

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Υπνική άπνοια και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας με υψηλό ποσοστό νοσηρότητας και θνησιμότητας, καθώς και δαπανών υγειονομικής περίθαλψης. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι μεγάλο ποσοστό ατόμων με ΣΔ2 παρουσιάζουν υπνική άπνοια. Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις ότι η υπνική άπνοια είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Δεδομένα τόσο από επιδημιολογικές όσο και από κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η υπνική άπνοια συνδέεται ανεξάρτητα με αλλαγές στο μεταβολισμό της γλυκόζης, καθώς και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2. Μελέτες σε ανθρώπους και ζώα έχουν δείξει ότι η διαλείπουσα υποξία και η μειωμένη διάρκεια ύπνου, που χαρακτηρίζουν την υπνική άπνοια, ασκούν αρνητικές επιδράσεις στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Τα παραπάνω οδηγούν σε ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, σε μεταβολές της νευροενδοκρινικής λειτουργίας και σε απελευθέρωση ισχυρών φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) και της ιντερλευκίνης 6 (interleukin-6, IL-6). Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η σύνοψη των υπάρχοντων βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ ΣΔ2 και υπνικής άπνοιας.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι τα τελευταία 50 έτη έχει σημειωθεί μια σημαντική αύξηση στο προσδόκιμο επιβίωσης για το μεγαλύτερο τμήμα του πληθυσμού, που μπορεί να αποδοθεί κυρίως στον έλεγχο των λοιμωδών νοσημάτων και στη γενικότερη πρόοδο της Ιατρικής. Ωστόσο, σημαντικός αριθμός χρόνιων παθήσεων, που ήταν σπάνιες στο παρελθόν, παρουσιάζουν αύξηση του επιπολασμού τους με σημαντικές επιπτώσεις στα οικονομικά της υγείας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2), που ήταν σχετικά σπάνιος στις αρχές του 20ού αιώνα αλλά, στις μέρες μας, αποτελεί ένα από τα κυριότερα προβλήματα δημόσιας υγείας.<sup>1</sup> Το 2000, ο επιπολασμός του ΣΔ2 εκτιμήθηκε στο 2,8% του πληθυσμού, ενώ οι προβλέψεις για το 2030 είναι ιδιαίτερα δυσοίωνες, καθώς εκτιμάται ότι το 4,4% του παγκόσμιου πληθυσμού θα παρουσιάσει ΣΔ2.<sup>1</sup>

Στην παθογένεια του ΣΔ2 ενέχονται τόσο η γενετική προδιάθεση όσο και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως είναι το αυξημένο σωματικό βάρος και η καθιστική ζωή.<sup>2</sup> Εκτός από τις μικρο- και τις μακροαγγειακές επιπλοκές, ο ΣΔ2 έχει συσχετιστεί με μεταβολές στη λειτουργία του

κεντρικού νευρικού συστήματος, του αυτόνομου νευρικού συστήματος<sup>3</sup> και με διαταραχές του ύπνου.<sup>4,5</sup> Οι διαταραχές του ύπνου είναι αρκετά συχνές στις σύγχρονες, βιομηχανοποιημένες κοινωνίες, ενώ επηρεάζουν περίπου το 45% των ενηλίκων ατόμων.<sup>6</sup> Μελέτες έδειξαν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ ΣΔ2, παχυσαρκίας και διαταραχών του ύπνου.<sup>7,8</sup>

Ο ύπνος είναι μια πολύπλοκη κατάσταση, η οποία αντιστοιχεί στο 1/3 της ζωής του ανθρώπου. Αν και θεωρείται ως μια παθητική κατάσταση, ο ύπνος είναι μια άκρως δραστήρια και δυναμική διαδικασία.<sup>9</sup> Μέχρι πρόσφατα, υπήρχε η αντίληψη ότι ο ύπνος ήταν σημαντικός κυρίως για την αποκατάσταση των λειτουργιών του εγκεφάλου. Ωστόσο, υπάρχουν όλο και περισσότερες ενδείξεις ότι ο ύπνος κατέχει ρυθμιστικό ρόλο στη λειτουργία του ενδοκρινικού και του καρδιαγγειακού συστήματος.<sup>9</sup> Σε μια πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ διαβητικών και μη ατόμων στον αριθμό των διαταραχών του ύπνου που παρουσίαζαν ανά ώρα ύπνου, υποδεικνύοντας την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ ΣΔ2 και διαταραχών του ύπνου.<sup>10</sup>

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η σύνοψη των υπάρχοντων βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ ΣΔ2 και υπνικής άπνοιας.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2012, 29(6):670-678  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2012, 29(6):670-678

**Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου,  
Ι. Παπαγεωργίου,  
Δ.Φ. Σφαντού,  
Σ.Ι. Παππάς**

*Γ' Παθολογικό Τμήμα και Διαβητολογικό  
Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας  
«Άγιος Παντελεήμων», Πειραιάς*

Sleep apnea and type 2 diabetes  
mellitus

*Abstract at the end of the article*

### Λέξεις ευρετηρίου

Αντίσταση στην ινσουλίνη  
Σακχαρώδης διαβήτης  
Υπνική άπνοια

Υποβλήθηκε 17.4.2012  
Εγκρίθηκε 4.6.2012

## 2. ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ

### 2.1. Ορισμός, διάγνωση

Η υπνική άπνοια χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόφραξης ή μερικής σύμπτωσης των ανώτερων αεραγωγών, τα οποία συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του ύπνου. Αυτές οι αναπνευστικές διαταραχές έχουν δύο σημαντικές επιπλοκές: (α) επεισόδια υποξίας τα οποία εναλλάσσονται με περιόδους φυσιολογικής οξυγόνωσης και (β) αφυπνίσεις που επαναφέρουν τη ροή του αέρα αλλά οδηγούν σε κακή ποιότητα του ύπνου.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της υπνικής άπνοιας ποικίλλουν, περιλαμβάνοντας συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας όπως αϋπνία, κόπωση, αδυναμία συγκέντρωσης και προσοχής, ξηροστομία, πρωινές κεφαλαλγίες, καταθλιπτική διάθεση και μεταβολές στην προσωπικότητα, καθώς και συμπτώματα κατά τη διάρκεια της νύκτας όπως ροχαλητό, άπνοια, ανήσυχος ύπνος, αϋπνία και νυκτουρία. Είναι σημαντικό να τονιστεί στο σημείο αυτό ότι οι γυναίκες που παρουσιάζουν υπνική άπνοια είναι πιθανότερο να εμφανίσουν μη κλασικά συμπτώματα, όπως αϋπνία, κόπωση ή διαταραχές της διάθεσης, και όχι ροχαλητό ή υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη διάγνωση του συνδρόμου.<sup>11-13</sup>

