entidades comparten factores de riesgo cardiovasculares y qué distinta distribución presentan para entender los mecanismos potencialmente involucrados. Asimismo, los objetivos secundarios fueron valorar las características diferenciales de la AOS en los pacientes con antecedente de hipovitaminosis D conociendo su gravedad y repercusión clínica y otros factores de riesgo asociados a la AOS en dicha población.

Material y métodos:

Para la realización de este trabajo de investigación, se diseñó un estudio de cohortes retrospectivas de toda la población perteneciente a un Área Básica de Salud rural (Zona Básica de Salud Sierra de San Vicente, Toledo) y a un Consultorio urbano (Consultorio local de Patrocinio, Talavera de la Reina, Toledo) ambos pertenecientes al Área Sanitaria de Talavera del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. Se evaluaron todos aquellos pacientes bajo tratamiento sustitutivo con vitamina D en sus distintas formulaciones en el último cuatrimestre de 2017 (n=220). Para el inicio de tratamiento sustitutivo con vitamina D se estableció un umbral de 25(OH)D sérico inferior a 20 ng/dl según las guías clínicas vigentes. Como factor de exposición se valoró la prevalencia de AOS en dicha población (definida por un IAH mayor a 5/hora) en todos los pacientes con sospecha clínica de AOS que se habían realizado un estudio previo al inicio del tratamiento sustitutivo con vitamina D o en los 36 meses posteriores al mismo. Para ello se realizó polisomnografía con ingreso hospitalario o poligrafía respiratoria bien con

ingreso o domiciliaria, atendiendo a criterios de prioridad, grado de sospecha clínica pretest, preferencia del paciente y soporte familiar. Estos estudios fueron conducidos por la Unidad Respiratoria del Sueño del Servicio de Neumología del Hospital General Universitario Nuestra Señora del Prado de Talavera de la Reina. En todos los pacientes sometidos a estudio del sueño se analizaron las siguientes variables: índice de apneas-hipopneas (IAH) e índice de apneas centrales (IAC) según la definición internacional de consenso y tiempo total acumulado del estudio expresado en porcentaje sobre el total con una saturación de oxígeno inferior a 90% (CT90) como estimador de repercusión oximétrica. También se recogió el porcentaje de pacientes con AOS grave, definida únicamente por un IAH mayor a 30/hora, variables demográficas en los dos grupos (AOS y no AOS) y relación con factores de riesgo cardiovascular comparando ambos grupos. Como factores de riesgo cardiovascular se analizó la prevalencia de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemia (DL) y tabaquismo -incluyendo fumadores activos y exfumadores- para valorar si existían factores de riesgo diferenciados.

Para el análisis estadístico se empleó el Programa SPSS Statistics v21. Se eligió el Test de la Chi-cuadrado para variables cualitativas, de la t de Student en comparación de medias y la Correlación de Pearson para variables continuas. El nivel de significación elegido fue de: $p < 0,05$.

El acceso al registro e historia clínica de pacientes en tratamiento sustitutivo fue autorizado tras evaluación por el Comité de Investigación (CEIC) de referencia del Área Sanitaria.

Resultados:

Veintiún pacientes en tratamiento con vitamina D fueron evaluados por sospecha clínica de AOS. Tras realizar el estudio del sueño, un único paciente no presentó esta enfermedad, siendo el porcentaje de pacientes con AOS del total de pacientes en tratamiento con vitamina D del 9,1%. La mediana de la diferencia entre el estudio del sueño y la verificación de tratamiento con vitamina D fue de 14 meses. Atendiendo únicamente al IAH, de ellos presentó AOS grave un 45% y AOS moderada el 35%, siendo por tanto leve en solo un 20% de los pacientes. El 55% de los pacientes con AOS fueron varones. En el global de la serie, la prevalencia de AOS en varones fue del 14,1% y en mujeres del 6,3%. El IAH medio fue de $38 \pm 32,4$ /hora (mediana 27,4/hora), el IAC de $0,41 \pm 0,51$ /hora y el CT90 del $35,4 \pm 37,16\%$ (mediana de 26,25%). A un 85% de los pacientes con AOS se les indicó tratamiento con CPAP.

