

## Σύνδρομο άπνοιας του ύπνου και σακχαρώδης διαβήτης

Α. Νικοπούλου

### Περίληψη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) τύπου 2 είναι μια χρόνια νόσος που παρουσιάζει ραγδαία αύξηση τα τελευταία χρόνια. Ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου είναι η παχυσαρκία. Το Σύνδρομο Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΥ) αποτελεί μια θεραπεύσιμη νοσολογική οντότητα με κύριο προδιαθεσικό παράγοντα την παχυσαρκία. Ένας ικανός αριθμός μελετών έχει δείξει ότι το ΣΑΥ σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη και τον ΣΔ τύπου 2, ανεξάρτητα από την ύπαρξη κοινών προδιαθεσικών παραγόντων. Επιπλέον φαίνεται ότι το ΣΑΥ και ο ΣΔ τύπου 2 έχουν αμφίδρομη σχέση μεταξύ τους και η παρουσία της μιας νοσολογικής οντότητας μπορεί να επηρεάσει την άλλη. Όμως, δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη αν υπάρχει σχέση αιτίου-αιτιατού μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων. Η απάντηση σ' αυτό το ερώτημα πιθανότατα θα δοθεί μελλοντικά, από προοπτικές μελέτες μεγάλης χρονικής διάρκειας, με μεγάλο αριθμό ατόμων και καλό σχεδιασμό.

### Εισαγωγή

Ο ύπνος δεν αποτελεί απλά μια διαδικασία αναζωογόνησης και αναπλήρωσης δυνάμεων. Είναι μια δυναμική διαδικασία, που παίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό. Ειδικότερα, ο ρόλος του ύπνου στον μεταβολισμό της γλυκόζης θεωρείται σπουδαίος, καθώς ένα πλήθος μελετών υποστηρίζει ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ ανεπαρκούς σε ποσότητα και ποιότητα ύπνου και σακχαρώδους διαβήτη<sup>1</sup>.

Κατά τη διάρκεια του ύπνου ελαττώνεται ο μυϊκός τόνος και αυξάνεται η αντίσταση στη ροή του αέρα στον ανώτερο αεραγωγό. Η μερική ή πλήρης απόφραξη του αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου, μπορεί να οδηγήσει σε άπνοιες ή υπόπνοιες.

### Ορισμοί

Άπνοια, ορίζεται η διακοπή της ροής του αέρα για περισσότερο από 10 sec, ενώ υπόπνοια είναι η κατά 30% ελάττωση της ροής του αέρα, η οποία συνοδεύεται από μείωση του κορεσμού του οξυγόνου κατά 4% ή μικροαφύπνιση<sup>2</sup>. Ο απνοιϊκός-υπόπνοιϊκός δείκτης (ΑΗΙ) ορίζεται ως ο αριθμός των απνοιών ή υποπνοιών στη διάρκεια μιας ώρας ύπνου. Όταν τα επεισόδια άπνοιας ή υπόπνοιας στη διάρκεια μιας ώρας ύπνου είναι περισσότερα από 5 σε μια ώρα ύπνου, τότε κάνουμε λόγο για ύπαρξη αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου.

Το σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΥ) χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια άπνοιών ή υποπνοιών κατά τη διάρκεια του ύπνου. Συγκεκριμένα, ο ΑΗΠ πρέπει να είναι ίσος ή μεγαλύτερος από 15 ή να είναι μεταξύ 5-10 με την προϋπόθεση ότι υπάρχουν συμπτώματα ή συννοσηρότητα.

### Συμπτωματολογία ΣΑΥ

Η συμπτωματολογία του ΣΑΥ υφίσταται τόσο κατά τη διάρκεια της ημέρας, όσο και κατά τη διάρκεια της νύχτας. Ειδικότερα, οι ασθενείς με ΣΑΥ αιτιώνται αδυναμία, καταβολή, ευερεθιστότητα, μειωμένη ικανότητα μνήμης και συγκέντρωσης, συμπτώματα κατάθλιψης, πρωινή κεφαλαλγία, υπνηλία, νυκτουρία, αφυπνίσεις και αύπνια κατά τη διάρκεια της νύχτας. Οι οικείοι των ασθενών αυτών αναφέρουν καθ' ἑξιν ροχαλητό, άπνοιες στον ύπνο και αλλαγή της προσωπικότητάς τους.

### Προδιαθεσικοί παράγοντες ΣΑΥ

Ο κυριότερος προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη του ΣΑΥ είναι η σπλαχνική παχυσαρκία. Επίσης, το ΣΑΥ είναι πιο συχνό στους άντρες, σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, σε άτομα με αυξημένη περιμέτρο τραχήλου ή άλλες ανατομικές ανωμαλίες του προσώπου και του στοματοφάρυγγα, σε άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό και σε άτομα με ενδοκρινικές διαταραχές. Το ΣΑΥ επιδεινώνεται με τη χρήση αλκοόλ και ηρεμιστικών φαρμάκων.