Η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της υπνικής άπνοιας περιλαμβάνει την ολονύκτια καταγραφή ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, των κινήσεων των ματιών, του μυϊκού τόνου και της αναπνευστικής προσπάθειας, της ροής του αέρα και του κορεσμού οξυγόνου. Ως άπνοια ορίζεται η πλήρης διακοπή της ροής του αέρα για τουλάχιστον 10 sec. Ο ορισμός της υπόπνοιας περιλαμβάνει τη μείωση της ροής του αέρα, η οποία σχετίζεται είτε με αποκορεσμό οξυγόνου (τουλάχιστον κατά 3% ή 4%) ή με αφύπνιση.<sup>14</sup> Η υπνική άπνοια διαγιγνώσκεται όταν ο δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας, δηλαδή ο συνολικός αριθμός επεισοδίων αποφρακτικής άπνοιας και υπόπνοιας ανά ώρα ύπνου, είναι >5. Η βαρύτητα της υπνικής άπνοιας ταξινομείται σύμφωνα με τα συνήθη κλινικά κριτήρια, ως ήπια (5<δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας<15), μέτρια (15<δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας<30) ή σοβαρή (δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας ≥30). Πρόσφατες οδηγίες συστήνουν τη χρήση μιας φορητής συσκευής κατ'οίκον παρακολούθησης και καταγραφής ως εναλλακτική μέθοδο για τη διάγνωση της υπνικής άπνοιας σε επιλεγμένους ασθενείς.<sup>15</sup>

### 2.2. Θεραπεία

Η θεραπεία της υπνικής άπνοιας συστήνεται σε ασθενείς με δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας >15 ή σε εκείνους με δείκτη

άπνοιας-υπόπνοιας >5, οι οποίοι έχουν ημερήσια υπνηλία ή πάσχουν από καρδιαγγειακή νόσο. Ο συνεχής αερισμός με άσκηση θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (continuous positive airway pressure, CPAP) είναι η θεραπεία εκλογής για την υπνική άπνοια.<sup>16</sup> Η CPAP πρακτικά αποτελεί έναν «αναπνευστικό νάρθηκα» και διατηρεί ανοικτούς τους ανώτερους αεραγωγούς κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η ρύθμιση της πίεσης της CPAP πραγματοποιείται επιλεκτικά και καθορίζεται μεμονωμένα για κάθε ασθενή κατά τη διάρκεια της ολονύκτιας μελέτης ύπνου. Παρ' όλο που παρουσιάζει υψηλή αποτελεσματικότητα, ένα σημαντικό ποσοστό ατόμων με υπνική άπνοια (46–83%) δεν συμμορφώνεται με τη χρήση της CPAP.<sup>17</sup> Χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως ο βαθμός βαρύτητας της υπνικής άπνοιας, τεχνικά ζητήματα, ψυχολογικοί και κοινωνικοί παράγοντες, έχουν διερευνηθεί ως δυνητικοί προγνωστικοί παράγοντες συμμόρφωσης στη χρήση της CPAP.<sup>17,18</sup> Η απώλεια του πλεονάζοντος σωματικού βάρους αποτελεί αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση της υπνικής άπνοιας.<sup>19</sup> Εναλλακτικές θεραπείες, όπως συσκευές που εφαρμόζουν στο στόμα και χειρουργικές επεμβάσεις, μπορούν να εφαρμοστούν σε ειδικές ομάδες ασθενών με υπνική άπνοια.<sup>20</sup>

## 3. ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Αρκετές μελέτες έδειξαν μια ισχυρή συσχέτιση του συνδρόμου υπνικής άπνοιας και της παχυσαρκίας, του ανδρικού φύλου (λόγω κυρίως της «ανδρικού τύπου» παχυσαρκίας), των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, της αρτηριακής υπέρτασης και του σακχαρώδους διαβήτη, παραγόντων που αποτελούν συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου.<sup>20-26</sup> Μελέτες έδειξαν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ υπνικής άπνοιας, παχυσαρκίας και ΣΔ2, οδηγώντας σε κακή ποιότητα ύπνου.<sup>27,28</sup>

Η παχυσαρκία είναι ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση υπνικής άπνοιας. Ως πιθανοί μηχανισμοί έχουν προταθεί η εναπόθεση λίπους στους ανώτερους αεραγωγούς και οι αλλαγές στη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος που παρατηρούνται στα παχύσαρκα άτομα.<sup>29,30</sup> Χαρακτηριστικά, η υπνική άπνοια είναι παρούσα στο 40% των παχύσαρκων ατόμων, ενώ το 70% των ασθενών με σύνδρομο υπνικής άπνοιας είναι παχύσαρκα.<sup>29</sup> Είναι σημαντικό ότι δεν είναι μόνο το αυξημένο σωματικό βάρος αλλά και η κατανομή του λίπους που κατέχουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του συνδρόμου υπνικής άπνοιας. Η κεντρική παχυσαρκία αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για το σύνδρομο υπνικής άπνοιας.<sup>30</sup>

Η σπλαγγχνική παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες αποτελούν τις βασικές

συνιστώσες που οδηγούν στην εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου και των διαταραχών του ύπνου.<sup>31</sup> Η εμφάνιση διαταραχών του ύπνου προκαλεί επιδείνωση της σπλαγγικής παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου λόγω αύξησης των επιπέδων της κορτιζόλης και της ινσουλίνης, οι οποίες επάγουν τις καρδιαγγειακές διαταραχές που παρατηρούνται στα συγκεκριμένα άτομα.<sup>32</sup> Σε μελέτη τους οι Punjabi et al<sup>33</sup> έδειξαν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη κατέχει σημαντικό παθογενετικό ρόλο ακόμη και σε ήπιες μορφές υπνικής άπνοιας. Για να ελέγξουν την ίδια υπόθεση, οι Vgontzas et al<sup>34</sup> εξέτασαν αν η υπνική άπνοια ήταν παρούσα σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Οι ερευνητές βρήκαν ότι οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ήταν 30 φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν αναπνευστικές διαταραχές κατά τη διάρκεια του ύπνου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Τα παραπάνω στοιχεία δείχνουν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί εκλυτικό παράγοντα της υπνικής άπνοιας.