En el global de la muestra, existió un 69,2% de hipertensos, 26,5% de diabéticos, 55% de dislipémicos, 74% de nunca fumadores y 80% de expuestos a un ambiente rural. La edad media poblacional fue de 70 años y el IMC medio de 29.6 kg/m^2 . Para el grupo de pacientes con AOS la edad media fue de 63,7 años y el IMC medio de $35,92 \text{ kg/m}^2$. En la **Tabla 1** se describen las características diferenciales por factores demográficos y de riesgo cardiovascular entre pacientes con antecedente de hipovitaminosis D con y sin AOS.

	AOS=20	No AOS=200
edad (media, años)	63,7	71
sexo (mujeres)	45%	71%
sexo (hombres)	55%	29%
HTA	85%	68%
DM	45%	24,5%
DL	70%	54%
tabaquismo (activo o exfumador)	40%	24,4%
urbano	35%	18,5%
dos o más comorbilidades	80%	54,5%
tres o más comorbilidades	30%	22%
cuatro comorbilidades	25%	4%

Tabla 1: Características demográficas y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con AOS y sin ella*. *variables expresadas como media (edad) o porcentaje

Existió una asociación estadísticamente significativa entre padecer AOS y ser varón ($p=0,017$) y entre padecer AOS y ser diabético ($p=0,049$) También existió una relación significativa entre la AOS y tener mayor IMC, con una diferencia de medias de 7 kg/m^2 ($p=0,002$) Finalmente existió una correlación positiva significativa entre el IMC y el IAH ($p=0,005$) como se aprecia en la **Figura 1** (Correlación de Pearson).

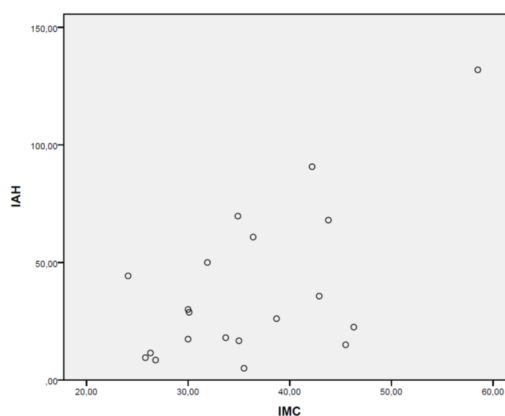


Figura 1. Relación entre IAH e IMC (kg/m^2) en pacientes con AOS e hipovitaminosis D previa. Gráfico de dispersión de puntos

Los pacientes con AOS presentaron una tendencia a un mayor porcentaje de comorbilidades acumuladas como se muestra en la **Figura 2**. Aunque no se alcanzara significación estadística, existió una tendencia a una mayor incidencia de hipertensión, dislipemia y tabaquismo previo o activo en el grupo de pacientes con AOS. Asimismo,

existió una tendencia a una mayor prevalencia acumulada de dos o más comorbilidades cardiovasculares en los sujetos con AOS y tendencia a vivir en un ámbito urbano.

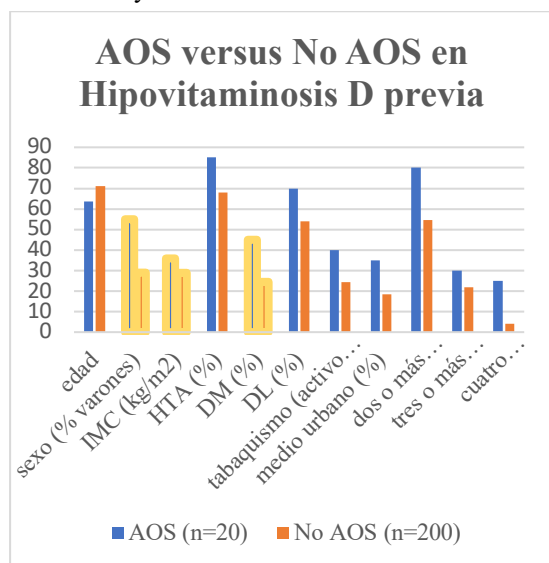


Figura 2. Diferencias entre pacientes con AOS y sin ella. Barras resaltadas mostrando diferencias estadísticamente significativas.