### Επιδημιολογία ΣΑΥ

Στον γενικό πληθυσμό, αποφρακτική άπνοια του ύπνου παρουσιάζει το 24% των αντρών και το 9% περίπου των γυναικών<sup>3</sup>. Σύνδρομο άπνοιας του ύπνου παρουσιάζει το 4% των αντρών και το 2% των γυναικών. Όταν όμως εξετάσουμε άτομα υψηλού κινδύνου όπως οι παχύσαρκοι, παρατηρούμε ότι ο επιπολασμός της αποφρακτικής άπνοιας είναι πολύ υψηλότερος<sup>4</sup>. Υψηλός επιπολασμός καταγράφεται και σε ειδικές ομάδες ασθενών όπως οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο, με χρόνια κολπική μαρμαρυγή<sup>5</sup>, οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου<sup>6</sup>, οι ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία αρτηριακή υπέρταση.

Ειδικότερα, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν πολύ συχνά αποφρακτική άπνοια του ύπνου, όπως καταγράφεται σε διάφορες μελέτες<sup>7-10</sup>. Ο υψηλότερος επιπολασμός παρατηρήθηκε

στη Sleep Ahead Study<sup>8</sup> από την ερευνητική ομάδα του Foster, όπου το 86,6% των παχύσαρκων διαβητικών ασθενών που μελετήθηκαν, εμφάνιζε άπνοια του ύπνου. Μάλιστα, σε ποσοστό μεγαλύτερο από 50% η άπνοια ήταν μέτριου και σοβαρού βαθμού.

### Ανεπαρκής ύπνος και ΣΔ

Ο ΣΔ τύπου 2 και το ΣΑΥ έχουν έναν κοινό παράγοντα κινδύνου, τη σπλαχνική παχυσαρκία. Ο επιπολασμός τόσο της παχυσαρκίας όσο και του ΣΔ αυξάνεται ραγδαία τα τελευταία χρόνια. Αυτή η ραγδαία αύξηση φαίνεται ότι οφείλεται σε περιβαλλοντολογικούς, κοινωνικοοικονομικούς, δημογραφικούς παράγοντες καθώς και στην αλλαγή του τρόπου ζωής<sup>1</sup>. Παράλληλα, στις σύγχρονες κοινωνίες οι άνθρωποι κοιμούνται λιγότερο και οι διαταραχές του ύπνου παρουσιάζουν αύξηση. Έχει καταγραφεί ότι το 29% των ενηλίκων στις ΗΠΑ κοιμάται λιγότερο από 7 ώρες κατά τη διάρκεια της νύχτας<sup>11</sup>. Επίσης, σε πρόσφατη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη<sup>12</sup> διαπιστώθηκε ότι η πλειονότητα των συμμετεχόντων παρουσίαζε κάποια διαταραχή του ύπνου (ανεπαρκής ύπνος, δυσκολία επίτευξης ύπνου, συχνή χρήση υπναγωγών φαρμάκων, άπνοια στον ύπνο, νυκτουρία, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών). Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι οι διαταραχές του ύπνου ήταν πολλαπλές και πολύ συχνότερες στους ασθενείς με ΣΔ, παρά την ύπαρξη κοινών παραγόντων κινδύνου με τους υπόλοιπους συμμετέχοντες.

Η πλειονότητα των ασθενών με ΣΔ παρουσιάζει ανεπαρκή σε διάρκεια και ποιότητα ύπνο<sup>7,13</sup>. Από την άλλη μεριά, ο μικρής διάρκειας και κακής ποιότητας ύπνος φαίνεται ότι επηρεάζει δυσμενώς τον μεταβολισμό της γλυκόζης και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ<sup>1</sup>.

Για να διαπιστωθεί η σχέση μεταξύ ανεπαρκούς ύπνου και διαταραχών μεταβολισμού της γλυκόζης, πραγματοποιήθηκαν πειραματικές μελέτες σε μικρό αριθμό υγιών εθελοντών. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η πλήρης στέρηση ύπνου αυξάνει τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος<sup>14</sup>, ενώ η μερική στέρηση ελαττώνει σε σημαντικό βαθμό την ανοχή στη γλυκόζη και αυξάνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος<sup>15</sup>. Οι δυσμενείς αυτές επιδράσεις στον μεταβολισμό ήταν αναστρέψιμες με την αναπλήρωση των χαμένων ωρών ύπνου. Οι παραπάνω μελέτες δέχτηκαν κριτική, διότι τόσο η πλήρης στέρηση του ύπνου, όσο και η τόσο σημαντική στέρηση (4 ώρες ύπνου το 24ωρο)

που προκάλεσαν δεν είναι δυνατό να συμβούν στην πραγματική ζωή<sup>1</sup>.