Οι διαταραχές του ύπνου μπορεί να συμβάλλουν στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και ΣΔ2 είτε άμεσα, λόγω της επίδρασής τους στη ρύθμιση της γλυκόζης, είτε έμμεσα με την απορρύθμιση της όρεξης, οδηγώντας σε αύξηση του σωματικού βάρους και σε παχυσαρκία.<sup>35</sup> Επί πλέον, μελέτες έδειξαν ότι οι διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο συνδέονται με καρδιαγγειακές επιπλοκές, καθώς και με μεταβολές της συστηματικής αρτηριακής πίεσης<sup>36,37</sup> λόγω της αυξημένης δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου των αγγείων και των διαταραχών του μεταβολισμού.<sup>38</sup>

### 3.1. Υπνική άπνοια και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Η εκτίμηση του επιπολασμού της υπνικής άπνοιας σε ασθενείς με ΣΔ2 κυμαίνεται στο 2–70% ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μελέτη για τη διάγνωση της υπνικής άπνοιας.<sup>35,39–41</sup> Τα αποτελέσματα από τέσσερις μελέτες, οι οποίες συμπεριέλαβαν συνολικά 900 άτομα με ΣΔ2, έδειξαν επιπολασμό της τάξης του 73%.<sup>10,42–44</sup> Η υψηλότερη τιμή επιπολασμού ήταν 86% και αναφερόταν σε παχύσαρκα άτομα με ΣΔ2 που συμμετείχαν στη μελέτη Look AHEAD.<sup>44</sup> Ο χαμηλότερος επιπολασμός παρατηρήθηκε στη μελέτη Sleep Heart Health,<sup>43</sup> η οποία συμπεριέλαβε ηλικιωμένους ασθενείς (οι περισσότεροι από τους μισούς ήταν ηλικίας >65 ετών) με γνωστό διαβήτη, και ήταν 58%. Σε μετα-ανάλυση μελετών βρέθηκε αυξημένος επιπολασμός του ΣΔ2 σε ασθενείς με υπνική άπνοια σε σύγκριση με εκείνους χωρίς υπνική άπνοια.<sup>46–49</sup> Ορισμένες μελέτες, επίσης, έδειξαν σημαντική σχέση μεταξύ της βαρύτητας της υπνικής άπνοιας και του επιπολασμού του ΣΔ2.<sup>49,50</sup> Στη μελέτη των Botros et al,<sup>47</sup> με διάρκεια παρακολούθησης τα

2,7 έτη, βρέθηκε μια συσχέτιση μεταξύ υπνικής άπνοιας και εμφάνισης ΣΔ, η οποία παρέμεινε και μετά από στάθμιση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Ωστόσο, σε δύο μελέτες<sup>45,51</sup> η συσχέτιση μεταξύ υπνικής άπνοιας και ΣΔ2 απώλεσε τη στατιστική σημαντικότητα μετά από στάθμιση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Συγκεκριμένα, στη μελέτη Sleep Cohort Wisconsin (με διάρκεια παρακολούθησης τα 4 έτη)<sup>49</sup> η υπνική άπνοια βρέθηκε να είναι παράγοντας κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2, συσχέτιση που όμως δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντική μετά από στάθμιση ως προς την ηλικία, το φύλο και το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Στη μελέτη Busselton Health Study<sup>45</sup> βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ υπνικής άπνοιας και εμφάνισης ΣΔ2 σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης 4 ετών, αλλά το δείγμα της μελέτης ήταν μικρό και υπήρχαν λίγες μόνο περιπτώσεις πρωτοδιάγνωσης ΣΔ2.

Έξι μελέτες, οι οποίες συμπεριέλαβαν συνολικά 120 ασθενείς, εξέτασαν το αποτέλεσμα της θεραπείας της υπνικής άπνοιας με CPAP στο γλυκαιμικό έλεγχο ατόμων με ΣΔ2.<sup>52–56</sup> Οι Badu et al<sup>54</sup> μελέτησαν 25 παχύσαρκα άτομα με ΣΔ2 για 3 μήνες και διαπίστωσαν ωφέλιμα αποτελέσματα της θεραπείας με CPAP στα επίπεδα της HbA1c και στα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος. Άλλες μελέτες έδειξαν βελτίωση στα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος κατά τις νυκτερινές ώρες στη διάρκεια θεραπείας με CPAP τόσο για μία νύκτα<sup>55</sup> όσο και για 5 συνεχόμενες εβδομάδες.<sup>53</sup> Δύο μελέτες, σε 19 μόνο άτομα,<sup>56</sup> δεν έδειξαν κάποια μεταβολή στα επίπεδα της HbA1c, αλλά ανέφεραν βελτίωση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, μετά από θεραπεία με τη χρήση της CPAP διάρκειας 3–4 μηνών. Η μόνη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη των West et al<sup>52</sup> σε παχύσαρκα άτομα με ΣΔ2 δεν βρήκε κάποια επίδραση της θεραπείας με CPAP στα επίπεδα της HbA1c ή στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Σημειωτέον, στη μελέτη αυτή, η μέση διάρκεια χρήσης της CPAP κατά τη διάρκεια της νύκτας ήταν μόνο 3,3 ώρες περίπου. Αντίθετα, στη μελέτη των Babu et al βρέθηκε ότι σε ασθενείς οι οποίοι έκαναν χρήση της CPAP για >4 ώρες περίπου κάθε νύκτα (μέσος όρος περίπου 6,6 ώρες/νύκτα) η μείωση των επιπέδων της HbA1c εμφάνισε ισχυρή συσχέτιση με τη χρήση της CPAP. Σε μελέτη παρατήρησης, με διάρκεια παρακολούθησης τα 2,7 έτη, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή υπνική άπνοια, η συστηματική χρήση της CPAP συσχετίστηκε με μια σημαντική μείωση της εμφάνισης ΣΔ2, ακόμη και μετά από στάθμιση ως προς την παρατηρούμενη απώλεια βάρους.<sup>47</sup>

Είκοσι μία μελέτες συνολικά εξέτασαν τα αποτελέσματα της θεραπείας με CPAP στην καμπύλη ανοχής στη γλυκόζη και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη σε μη διαβητικούς ασθενείς με υπνική άπνοια (οι περισσότερες αφορούσαν σε

παχύσαρκους άνδρες). Η ευαισθησία στην ινσουλίνη εκτιμήθηκε με το δείκτη HOMA (homeostatic model assessment), τη μέθοδο του υπερινσουλιναιμικού ευγλυκαιμικού clamp και τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (glucose tolerance test, OGTT).<sup>57-77</sup> Εννέα μελέτες ανέφεραν θετικά ευρήματα,<sup>56-64</sup> ενώ από 12 μελέτες προέκυψαν αρνητικά ευρήματα.<sup>60-71</sup>