Discusión:

Existen vías fisiológicas que relacionan a la vitamina D y los distintos mecanismos involucrados en el sueño. Los receptores para esta hormona y las enzimas que controlan su activación y degradación se expresan en distintas áreas cerebrales involucradas en su regulación. Además, la vitamina D participa de las vías metabólicas necesarias para la producción de melatonina y puede indirectamente afectar la calidad del sueño, al participar de mecanismos relacionados con el síndrome de piernas inquietas y la AOS con una relación dependiente de sus niveles^{4,5}. La incidencia de infecciones recurrentes y la desregulación del sistema inmune secundaria a la falta de vitamina D podrían promover el desarrollo de hipertrofia amigdalina y rinitis crónica, factores éstos asociados con un aumento del riesgo de AOS. Por otro lado, la insuficiencia de vitamina D y/o de niveles elevados de parathormona (PTH) se han asociado a alteraciones del metabolismo glucídico, muy frecuentes en la AOS. La vitamina D está relacionada además con la homeostasis de la glucosa, la sensibilidad frente a la insulina y la función de las células β -pancreáticas⁶. Sus niveles van a estar frecuentemente disminuidos en pacientes con resistencia a la insulina y diabetes mellitus, así como asociarse a un aumento del riesgo de esta enfermedad y de patología cardiovascular⁷. Dichas alteraciones son también muy prevalentes en la población con AOS. Esta vitamina inhibe la secreción de citoquinas proinflamatorias relacionadas con la respuesta Th1 (IL-2, TNF- α e interferón- γ) al tiempo que promueve la producción de citoquinas antiinflamatorias involucradas en la respuesta Th2 (IL-3, IL-4, IL-5 e IL-10)⁸. Como se ha establecido de forma clara, el estado inflamatorio juega un papel determinante en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en la AOS. Los receptores para la vitamina D, localizados en la musculatura esquelética modulan la proliferación de las células musculares y su diferenciación

hacia fibras musculares tipo II, además la vitamina D regula la contracción muscular. Su déficit por lo tanto se ha asociado con la presencia de miopatía proximal. La reducción de la fuerza de la musculatura dilatadora de la faringe llevaría a la presencia de eventos apneicos durante el sueño⁹. Por otro lado, la propia apnea obstructiva del sueño, puede llevar aparejada un aumento del riesgo de presentar déficit de vitamina D por cuanto el paciente con AOS presentará de forma asociada obesidad y una excesiva somnolencia diurna con una menor realización de actividades en el exterior con reducida exposición a la luz solar¹⁰. Es por lo tanto plausible pensar en vías metabólicas compartidas entre esta condición y la AOS llevando aparejadas consecuencias clínicas similares.

De los resultados analizados en este trabajo se podría inferir que la prevalencia de AOS en poblaciones con hipovitaminosis D resulta elevada, si bien y teniendo en cuenta el sexo del paciente, mientras que en el varón estaría en el rango alto de la prevalencia conocida en la población general, no sería así en la mujer. Asimismo, podría existir una carga de enfermedad por gravedad significativa atendiendo al IAH medio y a la repercusión oximétrica encontrados en el presente estudio, lo que debería ser analizado en mayor profundidad en nuevos ensayos, valorando específicamente los factores asociados a esta mayor gravedad. Además, mientras que en la mayor parte de trabajos publicados se ha evaluado la prevalencia de hipovitaminosis D y niveles de esta vitamina en sujetos con AOS, en este estudio de forma novedosa se realiza una evaluación inversa partiendo de la población con déficit previo de esta vitamina.