Έτσι, διενεργήθηκαν μεταγενέστερες μελέτες με συνθήκες οι οποίες ανταποκρίνονταν περισσότερο στην πραγματικότητα. Η Nedeltcheva και οι συνεργάτες της<sup>16</sup> προκάλεσαν μερική στέρηση ύπνου σε 11 υγιείς εθελοντές (5,5 ώρες ύπνου το 24ωρο για 14 ημέρες) και διαπίστωσαν ότι αυτός ο περιορισμός της χρονικής διάρκειας του ύπνου είχε ως αποτέλεσμα να ελαττωθεί η ανοχή στη γλυκόζη. Φαίνεται ότι η ελάττωση της χρονικής διάρκειας του ύπνου διαταράσσει τον μεταβολισμό της γλυκόζης, αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και κατά συνέπεια τον κίνδυνο για ανάπτυξη ΣΔ<sup>17</sup>.

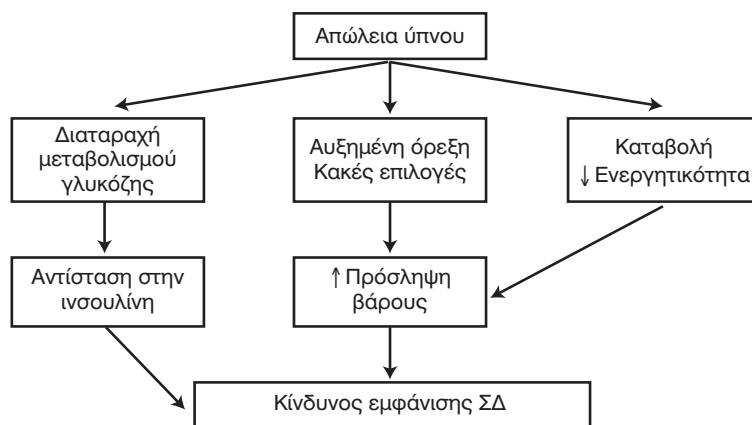
Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη ΣΔ φαίνεται να αυξάνει όταν επηρεάζεται και η ποιότητα του ύπνου. Στα πλαίσια ερευνητικής μελέτης<sup>18</sup> 9 υγιείς εθελοντές υποβλήθηκαν σε μείωση κατά 90% του ύπνου των βραδέων κυμάτων, υπό την επίδραση ακουστικών ερεθισμάτων διαφόρων εντάσεων και συχνοτήτων, χωρίς να επηρεαστεί η συνολική χρονική διάρκεια του ύπνου. Ο ύπνος των βραδέων κυμάτων θεωρείται ο πιο αναζωογονητικός και ελάττωσή του κατά 90% παρατηρείται στην αποφρακτική άπνοια του ύπνου που είναι μετρίου-σοβαρού βαθμού. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη μειώθηκε κατά 25%, χωρίς να υπάρχει αντισταθμιστική έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα, με αποτέλεσμα να μεταβληθεί η ανοχή στη γλυκόζη κατά 23%. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε και άλλη μελέτη<sup>19</sup> η οποία αφορούσε την επίδραση του κατακερματισμού του ύπνου σε όλα του τα στάδια στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι ο κατακερματισμός του ύπνου για 2 νύχτες είχε ως αποτέλε-

σμα να αυξηθεί η δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και να αυξηθούν τα πρωινά επίπεδα της κορτιζόλης στο αίμα.

Συνεπώς, ο κατακερματισμός του ύπνου, που είναι ένα επακόλουθο της άπνοιας του ύπνου, προκαλεί αλλαγές με κλινική σημασία στον μεταβολισμό της γλυκόζης ακόμη κι αν η χρονική διάρκεια του ύπνου είναι φυσιολογική.

Συνοψίζοντας, όταν διαταράσσεται η ποιότητα ή η χρονική διάρκεια του ύπνου, αλλάζει ο μεταβολισμός της γλυκόζης με αποτέλεσμα να αυξάνεται η αντίσταση στην ινσουλίνη. Επίσης, μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η στέρηση του ύπνου επηρεάζει τα επίπεδα των ορμονών της όρεξης<sup>20-22</sup>. Τα άτομα που κοιμούνται λιγότερο φαίνεται να έχουν αυξημένη όρεξη, περισσότερο χρόνο για φαγητό και συνήθως κάνουν φτωχότερες διατροφικές επιλογές (τροφές πλούσιες σε υδατάνθρακες), με αποτέλεσμα να αυξάνει το σωματικό τους βάρος. Επιπλέον, ο ανεπαρκής ύπνος προκαλεί ατονία, καταβολή, ελαττωμένη ενεργητικότητα και κατά συνέπεια ελαττωμένη σωματική δραστηριότητα. Η αυξημένη πρόσληψη τροφής σε συνδυασμό με την έλλειψη άσκησης οδηγούν σε αύξηση του σωματικού βάρους. Έτσι, αυξάνει ο κίνδυνος για ανάπτυξη ΣΔ τύπου 2 (Σχ. 1).