Οι Coughlin et al<sup>76</sup> δεν βρήκαν σημαντική διαφορά στην ευαισθησία στην ινσουλίνη (όπως εκτιμήθηκε από το δείκτη HOMA) μετά από θεραπεία με CPAP, διάρκειας 6 εβδομάδων σε 34 παχύσαρκους άνδρες (μέση τιμή ΔΜΣ: 36 kg/m<sup>2</sup>), παρά το γεγονός ότι παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην αρτηριακή πίεση.<sup>76</sup> Σε άλλη μελέτη,<sup>57</sup> που συμπεριέλαβε 61 άνδρες με ΔΜΣ 28 kg/m<sup>2</sup>, σημειώθηκε βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη – η οποία εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη – σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με CPAP για μία μόλις εβδομάδα, βελτίωση που παρέμεινε για 3 μήνες στα άτομα που ήταν υπέρβαρα.

Οι Harsch et al,<sup>65</sup> με τη χρήση του υπερινσουλιναιμικού ευγλυκαιμικού clamp σε 40 ασθενείς με υπνική άπνοια, βρήκαν ότι διάρκεια θεραπείας με CPAP μόλις 2 ημερών βελτίωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η παρατηρούμενη βελτίωση διατηρήθηκε για 3 μήνες στα άτομα με ΔΜΣ <30 kg/m<sup>2</sup>. Η ίδια ομάδα ερευνητών, σε άλλη μελέτη, αναφέρει επίσης θετική επίδραση της θεραπείας με CPAP στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και στην ανοχή στη γλυκόζη σε μικρό αριθμό ασθενών και διάρκεια παρακολούθησης τα 2,9 έτη.<sup>61</sup> Αντίθετα, μια πρόσφατη μελέτη<sup>69</sup> με τη χρήση του υπερινσουλιναιμικού ευγλυκαιμικού clamp και της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη σε 16 παχύσαρκους άνδρες δεν έδειξε κάποια αλλαγή στην ευαισθησία στην ινσουλίνη ή στην ανοχή στη γλυκόζη μετά από θεραπεία με CPAP για 2 μήνες.

### 3.2. Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί

Μέχρι σήμερα έχουν προταθεί αρκετοί παθογενετικοί μηχανισμοί για την ερμηνεία της επίδρασης της υπνικής άπνοιας στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Φαίνεται ότι η διαλείπουσα υποξαιμία και η διακοπή του ύπνου επιδρά στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και αυξάνει τα κυκλοφορούντα επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών, μεταβάλλοντας κατ' αυτόν τον τρόπο το μεταβολισμό της γλυκόζης.

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με υπνική άπνοια παρουσιάζουν αυξημένη λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Κάθε επεισόδιο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας συνοδεύεται από παροδικές περιόδους διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, οι

οποίες υποχωρούν μετά το τέλος του επεισοδίου. Η υποξαιμία αποτελεί ένα σημαντικό ερέθισμα για τη μεταβολή της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, καθώς υψηλότερα επίπεδα αποκορεσμού προκαλούν μεγαλύτερη αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.<sup>78</sup> Ωστόσο, άλλοι παράγοντες, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται η υπερκαπνία και οι υποτροπιάζουσες αφυπνίσεις, είναι ικανοί επίσης να αυξήσουν τη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος.<sup>79,80</sup> Η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μπορεί να επηρεάσει την ομοιόσταση της γλυκόζης, αυξάνοντας τη διάσπαση του γλυκογόνου και επάγοντας τη γλυκονεογένεση.

Η υπνική άπνοια ενδέχεται να προκαλεί μεταβολική δυσλειτουργία μέσω επιδράσεων στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Πειραματική εφαρμογή μερικής ή πλήρους στέρησης ύπνου έδειξε αύξηση στα επίπεδα κορτιζόλης πλάσματος κατά 37% και 45%, αντίστοιχα.<sup>81</sup> Ως αποτέλεσμα, η αύξηση της κορτιζόλης κατά τις βραδινές ώρες μπορεί να έχει αξιοσημείωτες επιδράσεις στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο πλάσμα και στο ρυθμό απέκκρισης της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Παρά το γεγονός ότι το φαινόμενο της έλλειψης ύπνου είναι διαφορετικό από την άπνοια που σχετίζεται με τη διακοπή του ύπνου, η δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην υπνική άπνοια μπορεί επίσης να αυξήσει την απελευθέρωση της κορτικοτροπίνης και τη σύνθεση της κορτιζόλης. Μια κλινική μελέτη κατέγραψε αύξηση στα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα ασθενών με υπνική άπνοια.<sup>82</sup> Αν και τέτοια ευρήματα υποστηρίζονται από την υπερδραστηριότητα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, στο πλαίσιο της υπνικής άπνοιας, μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της θεραπείας με CPAP στα επίπεδα κορτιζόλης πλάσματος έδειξαν διαφορετικά αποτελέσματα.<sup>83,84</sup>

Η μείωση της ηπατικής παραγωγής του αυξητικού παράγοντα της ινσουλίνης 1 (insulin growth factor 1, IGF-1) ίσως αποτελεί ακόμη έναν άλλο παράγοντα, ο οποίος ερμηνεύει τη βλαπτική επίδραση της υπνικής άπνοιας στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Δεδομένα από μια προοπτική μελέτη παρατήρησης από το Ηνωμένο Βασίλειο έδειξαν ότι τα χαμηλά επίπεδα του κυκλοφορούντος IGF-1 σχετίζονται με μικρό κίνδυνο εμφάνισης διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη ή ΣΔ2, ακόμη και μετά από συνεκτίμηση και άλλων παραγόντων κινδύνου σε άτομα μέσης ηλικίας.<sup>85</sup>

Η υποξία που σχετίζεται με την υπνική άπνοια πιθανόν να τροποποιεί το μεταβολισμό της γλυκόζης, επάγοντας την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-6 και ο TNF-α. Δύο κλινικές μελέτες έδειξαν ότι τα