Distintos trabajos han evaluado la relación entre los niveles de vitamina D y la AOS valorando además otros factores de riesgo presentes asociados que podrían relacionarse con el aumento del riesgo metabólico presente en ambas entidades. Inicialmente Barceló y col.¹¹ estudiaron si las concentraciones séricas de vitamina D y de PTH se asociaban en la población con AOS a la presencia de síndrome metabólico, hipertensión y diabetes. Para ello estudiaron un total de 826 pacientes con este trastorno del sueño. En el 55,3% de los varones y 63,2% de las mujeres la determinación de vitamina D fue inferior a 30 ng/ml. Tras ajustar por las variables edad, sexo y estación del año se encontró una tendencia significativa a presentar un menor riesgo de diabetes y síndrome metabólico con niveles crecientes de vitamina D. Niveles aumentados de PTH se asociaron con una mayor prevalencia de obesidad e hipertensión. Mete y col.¹², en el mismo año, investigan la asociación entre los niveles séricos de 25(OH)D y la severidad de la AOS en 150 pacientes con la enfermedad frente a 32 controles sin hallar diferencias significativas. Sin embargo, en el grupo de AOS grave sí se demostró un nivel sérico significativamente inferior comparado con el resto de pacientes ($p=0,003$). En un trabajo publicado por Goswami y col.¹³ sobre una cohorte de pacientes varones añosos (76,4 años de media) los investigadores evaluaron la relación entre niveles de vitamina D en cuartiles y la AOS.

Los sujetos con el cuartil de 25(OH)D más reducido: 6-23 ng/ml tuvieron la mayor probabilidad de AOS con un odds ratio de 1,45 comparado con el último cuartil (35-84 ng/ml). En el grupo del cuartil con menor nivel de vitamina D, el porcentaje de AOS fue del 62,8% y de AOS grave del 11%. Los autores señalaron como factores de confusión que explicarían esta asociación, el IMC y la circunferencia del cuello. Estos resultados no serían directamente comparables con el presente estudio por la diferente distribución de edad y sexo. En el trabajo de Salepci y col.¹⁴ sobre una cohorte de pacientes en evaluación para AOS, la proporción de sujetos con hipovitaminosis D (menos de 20 ng/ml) fue del 74%. Los niveles de vitamina D no solo guardarían relación con la presencia de AOS, sino que también se relacionarían con la duración del sueño. En la misma línea y en un estudio transversal por Piovezan y col.¹⁵ los investigadores evaluaron si la AOS y una reducción objetiva de la duración del sueño se relacionaban con una reducción en los niveles de vitamina D en población adulta (n=657). Se eligió un umbral de déficit de vitamina D por debajo de 30 ng/ml y de sueño reducido por debajo de las 6 horas. Tanto la AOS moderada y severa como la duración del sueño se asociaron de forma independiente al déficit de vitamina D. Recientemente Oliveira y col. en un estudio transversal con parte de la cohorte EPISONO¹⁶ (n=712 individuos) los sujetos con una duración de sueño inferior a seis horas presentaron un riesgo dos veces superior a presentar déficit de vitamina D (<20 ng/ml) respecto al resto. Un subanálisis teniendo en cuenta el sexo reveló que este riesgo se elevaba hasta cuatro veces en varones mientras que en el caso de la mujer no se halló una asociación entre sueño corto e hipovitaminosis. Los investigadores no encontraron asociación entre las concentraciones de vitamina D y el IAH, la latencia o la eficiencia del sueño. Por lo tanto, sería plausible pensar en la regulación hormonal sexual como otro factor a tener en cuenta en las alteraciones del sueño y su relación con este déficit vitamínico. En el caso de nuestro trabajo la relación significativa a favor de la predominancia de sexo masculino en los pacientes deficitarios con AOS frente a los sujetos sin AOS resulta concordante y se muestra como un factor diferencial relevante. Para abundar en el conocimiento de estas relaciones fisiopatológicas, podemos destacar dos metaanálisis recientes. En el primero publicado en 2018, Neighbors y col.⁵, incluyeron un total de 14 estudios y 4937 participantes (1513 controles y 3424 pacientes con AOS). Los niveles de vitamina D estaban reducidos en los pacientes con AOS frente a los controles. Esta reducción fue de un 2,7% en AOS leve, de un 10,1% en AOS moderada y de un 17,4% en grave. No resultó concluyente que la hipovitaminosis D fuera un factor de riesgo para AOS o viceversa. Asimismo, se concluyó que la asociación entre ambas entidades podría ser debida al IMC, tal y como también se apunta al igual que con la diabetes en nuestro estudio. En el segundo, publicado en 2020, Li y col.¹⁷ recogieron 29 estudios con un total de 6717 participantes. Los niveles de 25(OH)D fueron globalmente inferiores en los pacientes con AOS que en los controles, solo demostrándose este efecto para la AOS moderada y grave. La reducción de los niveles