Εκτός όμως από τα πειραματικά δεδομένα, ένα πλήθος επιδημιολογικών μελετών υποστηρίζει ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ανεπαρκούς ύπνου και ΣΔ. Πράγματι, έχει βρεθεί ότι συγκριτικά με τα άτομα που κοιμούνται 7 έως 8 ώρες το 24ωρο, εκείνοι που κοιμούνται λιγότερο από 5 ώρες ή περισσότερο από 9 ώρες έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και ΣΔ τύπου 2<sup>23,24</sup>. Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι



Σχήμα 1. Συσχέτιση μεταξύ ανεπαρκούς ύπνου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

η συσχέτιση παρέμενε στατιστικώς σημαντική ακόμη και μετά τον συνυπολογισμό άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως η ηλικία, το σωματικό βάρος, η ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα, το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, η χρήση αλκοόλης, η κατάθλιψη κ.ά.<sup>25</sup>.

Πρόσφατη μετανάλυση<sup>26</sup> που περιέλαβε 10 προοπτικές μελέτες απ' όλο τον κόσμο με συνολικά πάνω από 100.000 συμμετέχοντες από όλες τις φυλές και μέση χρονική διάρκεια παρακολούθησης τα 9,5 έτη έδειξε ότι ο ανεπαρκής, τόσο σε χρονική διάρκεια όσο και σε ποιότητα, ύπνος αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ. Αυτός ο κίνδυνος αυξανόταν, όσο αυξανόταν η χρονική διάρκεια της κάθε μελέτης. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι διαταραχές του ύπνου είτε αφορούν την ποιότητα, είτε αφορούν την ποσότητα μπορεί να θεωρηθούν ως τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ τύπου 2.

### Σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο και σακχαρώδης διαβήτης

Τα μέχρι τώρα δεδομένα συνηγορούν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ανεπαρκούς ύπνου και ΣΔ τύπου 2. Είναι όμως ενδιαφέρον να αναφερθεί ποια είναι η σχέση του ΣΔ με το σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο. Οι ασθενείς με ΣΔ πάσχουν πολύ συχνά από αποφρακτική άπνοια του ύπνου, όπως καταγράφεται σε διάφορες μελέτες<sup>7-10</sup>. Μάλιστα τα ποσοστά επιπολασμού που αναφέρονται είναι πολύ υψηλά, σημαντικά υψηλότερα από αυτά που συναντούμε στην καθ' ημέρα πράξη. Πιθανότατα λοιπόν, ένας μεγάλος αριθμός ασθενών με ΣΔ να πάσχει από αδιάγνωστο ΣΑΥ. Έτσι, οι κλινικοί ιατροί που παρακολουθούν ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, πρέπει να έχουν υψηλό δείκτη κλινικής υποψίας για τυχόν ύπαρξη ΣΑΥ, ακόμη και επί απουσίας συμπτωμάτων, ιδιαίτερα στα άτομα με αυξημένη περιμέτρο μέσης και υψηλό BMI<sup>8</sup>.

Είναι πιθανό ότι ο ΣΔ αυξάνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη ΣΑΥ κυρίως μέσω δύο μηχανισμών και συγκεκριμένα μέσω φλεγμονής και μέσω της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ). Ο ΣΔ σχετίζεται με αυξημένη φλεγμονή<sup>27-29</sup>. Ο λιπώδης ιστός των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 είναι διηθημένος από μονοκύτταρα και βρίσκεται σε κατάσταση χρόνιας φλεγμονής. Τόσο τα λιπώδη κύτταρα όσο και τα μακροφάγα εκκρίνουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως TNF-α, IL-6, PAI-1 κ.ά. οι οποίες προάγουν την αθηρογένεση και την αντί-

σταση στην ινσουλίνη<sup>30</sup>. Η φλεγμονή οδηγεί σε αύξηση του πάχους του βλεννογόνου των ανώτερων αεροφόρων οδών, με αποτέλεσμα να αυξάνει η τάση για απόφραξη.

Αναφορικά με τη δυσλειτουργία του ΑΝΣ έχει βρεθεί ότι οι διαβητικοί με νευροπάθεια του ΑΝΣ παρουσιάζουν συχνότερα άπνοια του ύπνου συγκριτικά με τους υπόλοιπους διαβητικούς ασθενείς<sup>31</sup>. Οι διατείνοντες τον φάρυγγα μύες νευρώνονται και από το πνευμονογαστρικό. Η δυσλειτουργία του πνευμονογαστρικού στα πλαίσια της νευροπάθειας του ΑΝΣ συνεπάγεται μειονεκτική λειτουργικότητα των μυών αυτών, με αποτέλεσμα να αυξάνει η τάση για απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού<sup>32</sup>.

Επιπλέον, η διαβητική νευροπάθεια σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία των προμηκικών χημειο-ποδοχέων στο CO<sub>2</sub>, ενώ η ευαισθησία των περιφερικών χημειοποδοχέων ελαττώνεται<sup>31</sup>. Έτσι αυξάνει ο κίνδυνος για επεισόδια άπνοιών στον ύπνο.