επίπεδα των IL-6 και TNF-α στο πλάσμα είναι υψηλότερα σε ασθενείς με υπνική άπνοια σε σύγκριση με αυτά φυσιολογικών ατόμων.<sup>4</sup> Είναι γνωστό ότι ο TNF-α συμβάλλει στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και μεταβολικού συνδρόμου.<sup>86</sup> *In vitro*<sup>87</sup> και *in vivo*<sup>88</sup> μελέτες έδειξαν ότι ο TNF-α μπορεί να προκαλέσει βλάβη στη διαμεσολαβούμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη και αποθήκευση της γλυκόζης από τα κύτταρα. *In vivo* δεδομένα δείχνουν επίσης ότι η αναστολή του TNF-α μπορεί να βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη.<sup>89</sup> Εκτός του TNF-α, μια άλλη κυτταροκίνη, η IL-6, εμπλέκεται στην παθογένεια της αντίστασης στην ινσουλίνη και του ΣΔ2. Υψηλά επίπεδα της IL-6 ανευρίσκονται σε ασθενείς με ΣΔ2 και συσχετίζονται με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη.<sup>90-92</sup>

Την τελευταία δεκαετία, οι γνώσεις μας σχετικά με τη βιολογία των λιποκυττάρων έχουν αλλάξει σημαντικά. Το λιποκύτταρο δέχεται μηνύματα από διαφορετικές πηγές, όπως το αυτόνομο νευρικό σύστημα και ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Ακόμη, το λιποκύτταρο παράγει αρκετές κυτταροκίνες, όπως η λεπτίνη, ο TNF-α, η IL-6, η λιπονεκτίνη και η ρεζιστίνη. Η λεπτίνη είναι μια κυτταροκίνη, η οποία προέρχεται από τα λιποκύτταρα και ρυθμίζει τον κορεσμό και την πρόσληψη τροφής μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Η λεπτίνη, εκτός από τις κεντρικές δράσεις της στον υποθάλαμο, διαθέτει ευρύ φάσμα περιφερικών δράσεων οι οποίες ρυθμίζουν την ομοιόσταση της γλυκόζης.<sup>92</sup> *In vitro* δεδομένα υποδεικνύουν ότι η λεπτίνη ρυθμίζει τη μεταγραφή των γονιδίων της ινσουλίνης και την έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος.<sup>93,94</sup> Επίσης, η λεπτίνη βελτιώνει την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη ασκώντας τη δράση της τόσο κεντρικά μέσω του συστήματος μελανοκορτίνης στον εγκέφαλο όσο και περιφερικά μέσω των σηματοδοτικών μονοπατιών της ινσουλίνης.<sup>95,96</sup>

Στην κλινική πράξη, ωστόσο, ο ρόλος της λεπτίνης είναι αρκετά πολύπλοκος, καθώς μεγάλος αριθμός παχύσαρκων ανθρώπων παρουσιάζει αυξημένα επίπεδα λεπτίνης. Αυτό έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη και της αντίστασης στη λεπτίνη στα παχύσαρκα άτομα.<sup>92</sup> Παρ' όλο που η λεπτίνη

πλάσματος καθορίζεται κυρίως από το βαθμό της παχυσαρκίας, υπάρχουν πρόσφατες ενδείξεις ότι τα επίπεδά της μπορούν να αυξηθούν ως απάντηση στην υποξία. Φυσιολογικά άτομα, τα οποία εκτίθενται σε υποξία λόγω υψομέτρου, παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα.<sup>97</sup> Ποντίκια C57BL/6J, τα οποία εκτέθηκαν σε διαλείπουσα υποξία, επίσης εμφάνισαν αύξηση της έκφρασης του γονιδίου της λεπτίνης και αύξηση των επιπέδων της στο πλάσμα.<sup>98</sup> Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς με υπνική άπνοια εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης, τα οποία μειώνονται με τη θεραπεία με CPAP.<sup>71,99</sup>

Εκτός από τη λεπτίνη, και άλλες ορμόνες οι οποίες παράγονται από το λιπώδη ιστό πιθανόν να επηρεάζουν την αντίσταση στην ινσουλίνη σε ασθενείς με υπνική άπνοια. Φαίνεται ότι τα επίπεδα της λιπονεκτίνης στο πλάσμα παρουσιάζουν αντίστροφη σχέση με την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>100</sup> Ο ρόλος της λιπονεκτίνης στις μεταβολικές διεργασίες της υπνικής άπνοιας παραμένει υπό διερεύνηση, με ορισμένους ερευνητές να περιγράφουν μείωση, ενώ άλλοι να αναφέρουν αύξηση της εν λόγω ορμόνης.<sup>101,102</sup> Τέλος, ο ρόλος της ρεζιστίνης, μιας λιπονεκτίνης που προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη, δεν έχει μελετηθεί επαρκώς στην υπνική άπνοια.<sup>103</sup>

#### 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Δεδομένα από διάφορες κλινικές μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει μια ανεξάρτητη σχέση μεταξύ υπνικής άπνοιας και διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης, καθώς και εμφάνιση ΣΔ2. Το παραπάνω θα πρέπει να ευαισθητοποιήσει τους κλινικούς ιατρούς ως προς την αναζήτηση συμπτωμάτων υπνικής άπνοιας σε άτομα με ΣΔ2, αλλά και, αντίστροφα, να γνωρίζουν τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 στα άτομα με υπνική άπνοια. Τέλος, υπάρχει αναμφισβήτη η ανάγκη για πρόσθετη βασική και κλινική έρευνα προκειμένου να διευκρινιστούν πλήρως οι μηχανισμοί που συνδέουν την παχυσαρκία, το ΣΔ2 και την υπνική άπνοια. Η κατανόηση των υποκείμενων παθογενετικών μηχανισμών ενδέχεται να έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις και να οδηγήσει σε νέες θεραπευτικές στρατηγικές.

## ABSTRACT

## Sleep apnea and type 2 diabetes mellitus

A.K. PAPAZAFIROPOULOU, I. PAPAGEORGIOU, D.F. SFADOU, S.I. PAPPAS

*Third Department of Internal Medicine and Diabetes Center, "Agios Panteleimon" General Hospital of Nikaia, Pireus, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2012, 29(6):670–678*

Type 2 diabetes mellitus (T2D) is a major public health concern, with high morbidity, mortality, and health-care costs. Studies have shown that subjects with T2D may also have obstructive sleep apnea (OSA). OSA is a risk factor for cardiovascular disease and mortality and it is associated with alterations in glucose metabolism which increase the risk of development of T2D. Studies in humans and animals have shown that the intermittent hypoxia and reduced sleep duration due to sleep fragmentation that characterize OSA have adverse effects on glucose metabolism. Both these conditions can induce a cascade of pathophysiological events, including autonomic activation, alterations in neuroendocrine function and release of potent proinflammatory mediators, such as tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6. The epidemiological and experimental evidence linking sleep apnea and T2D are reviewed and discussed here.