séricos de vitamina D en la AOS se mantuvo controlando las variables IMC, raza, tipo y calidad del estudio del sueño practicado y latitud. En el presente estudio, en el que de partida todos los pacientes presentaban una hipovitaminosis previa se observó una mayor incidencia de AOS grave y moderada.

Como ya se ha comentado, nuestros resultados muestran que la presencia de diabetes mellitus y la obesidad en varones aparecen como factores determinantes diferenciales dentro de la población con hipovitaminosis en los pacientes que presentaron AOS. Diversos estudios han evaluado la relación entre este trastorno del sueño y la alteración del metabolismo glucídico en sujetos con hipovitaminosis D, y que podría actuar como un elemento intermedio o potenciador. Inicialmente valora esta relación Bozkurt y col.¹⁸ Los investigadores reclutaron un grupo de 190 sujetos no diabéticos conocidos con sospecha clínica de AOS. Los niveles de vitamina D resultaron inferiores en pacientes con AOS que en controles y el decremento fue progresivo con la severidad de la AOS. Las mujeres con AOS grave mostraron el menor nivel sérico de la hormona (11,55 ng/ml). La frecuencia en pacientes con AOS de resistencia a la insulina fue de un 48%, de prediabetes del 41% y de diabetes de un 16%. Además, la media de 25(OH)D en sujetos con resistencia a la insulina fue inferior a la de aquellos sin resistencia a la misma. El nivel de vitamina D en los 91 participantes no diabéticos (IAH de 19,7) fue de 19,5, en prediabéticos (n=75 e IAH=28,7) de 17,45 y en diabéticos (n = 24, IAH = 46,3) de 13,8. Posteriormente en el estudio de Archontogeorgis y col.¹⁹ los pacientes con AOS (n= 92) fueron divididos entre aquellos con una resistencia a la insulina determinada por un HOMA-IR mayor o igual a dos y aquellos sin resistencia a la insulina. Los pacientes con AOS y resistencia a la insulina presentaron un mayor IMC, IAH e índice de hipoxia durante el sueño. Asimismo, presentaron un menor nivel de vitamina D sérica comparando con aquellos con AOS sin resistencia a la insulina. Por último, en el trabajo de Fan y col.²⁰, los investigadores reclutaron a 112 sujetos con sospecha de AOS realizando polisomnografía. Se llevó a cabo un test de sobrecarga oral de glucosa tras dieta absoluta nocturna midiendo posteriormente niveles de vitamina D, PTH, glucemia basal en ayunas, nivel de insulina y cálculo del HOMA-IR. El HOMA-IR fue mayor en los sujetos con AOS grave y existió una correlación negativa de la concentración de vitamina D con el IAH y este marcador. El análisis multivariado de regresión lineal mostró una asociación entre el nivel de vitamina D y el HOMA-IR y la SatO₂ mínima. Por lo tanto, los sujetos con AOS grave tendrían un menor nivel de vitamina D con un aumento del riesgo de resistencia a la insulina, con lo que este déficit podría participar de la etiopatogenia de la resistencia a la insulina en la AOS.