Το ΣΑΥ είναι πολύ συχνό στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Από την άλλη μεριά φαίνεται να ισχύει και το αντίστροφο, δηλαδή ο ΣΔ παρατηρείται συχνά στους ασθενείς με ΣΑΥ. Ο επιπολασμός του ΣΔ στους ασθενείς με ΣΑΥ υπολογίζεται στο 15-30%, ανάλογα με τον πληθυσμό της μελέτης, τον ορισμό της σοβαρότητας του ΣΑΥ και τη μέθοδο διάγνωσης του ΣΔ<sup>33-37</sup>. Επιπλέον αναφέρεται ότι όσο αυξάνει το στάδιο του ΣΑΥ, αυξάνει η αντίσταση στην ινσουλίνη και η διαταραχή ανοχής της γλυκόζης, δηλαδή αυξάνει ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔ<sup>36-39</sup>.

Δύο μεγάλης χρονικής διάρκειας προοπτικές μελέτες<sup>40, 41</sup> που χρησιμοποίησαν το καθ' ἑξιν ροχαλιτό ως δείκτη της αποφρακτικής άπνοιας, έδειξαν ότι το καθ' ἑξιν ροχαλιτό αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ. Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη ΣΔ αυξάνει ακόμη περισσότερο όταν συνυπάρχει παχυσαρκία.

Στη βιβλιογραφία υπάρχει ένα πλήθος μελετών που εξετάζει την επίπτωση του ΣΔ στους ασθενείς με ΣΑΥ. Στη Wisconsin Sleep Cohort<sup>36</sup> διαπιστώθηκε ότι ο ΣΔ είναι πιο συχνός στους ασθενείς με ΣΑΥ ανεξαρτήτως λοιπών παραγόντων. Στην προοπτική όμως φάση της μελέτης δεν αποδείχθηκε η σχέση αιτίου-αιτιατού μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων. Δεν αποδείχθηκε δηλαδή ότι το ΣΑΥ αποτελεί αίτιο εμφάνισης ΣΔ.

Στην Busselton Health Study<sup>42</sup> βρέθηκε σημαντική ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ ΣΑΥ και κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ. Στη μελέτη από την ερευνητική ομάδα του Botros<sup>43</sup> υποστηρίχθηκε ότι το σύν-

δρομο άπνοιας αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ ανεξάρτητα από τους λοιπούς παράγοντες κινδύνου. Η συσχέτιση αυτή διαπιστώθηκε και σε μια άλλη προοπτική μελέτη από την Ιαπωνία<sup>44</sup>, ενώ η Celen και οι συνεργάτες της<sup>45</sup> υποστήριξαν ότι αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ φαίνεται ότι έχουν μόνο οι γυναίκες με ΣΑΥ. Τέλος, πολύ πρόσφατη μελέτη<sup>46</sup> καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι διαταραχές του ύπνου σχετίζονται ανεξαρτήτως λοιπών παραγόντων με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και κατά συνέπεια με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ. Η πλειονότητα των παραπάνω μελετών περιλαμβάνεται σε μια μετανάλυση<sup>47</sup> η οποία καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η μέτρια-σοβαρή αποφρακτική άπνοια του ύπνου αυξάνει τον κίνδυνο για την ανάπτυξη ΣΔ και μάλιστα ο κίνδυνος αυτός είναι ακόμη μεγαλύτερος, όσο πιο σοβαρή είναι η αποφρακτική άπνοια. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι το ΣΑΥ πιθανότατα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ.

Οι ασθενείς με άπνοια του ύπνου πάσχουν συχνά από ΣΔ τύπου 2. Επιπλέον, όσο σοβαρότερη είναι η άπνοια του ύπνου σε έναν ασθενή με ΣΔ, τόσο χειρότερος είναι ο έλεγχος της γλυκόζης, όπως εκφράζεται από τις υψηλότερες τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA<sub>1c</sub>)<sup>7</sup>. Επομένως, σε έναν ασθενή με ΣΔ η αποφρακτική άπνοια που δεν θεραπεύεται, φαίνεται να δρα αρνητικά στη ρύθμιση της γλυκόζης, με αποτέλεσμα να χρειάζεται πιο εντατική θεραπεία ο ΣΔ.

Συμπερασματικά, από τα μέχρι τώρα δεδομένα φαίνεται ότι ο ΣΔ είναι πιο συχνός στους ασθενείς με ΣΑΥ συγκριτικά με τα φυσιολογικά άτομα και το γεγονός αυτό είναι ανεξάρτητο από την ηλικία, το φύλο και τον BMI.

### **Σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο και αντίσταση στην ινσουλίνη**

Πριν αναπτυχθεί ο ΣΔ τύπου 2, υπάρχουν οι ονομαζόμενες προδιαβητικές καταστάσεις, η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας και η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη. Η εξέλιξη από τα αρχικά στάδια του διαταραγμένου μεταβολισμού της γλυκόζης μέχρι την εκδήλωση του ΣΔ μπορεί να διαρκέσει αρκετά χρόνια. Υπολογίζεται ότι το 70% περίπου των ατόμων με προδιαβήτη θα αναπτύξει τελικά ΣΔ τύπου 2<sup>48</sup>. Το κύριο χαρακτηριστικό του προδιαβήτη είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται ότι σχετίζεται με το

ΣΑΥ. Έχει βρεθεί ότι τα άτομα με μέτρια-σοβαρή αποφρακτική άπνοια παρουσιάζουν μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως εκτιμάται από το μοντέλο ομοιόστασης HOMA<sup>49</sup>.