**Key words:** Diabetes mellitus, Insulin resistance, Sleep apnea

## Βιβλιογραφία

1. WILD S, ROGLIC G, GREEN A, SICREE R, KING H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004, 27:1047–1053
2. BIRKELAND KI, BERG JP. Type 2 diabetes – preventable, but how? *Eur J Endocrinol* 2001, 145:573–575
3. MOORADIAN AD. Diabetic complications of the central nervous system. *Endocr Rev* 1988, 9:346–356
4. VGONTZAS AN, PAPANICOLAOU DA, BIXLER EO, HOPPER K, LOTSIKAS A, LIN HM ET AL. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: Relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:1151–1158
5. MANDER BA, COLECCHIA E, SPIEGEL K, VAN CAUTER EY. Short sleep: A risk factor for insulin resistance and obesity. *Sleep* 2001, 24 (Abstract A74)
6. BONNET MH, ARAND DL. We are chronically sleep deprived. *Sleep* 1995, 18:908–911
7. SPIEGEL K, KNUTSON K, LEPROULT R, TASALI E, VAN CAUTER E. Sleep loss: A novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005, 99:2008–2019
8. VAN CAUTER E, POLONSKY KS, SCHEEN AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev* 1997, 18:716–738
9. TRENELL MI, MARSHALL NS, ROGERS NL. Sleep and metabolic control: Waking to a problem? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007, 34:1–9
10. RESNICK HE, REDLINE S, SHAHAR E, GILPIN A, NEWMAN A, WALTER R ET AL. Diabetes and sleep disturbances: Findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2003, 26:702–709
11. COLLOP NA, ADKINS D, PHILLIPS BA. Gender differences in sleep and sleep-disordered breathing. *Clin Chest Med* 2004, 25:257–268
12. QUINTANA-GALLEGO E, CARMONA-BERNAL C, CAPOTE F, SÁNCHEZ-ARMENGOL A, BOTEBOL-BENHAMOU G, POLO-PADILLO J ET AL. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: A clinical study of 1166 patients. *Respir Med* 2004, 98:984–989
13. YOUNG T, HUTTON R, FINN L, BADR S, PALTA M. The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms? *Arch Intern Med* 1996, 156:2445–2451
14. IBER C, ANCOLI-ISRAEL S, CHESSON A, QUAN SF. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specification*. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL, 2007
15. COLLOP NA, ANDERSON WM, BOEHLECKE B, CLAMAN D, GOLDBERG R, GOTTLIEB DJ ET AL. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2007, 3:737–747
16. KAKKAR RK, BERRY RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest* 2007, 132:1057–1072
17. WEAVER TE, GRUNSTEIN RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: The challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008, 5:173–178
18. WEAVER TE. Adherence to positive airway pressure therapy. *Curr Opin Pulm Med* 2006, 12:409–413
19. NEWMAN AB, FOSTER G, GIVELBER R, NIETO FJ, REDLINE S, YOUNG T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005, 165:2408–2413
20. SANDERS M. Sleep breathing disorders. In: Kryger M, Roth T, Dement WC (eds) *Principles and practice of sleep medicine*. WB Saunders Co, Philadelphia, 2005:969–1157
21. VGONTZAS AN, KALES A. Sleep and its disorders. *Annu Rev Med*

- 1999, 50:387–400
22. BIXLER EO, VGONTZAS AN, LIN HM, TEN HAVE T, REIN J, VELA-BUENO A ET AL. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: Effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163:608–613
  23. GUILLEMINAULT C, VAN DEN HOED J, MITLER MM. Clinical overview of the sleep apnea syndrome. In: Guilleminault C, Dement WC (eds) *Sleep apnea syndromes*. Alan R. Liss, Inc, New York, 1978:1–12
  24. STROHL KP, REDLINE S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154:279–289
  25. LUGARESI E, CIRIGNOTTA F, GERALDI R, MONTAGNA P. Snoring and sleep apnea: Natural history of heavy snores disease. In: Guilleminault C, Partinen M (eds) *Obstructive sleep apnea syndrome*. Raven Press, New York, 1990:25–36
  26. LAVIE P. Sleep apnea in the presumably healthy working population – revisited. *Sleep* 2002, 25:380–387
  27. VGONTZAS AN, LEGRO RS, BIXLER EO, GRAYEV A, KALES A, CHROUSOS GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: Role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:517–520
  28. LOPES LA, LINS Cde M, ADEODATO VG, QUENTAL DP, DE BRUIN PF, MONTENEGRO RM Jr ET AL. Restless legs syndrome and quality of sleep in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28:2633–2636
  29. VGONTZAS AN, TAN TL, BIXLER EO, MARTIN LF, SHUBERT D, KALES A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med* 1994, 154:1705–1711
  30. VGONTZAS AN, BIXLER EO, CHROUSOS GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: The importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 2003, 254:32–44
  31. AYAS NT, WHITE DP, AL-DELAIFY WK, MANSON JE, STAMPFER MJ, SPEIZER FE ET AL. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care* 2003, 26:380–384
  32. CHROUSOS GP, GOLD PW. A healthy body in a healthy mind – and vice versa – the damaging power of “uncontrollable” stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83:1842–1845
  33. PUNJABI NM, SORKIN JD, KATZEL LI, GOLDBERG AP, SCHWARTZ AR, SMITH PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165:677–682
  34. VGONTZAS AN, BIXLER EO, PAPANICOLAOU DA, CHROUSOS GP. Chronic systemic inflammation in overweight and obese adults. *JAMA* 2000, 283:2235
  35. BROOKS B, CISTULLI PA, BORKMAN M, ROSS G, MCGHEE S, GRUNSTEIN RR ET AL. Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: Effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79:1681–1685
  36. AMIN RS, CARROLL JL, JEFFRIES JL, GRONE C, BEAN JA, CHINI B ET AL. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 169:950–956
  37. MARCUS CL, GREENE MG, CARROLL JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157:1098–1103
  38. SHAMSUZZAMAN AS, GERSH BJ, SOMERS VK. Obstructive sleep apnea: Implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003, 290:1906–1914
  39. ELMASRY A, LINDBERG E, BERNE C, JANSON C, GISLASON T, AWAD TAGELDIN M ET AL. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: A population-based study. *J Intern Med* 2001, 249:153–161
  40. WEST SD, NICOLL DJ, STRADLING JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006, 61:945–950
  41. KATSUMATA K, OKADA T, MIYAO M, KATSUMATA Y. High incidence of sleep apnea syndrome in a male diabetic population. *Diabetes Res Clin Pract* 1991, 13:45–51
  42. EINHORN D, STEWART DA, ERMAN MK, GORDON N, PHILIS-TSIMIKAS A, CASAL E. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007, 13:355–362
  43. ARONSOHN RS, WHITMORE H, VAN CAUTER E, TASALI E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181:507–513
  44. FOSTER GD, SANDERS MH, MILLMAN R, ZAMMIT G, BORRADAILE KE, NEWMAN AB ET AL. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32:1017–1019
  45. MARSHALL NS, WONG KK, PHILLIPS CL, LIU PY, KNUIMAN MW, GRUNSTEIN RR. Is sleep apnea an independent risk factor for prevalent and incident diabetes in the Busseton Health Study? *J Clin Sleep Med* 2009, 5:15–20
  46. RONKSLEY PE, HEMMELGARN BR, HEITMAN SJ, HANLY PJ, FARIS PD, QUAN H ET AL. Obstructive sleep apnoea is associated with diabetes in sleepy subjects. *Thorax* 2009, 64:834–839
  47. BOTROS N, CONCATO J, MOHSEIN V, SELIM B, DOCTOR K, YAGGI HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med* 2009, 122:1122–1127
  48. SEICEAN S, KIRCHNER HL, GOTTLIEB DJ, PUNJABI NM, RESNICK H, SANDERS M ET AL. Sleep-disordered breathing and impaired glucose metabolism in normal-weight and overweight/obese individuals: The Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2008, 31:1001–1006
  49. REICHMUTH KJ, AUSTIN D, SKATRUD JB, YOUNG T. Association of sleep apnea and type II diabetes: A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172:1590–1595
  50. TAMURA A, KAWANO Y, WATANABE T, KADOTA J. Relationship between the severity of obstructive sleep apnea and impaired glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Med* 2008, 102:1412–1416
  51. MAHMOOD K, AKHTER N, ELDEIRAWI K, ONALE E, CHRISTMAN JW, CARLEY DW ET AL. Prevalence of type 2 diabetes in patients with obstructive sleep apnea in a multi-ethnic sample. *J Clin Sleep Med* 2009, 5:215–221
  52. WEST SD, NICOLL DJ, WALLACE TM, MATTHEWS DR, STRADLING JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007, 62:969–974
  53. DAWSON A, ABEL SL, LOVING RT, DAILEY G, SHADAN FF, CRONIN JW ET AL. CPAP therapy of obstructive sleep apnea in type 2 diabetics improves glycemic control during sleep. *J Clin Sleep Med* 2008, 4:538–542
  54. BABU AR, HERDEGEN J, FOGELFELD L, SHOTT S, MAZZONE T. Type 2

- diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005, 165:447–452
55. PALLAYOVA M, DONIC V, TOMORI Z. Beneficial effects of severe sleep apnea therapy on nocturnal glucose control in persons with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2008, 81:e8–e11
  56. HARSCH IA, SCHAHIN SP, BRÜCKNER K, RADESPIEL-TRÖGER M, FUCHS FS, HAHN EG ET AL. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration* 2004, 71:252–259
  57. LAM JC, LAM B, YAO TJ, LAI AY, OOI CG, TAM S ET AL. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2010, 35:138–145
  58. STEIROPOULOS P, PAPANAS N, NENA E, TSARA V, FITILI C, TZOUVELEKIS A ET AL. Markers of glycemic control and insulin resistance in non-diabetic patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: Does adherence to CPAP treatment improve glycemic control? *Sleep Med* 2009, 10:887–891
  59. HENLEY DE, BUCHANAN F, GIBSON R, DOUTHWAITE JA, WOOD SA, WOLTERS-DORF WW ET AL. Plasma apelin levels in obstructive sleep apnea and the effect of continuous positive airway pressure therapy. *J Endocrinol* 2009, 203:181–188
  60. CUHADAROĞLU C, UTKUSAVAŞ A, OZTÜRK L, SALMAN S, ECE T. Effects of nasal CPAP treatment on insulin resistance, lipid profile, and plasma leptin in sleep apnea. *Lung* 2009, 187:75–81
  61. SCHAHIN SP, NECHANITZKY T, DITTEL C, FUCHS FS, HAHN EG, KONTUREK PC ET AL. Long-term improvement of insulin sensitivity during CPAP therapy in the obstructive sleep apnoea syndrome. *Med Sci Monit* 2008, 14:CR117–CR121
  62. DORKOVA Z, PETRASOVA D, MOLCANYIOVA A, POPOVNAKOVA M, TKACOVA R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest* 2008, 134:686–692
  63. BARCELÓ A, BARBÉ F, DE LA PEÑA M, MARTINEZ P, SORÍIANO JB, PIÉROLA J ET AL. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2008, 63:946–950
  64. LINDBERG E, BERNE C, ELMASRY A, HEDNER J, JANSON C. CPAP treatment of a population-based sample – what are the benefits and the treatment compliance? *Sleep Med* 2006, 7:553–560
  65. HARSCH IA, SCHAHIN SP, RADESPIEL-TRÖGER M, WEINTZ O, JAHREISS H, FUCHS FS ET AL. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 169:156–162
  66. COOPER BG, WHITE JE, ASHWORTH LA, ALBERTI KG, GIBSON GJ. Hormonal and metabolic profiles in subjects with obstructive sleep apnea syndrome and the effects of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. *Sleep* 1995, 18:172–179
  67. SAINI J, KRIEGER J, BRANDENBERGER G, WITTERSHEIM G, SIMON C, FOLLENIUS M. Continuous positive airway pressure treatment. Effects on growth hormone, insulin and glucose profiles in obstructive sleep apnea patients. *Horm Metab Res* 1993, 25:375–381
  68. CZUPRYNIAK L, LOBA J, PAWLOWSKI M, NOWAK D, BIALASIEWICZ P. Treatment with continuous positive airway pressure may affect blood glucose levels in nondiabetic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2005, 28:601–603
  69. SMURRA M, PHILIP P, TAILLARD J, GUILLEMINAULT C, BIOULAC B, GIN H. CPAP treatment does not affect glucose-insulin metabolism in sleep apneic patients. *Sleep Med* 2001, 2:207–213
  70. IP MS, LAM B, CHAN LY, ZHENG L, TSANG KW, FUNG PC ET AL. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162:2166–2171
  71. SAARELAINEN S, LAHTELA J, KALLONEN E. Effect of nasal CPAP treatment on insulin sensitivity and plasma leptin. *J Sleep Res* 1997, 6:146–147
  72. STOOHS R, FACCHINI F, GUILLEMINAULT C. Insulin resistance and sleep-disordered breathing in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154:170–174
  73. MURRI M, ALCÁZAR-RAMÍREZ J, GARRIDO-SÁNCHEZ L, LINDE F, ALCAIDE J, CARDONA F ET AL. Oxidative stress and metabolic changes after continuous positive airway pressure treatment according to previous metabolic disorders in sleep apnea-hypopnea syndrome patients. *Transl Res* 2009, 154:111–121
  74. CARNEIRO G, TOGEIRO SM, RIBEIRO-FILHO FF, TRUKSINAS E, RIBEIRO AB, ZANELLA MT ET AL. Continuous positive airway pressure therapy improves hypoadiponectionemia in severe obese men with obstructive sleep apnea without changes in insulin resistance. *Metab Syndr Relat Disord* 2009, 7:537–542
  75. VGONTZAS AN, ZOUMAKIS E, BIXLER EO, LIN HM, COLLINS B, BASTA M ET AL. Selective effects of CPAP on sleep apnoea-associated manifestations. *Eur J Clin Invest* 2008, 38:585–595
  76. COUGHLIN SR, MAWDSLEY L, MUGARZA JA, WILDING JP, CALVERLEY PM. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J* 2007, 29:720–727
  77. TRENELL MI, WARD JA, YEE BJ, PHILLIPS CL, KEMP GJ, GRUNSTEIN RR ET AL. Influence of constant positive airway pressure therapy on lipid storage, muscle metabolism and insulin action in obese patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2007, 9:679–687
  78. SMITH ML, NIEDERMAIER ON, HARDY SM, DECKER MJ, STROHL KP. Role of hypoxemia in sleep apnea-induced sympathoexcitation. *J Auton Nerv Syst* 1996, 56:184–190
  79. SOMERS VK, DYKEN ME, CLARY MP, ABBOUD FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995, 96:1897–1904
  80. SOMERS VK, MARK AL, ZAVALA DC, ABBOUD FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989, 67:2101–2106
  81. LEPROULT R, COPINSCHI G, BUXTON O, VAN CAUTER E. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* 1997, 20:865–870
  82. BRATEL T, WENNLUND A, CARLSTRÖM K. Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea. Effects of continuous positive airway pressure treatment (CPAP). *Respir Med* 1999, 93:1–7
  83. GRUNSTEIN RR, HANDELSMAN DJ, LAWRENCE SJ, BLACKWELL C,