Finalmente, resulta relevante para completar el conocimiento de esta relación, hacerlo mediante la valoración de la estimación de la respuesta inflamatoria presente en la AOS y su modulación por la vitamina D. Así Toujani y

col.²¹ evaluaron en un estudio a 90 pacientes con AOS frente a 30 controles sanos. Tanto los niveles de vitamina D como de IL-17 se encontraron incrementados en el segundo. Existió una correlación negativa significativa entre IL-17 y vitamina D en la AOS grave. Esta interleucina presenta una acción sinérgica con el TNF- α y la IL-10, factores involucrados en la inflamación presente en la AOS con lo que un nivel adecuado de vitamina D podría atenuar dicha respuesta inflamatoria. En otro trabajo, Lu y col.²² evaluaron la hipótesis de la relación entre los niveles de calcidiol y la AOS basada en las vías moleculares relacionadas con la hipoxia intermitente nocturna presente en esta enfermedad. Así, partiendo del conocimiento de que la subunidad 1a del factor inducible por la hipoxia (HIF-1a) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) tienen una relación inversa con los índices de hipoxia en la AOS y dada la asociación conocida entre vitamina D, HIF-1a y VEGF en las células tumorales y la desactivación de HIF-1a y VEGF que ocurre tras tratamiento con CPAP, dichos factores contribuirían a la existencia de una menor cantidad de vitamina D en los pacientes con AOS.

Aunque existe evidencia de la asociación entre el déficit de vitamina D y los trastornos del sueño, no podemos concluir de forma categórica que exista un papel terapéutico en la suplementación de vitamina D en la prevención de estos trastornos. Distintos trabajos en los últimos años, han evaluado también el valor terapéutico de la CPAP en los niveles de vitamina D, con un resultado contradictorio²³⁻²⁷. Mayoritariamente, estos estudios apuntan a un cierto efecto de la CPAP en el aumento de los niveles de vitamina D basado en la duración-adherencia del tratamiento, la obesidad y el sexo masculino. La suplementación con vitamina D en la AOS fue evaluada por Kerley y col.²⁸ Los investigadores realizaron un estudio randomizado doble ciego en el que a 19 pacientes con AOS se les administró una dosis diaria de 4000 UI de vitamina D o placebo. Aunque no se encontró ningún cambio en las pruebas neuropsicológicas o índices de calidad de vida, sí se observaron cambios significativos en el grupo de pacientes que recibieron suplementación con vitamina D: un descenso significativo en los niveles de LDL-colesterol y de fosfolipasa A2 asociada a las lipoproteínas, así como una tendencia a la reducción de glucemia basal en ayunas y al incremento de HDL-colesterol. No se encontraron otros trabajos aparte del referido, evaluando el efecto de la suplementación con vitamina D sobre la prevalencia o gravedad de los trastornos respiratorios durante el sueño, derivado de la evaluación propuesta por este estudio.

Entre las limitaciones del presente trabajo, no se realizó una determinación progresiva de los niveles de vitamina D para valorar una potencial asociación entre su concentración y el grado de severidad de la AOS. Tampoco se realizó una evaluación por subgrupos entre pacientes tratados con calcidiol y el colecalciferol. Además, y aunque la muestra puede ser considerada representativa, sin duda un mayor tamaño muestral sobre todo en el grupo

de pacientes con AOS podría permitir establecer un mayor grado de evidencia. El hecho de analizar únicamente a aquellos pacientes en tratamiento activo con vitamina D, pudo infraestimar la prevalencia de AOS en sujetos con déficit de vitamina D al existir pacientes con bajo nivel sérico de la misma y sin indicación de tratamiento. Finalmente, y al ser un estudio retrospectivo, partiendo de que los pacientes presentaban un déficit inicial de vitamina D y una expresión fenotípica secundaria definida en el momento de realizarse la evaluación clínico-diagnóstica para valorar la presencia de AOS, es posible que algunos de los pacientes hubieran corregido parcial o totalmente la deficiencia de vitamina D al haber iniciado el tratamiento en el momento de la evaluación diagnóstica, lo que podría limitar la validez de este estudio.