Επίσης, η Sleep Heart Health Study<sup>50</sup> καταλήγει ότι η άπνοια του ύπνου σχετίζεται σημαντικά με τη διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, τη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και τον ΣΔ. Η συσχέτιση αυτή φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητη από λοιπούς παράγοντες κινδύνου, ακόμη και από την παχυσαρκία.

Επιπλέον, όσο αυξάνει η βαρύτητα του ΣΑΥ, τόσο ελαττώνεται η ευαισθησία στην ινσουλίνη<sup>51</sup>. Συγκριτικά με τα υγιή άτομα οι ασθενείς με ήπιο, μέτριο ή σοβαρό ΣΑΥ εμφάνισαν 26,7%, 36,5% και 43,7% ελάττωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, αντίστοιχα. Η δε ελάττωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη δεν συνοδεύτηκε από ανάλογη αύξηση της έκκρισής της, γεγονός που υποδηλώνει δυσλειτουργία των β-κυττάρων.

Πρόσφατη μελέτη<sup>52</sup> καταλήγει στο συμπέρασμα ότι σε μη διαβητικά άτομα με αποφρακτική άπνοια του ύπνου, όσο πιο προχωρημένο είναι το στάδιο της νόσου, τόσο αυξάνει η διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, όπως εκφράζεται από τις υψηλότερες τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA<sub>1c</sub>). Δηλαδή, οι ασθενείς με σοβαρότερη αποφρακτική άπνοια του ύπνου είχαν υψηλότερες τιμές HbA<sub>1c</sub>, συνεπώς και υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ.

Πριν από λίγους μήνες δημοσιεύτηκε στο *Diabetes Care* μια ενδιαφέρουσα μελέτη<sup>53</sup> από την ερευνητική ομάδα της Pamidi, στην οποία συμμετείχαν 52 άντρες ηλικίας 18-30 ετών με φυσιολογικό σωματικό βάρος. Τα άτομα αυτά υποβλήθηκαν σε πολυ-υπνογραφία και το επόμενο πρωί σε δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης. Και βρέθηκε ότι παρόλο που τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος ήταν παρόμοια, τόσο στα άτομα με ΣΑΥ, όσο και στα φυσιολογικά άτομα, οι ασθενείς με ΣΑΥ παρουσίαζαν κατά 27% ελαττωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και κατά 37% αυξημένη έκκριση ινσουλίνης. Η μελέτη αυτή δείχνει ότι σε νέα άτομα χωρίς παχυσαρκία ή άλλους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου, η παρουσία του ΣΑΥ σχετίζεται με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και αντανakλαστική υπερινσουλιναϊμία προκειμένου να διατηρηθούν φυσιολογικά τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος. Με βάση τα παραπάνω ευρήματα είναι πιθανό ότι το ΣΑΥ εμπλέκεται στα αρχικά στάδια της φυσικής ιστορίας του ΣΔ, ακόμη κι αν

απουσιάζει η παχυσαρκία. Οι συγγραφείς τονίζουν ότι το ΣΑΥ θα πρέπει να αναγνωρίζεται και να θεραπεύεται εγκαίρως πριν επηρεάσει αρνητικά τον μεταβολισμό της γλυκόζης.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου και αντίστασης στην ινσουλίνη ανεξάρτητα από την ύπαρξη κοινών παραγόντων κινδύνου. Δεν πρέπει όμως να ξεχνάμε ότι η κεντρική παχυσαρκία αποτελεί κοινό παράγοντα κινδύνου αυτών των δύο καταστάσεων. Προκειμένου να διευκρινιστεί ο παθογενετικός ρόλος του ΣΑΥ στην ανάπτυξη προδιαβητικών καταστάσεων, χρειάζεται να πραγματοποιηθούν περισσότερες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, με μεγάλη χρονική διάρκεια και καλό σχεδιασμό.

### **Επίδραση της θεραπείας με CPAP στον μεταβολισμό της γλυκόζης**

Η τριμηνιαία θεραπεία με CPAP σε 25 παχύσαρκους διαβητικούς με αποφρακτική άπνοια του ύπνου οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA<sub>1c</sub>)<sup>54</sup>. Επίσης, σε 40 μη διαβητικούς ασθενείς με ΣΑΥ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με CPAP διαπιστώθηκε ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη βελτιώθηκε στατιστικώς σημαντικά, ήδη από τις 2 πρώτες ημέρες θεραπείας, και η βελτίωση αυτή διατηρήθηκε καθ' όλη την τριμηνιαία διάρκεια της θεραπείας<sup>55</sup>. Η αντίσταση στην ινσουλίνη εκτιμήθηκε με το υπερινσουλιναϊμικό ευγλυκαιμικό clamp. Η βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με BMI ≤ 30. Το γεγονός ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν μικρότερο όφελος από τη θεραπεία με CPAP, ίσως να αντανάκλα ότι στους παχύσαρκους η ευαισθησία στην ινσουλίνη επηρεάζεται κυρίως από την παχυσαρκία και σε μικρότερο βαθμό από το ΣΑΥ.