- CATERSON ID, SULLIVAN CE. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: Reversal by continuous positive airways pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, 68:352–358
84. GRUNSTEIN RR, STEWART DA, LLOYD H, AKINCI M, CHENG N, SULLIVAN CE. Acute withdrawal of nasal CPAP in obstructive sleep apnea does not cause a rise in stress hormones. *Sleep* 1996, 19:774–782
85. SANDHU MS, HEALD AH, GIBSON JM, CRUICKSHANK JK, DUNGER DB, WAREHAM NJ. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: A prospective observational study. *Lancet* 2002, 359:1740–1745
86. HOTAMISLIGIL GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999, 107:119–125
87. HALSER P, PEARSON SL, McCORMACK JG, YEAMAN SJ, TAYLOR R. Effects of tumor necrosis factor-alpha on insulin action in cultured human muscle cells. *Diabetes* 2001, 50:1102–1109
88. YOUND JM, RATTIGAN S, CLARK MG. Acute impairment of insulin-mediated capillary recruitment and glucose uptake in rat skeletal muscle *in vivo* by TNF-alpha. *Diabetes* 2000, 49:1904–1909
89. HAUNER H. The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes Metab Res Rev* 2002, 18(Suppl 2):S10–S15
90. PICKUP JC, CHUSNEY GD, THOMAS SM, BURT D. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci* 2000, 67:291–300
91. PRADHAN AD, MANSON JE, RIFAI N, BURING JE, RIDKER PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001, 286:327–334
92. CEDDIA RB, KOISTINEN HA, ZIERATH JR, SWEENEY G. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J* 2002, 16:1163–1176
93. SEUFERT J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes* 2004, 53(Suppl 1):S152–S158
94. SEUFERT J, KIEFFER TJ, HABENER JF. Leptin inhibits insulin gene transcription and reverses hyperinsulinemia in leptin-deficient ob/ob mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:674–679
95. OBICI S, FENG Z, TAN J, LIU L, KARKANIAS G, ROSSETTI L. Central melanocortin receptors regulate insulin action. *J Clin Invest* 2001, 108:1079–1085
96. BARZILAI N, WANG J, MASSILON D, VUGUIN P, HAWKINS M, ROSSETTI L. Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances insulin action. *J Clin Invest* 1997, 100:3105–3110
97. TSCHÖP M, STRASBURGER CJ, TÖPFER M, HAUTMANN H, RIEPL R, FISCHER R ET AL. Influence of hypobaric hypoxia on leptin levels in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, 24(Suppl 2):S151
98. POLOTSKY VY, LI J, PUNJABI NM, RUBIN AE, SMITH PL, SCHWARTZ AR ET AL. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *J Physiol* 2003, 552:253–264
99. SHIMIZU K, CHIN K, NAKAMURA T, MASUZAKI H, OGAWA Y, HOSOKAWA R ET AL. Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Thorax* 2002, 57:429–434
100. TRUJILLO ME, SCHERER PE. Adiponectin – journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005, 257:167–175
101. ZHANG XL, YIN KS, MAO H, WANG H, YANG Y. Serum adiponectin level in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2004, 117:1603–1606
102. WOLK R, SVATIKOVA A, NELSON CA, GAMI AS, GOVENDER K, WINNICKI M ET AL. Plasma levels of adiponectin, a novel adipocyte-derived hormone, in sleep apnea. *Obes Res* 2005, 13:186–190
103. HARSCH IA, KOEBNICK C, WALLASCHOFSKI H, SCHAHIN SP, HAHN EG, FICKER JH ET AL. Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome – the link to subclinical inflammation? *Med Sci Monit* 2004, 10:CR510–CR515

*Corresponding author:*

A. Papazafiropoulou, Third Department of Internal Medicine and Diabetes Center, “Agios Panteleimon” General Hospital of Nikaia, 3 D. Mantouvalou street, GR-184 54 Nikaia, Greece  
e-mail: pathan@ath.forthnet.gr