Como conclusión, podemos señalar que existe una elevada prevalencia de AOS en pacientes con antecedente de hipovitaminosis D. Característicamente se trata pacientes con intensidad grave y repercusión oximétrica, por lo tanto, con una carga de enfermedad elevada. En este grupo de pacientes, predominantemente varones frente a pacientes con hipovitaminosis sin AOS, la incidencia de obesidad y diabetes asociada fue significativamente superior por lo que estos factores podrían suponer un nexo entre entidades. Asimismo, existe una tendencia a una mayor presencia de otros marcadores de riesgo cardiovascular en presencia de apnea obstructiva del sueño. AOS e hipovitaminosis D comparten por tanto una elevada prevalencia de estos factores de riesgo, siendo posible que la combinación de ambas entidades suponga un elemento potenciador de esta asociación con dichos factores, con una mayor prevalencia de comorbilidades agrupadas. El presente trabajo, establece un enfoque novedoso al valorar la relación entre ambas entidades en una población completa con déficit previo de vitamina D con lo que aumenta la evidencia existente en las vías fisiopatológicas que las interrelacionan. Los resultados del presente trabajo avalarían realizar un cribado exhaustivo de AOS en la población con hipovitaminosis D. Este cribado podría ser priorizado respecto a otros subgrupos de pacientes al presentar además una mayor carga de gravedad con lo que el clínico debería realizar un seguimiento más estricto. Es plausible además pensar, en la necesidad de un control clínico preventivo más directo de pacientes con esta combinación, por cuanto presentarán una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular con una tasa de complicaciones futuras más elevadas. Derivado de los resultados del presente estudio, resultaría interesante evaluar como hipótesis de investigación el rol de la suplementación de vitamina D en pacientes con AOS, especialmente en aquellos que sean varones, diabéticos y con mayor IMC. Asimismo, el clínico debería enfatizar la importancia de la adherencia terapéutica al tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea mediante CPAP para alcanzar una reducción del riesgo clínico que aparecería acentuado en esta población.

Bibliografía:

1. García de Tena J, El Hachem Debek A, Hernández Gutiérrez C, Izquierdo Alonso JL. Papel de la vitamina D en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y otras enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(5):179-84.
2. Cucalón Arenal JM, Blay Cortés MG, Jesús Zumeta Fustero J, Blay Cortés V. Actualización en el tratamiento con colecalciferol en la hipovitaminosis D desde atención primaria. *Med Gen Fam*. 2019; 8(2): 68-78.
3. Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Álvarez ML, Almendros I, Alonso-Fernández A, et al. International Consensus Document on Obstructive Sleep Apnea. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(1):52-68.
4. Romano F, Muscogiuri G, Di Benedetto E, Zhukouskaya VV, Barrea L, Savastano S, Colao A, Di Somma C. Vitamin D and Sleep Regulation: Is there a Role for Vitamin D? *Curr Pharm Des*. 2020;26(21):2492-6.
5. Neighbors CLP, Noller MW, Song SA, Zaghi S, Neighbors J, Feldman D, Kushida CA, Camacho M. Vitamin D and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2018;43:100-8.
6. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, Prioleta A, Salomone E, Pontecorvi A, Giaccari A. Vitamin D deficiency: A new risk factor for type 2 diabetes? *Ann. Nutr. Metab*. 2012; 61: 337-48.
7. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J. Biomed. Biotechnol*. 2012;634195.
8. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013;5:2502-21.
9. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest*. 2007;132:325-37.
10. Igelström H, Emtner M, Lindberg E, Asenlöf P. Physical activity and sedentary time in persons with obstructive sleep apnea and overweight enrolled in a randomized controlled trial for enhanced physical activity and healthy eating. *Sleep Breath*. 2013;17:1257-66.
11. Barceló A, Esquinas C, Piérola J, De la Peña M, Sánchez-de-la-Torre M, Montserrat JM, Marín JM, Duran J, Arqué M, Bauça JM, Barbé F. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration*. 2013;86(4):295-301.
12. Mete T, Yalcin Y, Berker D, Ciftci B, Guven SF, Topaloglu O, Yavuz HC, Guler S. Obstructive sleep apnea syndrome and its association with vitamin D deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(9):681-5.
13. Goswami U, Ensrud KE, Paudel ML, Redline S, Schernhammer ES, Shikany JM, Stone KL, Kunisaki KM. Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group. Vitamin D Concentrations and Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter Cohort of Older Males. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(5):712-8.
14. Salepci B, Caglayan B, Nahid P, Parmaksiz ET, Kiral N, Fidan A, Comert SS, Dogan C, Gungor GA. Vitamin D Deficiency in Patients Referred for Evaluation of Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(4):607-12.
15. Piovezan RD, Hirotsu C, Feres MC, Cintra FD, Andersen ML, Tufik S, Poyares D. Obstructive sleep apnea and objective short sleep duration are independently associated with the risk of serum vitamin D deficiency. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180901.
16. Oliveira DL, Dokkedal-Silva V, Fernandes GL, Kim LJ, Tufik S, Andersen ML. Sleep duration as an independent factor associated with vitamin D levels in the EPI-SONO cohort. *J Clin Sleep Med*. 2021 Jun 21. doi: 10.5664/jcsm.9452
17. Li X, He J, Yun J. The association between serum vitamin D and obstructive sleep apnea: an updated meta-analysis. *Respir Res*. 2020;21(1):294.
18. Bozkurt NC, Cakal E, Sahin M, Ozkaya EC, Firat H, Delibasi T. The relation of serum 25-hydroxyvitamin-D levels with severity of obstructive sleep apnea and glucose metabolism abnormalities. *Endocrine*. 2012; 41(3):518-25.
19. Archontogeorgis K, Nena E, Papanas N, Rizzo M, Voulgaris A, Xanthoudaki M, Kouratzi M, Ragia G, Manolopoulos V, Zissimopoulos A, Froudarakis M, Steiropoulos P. Metabolic Syndrome and Vitamin D Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16(4):190-6.
20. Fan Z, Cao B, Long H, Feng L, Li Q, Zhang Y, Li T. Independent association of vitamin D and insulin resistance in obstructive sleep apnea. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019;80(5-6):319-23.
21. Toujani S, Kaabachi W, Mjid M, Hamzaoui K, Cherif J, Beji M. Vitamin D deficiency and interleukin-17 relationship in severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Thorac Med*. 2017;12(2):107-13.
22. Lu D, Li N, Yao X, Zhou L. Potential inflammatory markers in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Bosn J Basic Med Sci*. 2017;17(1):47-53. DOI: <https://doi.org/10.17305/bjbm.2016.1579>.
23. Liguori C, Romigi A, IZZI F, Mercuri NB, Cordella A, Tarquini E, Giambone MP, Marciari MG, Placidi F. Continuous Positive Airway Pressure Treatment Increases Serum Vitamin D Levels in Male Patients with Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(6):603-7.
24. Eng KJ, Quraishi SA. Changes in Vitamin D Status after Nasal Continuous Positive Airway Pressure: Could Alterations in Systemic Inflammatory Markers Explain These Observations? *J Clin Sleep Med*. 2015;11(12):1471.
25. Liguori C, IZZI F, Mercuri NB, Romigi A, Cordella A, Tarantino U, Placidi F. Vitamin D status of male OSAS patients improved after long-term CPAP treatment mainly in obese subjects. *Sleep Med*. 2017;29:81-5.
26. Theorell-Haglöw J, Hoyos CM, Phillips CL, Yee BJ, Herrmann M, Brennan-Speranza TC, Grunstein RR, Liu PY. Changes of vitamin D levels and bone turnover markers after CPAP therapy: a randomized sham-controlled trial. *J Sleep Res*. 2018;27(4):e12606. doi: 10.1111/jsr.12606.
27. Siachpazidou DI, Kotsiou OS, Stavrou V, Pastaka C, Gogou E, Kechagia M, Varsamas C, Economou NT, Zouridis S, Patrikiou E, Seitanidis G, Pinaka M, Sistou A, Hatzoglou C, Gourgoulis KI. Serum vitamin D levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome and level changes after continuous positive airway pressure therapy. *Sleep Breath*. 2021;25(2):657-68.
28. Kerley CP, Hutchinson K, Bramham J, McGowan A, Faul J, Cormican L. Vitamin D Improves Selected

Metabolic Parameters but Not Neuropsychological or Quality of Life Indices in OSA: A Pilot Study. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(1):19-26.