Στη βιβλιογραφία ένα πλήθος μελετών υποστηρίζει ότι ο μεταβολισμός της γλυκόζης βελτιώνεται με τη χρήση της CPAP. Υπάρχει όμως και ένας σημαντικός αριθμός μελετών που υποστηρίζει το αντίθετο. Μεταξύ 9 τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών<sup>56-64</sup> που εξετάζουν την επίδραση της CPAP στον έλεγχο της γλυκόζης, οι τρεις<sup>58,60,64</sup> αναφέρουν θετικό αποτέλεσμα, ενώ ακόμη μία<sup>62</sup> καταγράφει βελτίωση της ευαισθησίας της ινσουλίνης στο μη τυχαίοποιημένο σκέλος της. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι οι μελέτες αυτές είχαν περιορισμένη χρονική διάρκεια, μικρό αριθμό ασθενέ-

νών, χρησιμοποίησαν διαφορετικές μεθόδους ελέγχου της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και οι ασθενείς είχαν διαφορετική συμμόρφωση στη CPAP<sup>65</sup>.

Συμπερασματικά, υπάρχει μεγάλη αντιπαράθεση για το αν η θεραπεία με CPAP βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο βαθμός της παχυσαρκίας και η ημερήσια χρονική διάρκεια χρήσης της CPAP παίζουν σημαντικό ρόλο στη βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης στους ασθενείς με ΣΑΥ. Επιπλέον, είναι πιθανό ότι για να συμβούν αλλαγές στον μεταβολισμό της γλυκόζης να χρειάζεται μεγαλύτερη χρονική διάρκεια θεραπείας με CPAP.

### **Παθογενετικοί μηχανισμοί που συνδέουν το ΣΑΥ με τον ΣΔ τύπου 2**

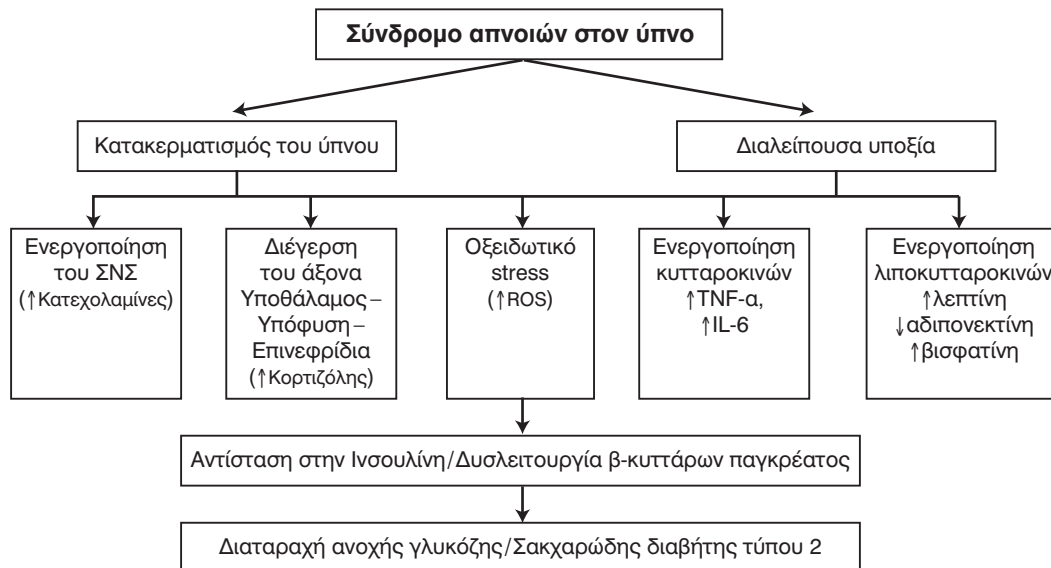
Τα δύο κύρια χαρακτηριστικά του ΣΑΥ, η διαλείπουσα υποξία και ο κατακερματισμός του ύπνου, μπορούν να οδηγήσουν στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – επινεφρίδια, επηρεάζουν τον άξονα της σωματοτροπίνης και επιδρούν στα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτταροκινών και των λιποκυτταροκινών, με αποτέλεσμα να αλλάζει ο μεταβολισμός της γλυκόζης<sup>66</sup> (Σχ. 2).

#### **Ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ)**

Κατά τον ύπνο των ασθενών με ΣΑΥ επικρατεί ο τόνος του ΣΝΣ, το αντίθετο δηλαδή με αυτό που συμβαίνει στον ύπνο των υγιών ανθρώπων. Η υποξυγοναιμία είναι το κύριο ερέθισμα για τη διέγερση του ΣΝΣ. Μάλιστα όσο μεγαλύτερος ο αποκορεσμός, τόσο πιο μεγάλη η διέγερση του ΣΝΣ<sup>67,68</sup>. Στη διέγερση του ΣΝΣ όμως παίζουν ρόλο και η υπερκαπνία και ο κατακερματισμός του ύπνου. Η αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ επηρεάζει το μεταβολισμό της γλυκόζης, μέσω της αύξησης της γλυκογονόλυσης και της γλυκονογένεσης.

#### **Διέγερση του άξονα: υποθάλαμος – υπόφυση – επινεφρίδια**

Ο κατακερματισμός του ύπνου φαίνεται ότι διεγείρει τον άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – επινεφρίδια. Πράγματι, πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η πλήρης και η μερική στέρηση ύπνου αυξάνουν τα επίπεδα της κορτιζόλης του πλάσματος κατά 45% και 37%, αντίστοιχα<sup>69</sup>. Τα αυξημένα επίπεδα της κορτιζόλης επηρεάζουν τα επίπεδα της ιν-



**Σχήμα 2.** Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν το σύνδρομο απνοιών στον ύπνο με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

σουλίνης και της γλυκόζης του ορού καθώς και την έκκριση ινσουλίνης. Επιπλέον, η διέγερση του ΣΝΣ αυξάνει την έκκριση της φλοιοτροπικού ορμόνης και κατ' επέκταση της κορτιζόλης.

### Η σωματοτροπίνη

Η αποφρακτική άπνοια του ύπνου επηρεάζει δυσμενώς την παραγωγή της σωματοτροπίνης. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξητική ορμόνη είναι ελαττωμένη στους ασθενείς με αποφρακτική άπνοια του ύπνου<sup>70,71</sup>, με αποτέλεσμα να μειώνεται και η ηπατική παραγωγή του ινσουλινομορφου αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1). Τα χαμηλά κυκλοφορούντα επίπεδα του IGF-1 φαίνεται ότι προβλέπουν τον κίνδυνο για την ανάπτυξη διαταραχής ανοχής της γλυκόζης και ΣΔ τύπου 2<sup>72</sup>.

### Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες

Οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι υποξυγοναιμίας – επανοξυγόνωσης που συμβαίνουν στην άπνοια του ύπνου προκαλούν οξειδωτικό stress και ενεργοποίηση των μονοκυττάρων και των λεμφοκυττάρων. Η οξείδωση και η γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών και λιπιδίων προκαλεί αυξημένη δραστηριοποίηση των μακροφάγων, με αποτέλεσμα να αυξάνει η έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών. Πράγματι, στους ασθενείς με ΣΑΥ έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα του TNF-α και της IL-6, σε σύγκριση με τα φυσιολογικά

άτομα<sup>73,74</sup>. Ο TNF-α φαίνεται να εμπλέκεται στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη<sup>75</sup>.

### Αδιποκίνες

Στους ασθενείς με ΣΑΥ έχουν διαπιστωθεί αυξημένα επίπεδα λεπτίνης και χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης, ενώ οι μεταβολές αυτές αντιστρέφονται με τη χρήση της CPAP. Η πλειονότητα των παχύσαρκων ενηλίκων φαίνεται ότι έχει αυξημένα επίπεδα λεπτίνης, γεγονός που οδήγησε στην υπόθεση ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στην αντίσταση στη λεπτίνη στα παχύσαρκα άτομα<sup>76</sup>. Η λεπτίνη αυξάνει την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών TNF-α και IL-6<sup>77</sup>. Επίσης, έχει βρεθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για πρόσληψη βάρους, ανάπτυξη ΣΔ τύπου 2 και στεφανιαία νόσο<sup>78-82</sup>.

Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι σε άτομα με ανεπαρκή ύπνο και συγκεκριμένα ελάττωση του σταδίου REM, είναι αυξημένα και τα επίπεδα ακόμη μιας αδιποκίνης, της βισφατίνης<sup>83</sup>. Η βισφατίνη παράγεται κατά κύριο λόγο από το σπλαχνικό λίπος και πιθανολογείται ότι συμβάλλει στην ανάπτυξη ΣΔ, διότι ανταγωνίζεται την ινσουλίνη για τη δέσμευση με τον υποδοχέα της<sup>84</sup>. Επίσης, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της βισφατίνης είναι αυξημένα τόσο στον ΣΔ τύπου 1 όσο και στον ΣΔ τύπου 2<sup>85,86</sup>.

Όπως η λεπτίνη, έτσι και η βισφατίνη επάγει φλεγμονή, επάγοντας την έκφραση του TNF- $\alpha$ , της IL-1 $\beta$  και της IL-6 και ενεργοποιώντας τα μονοκύτταρα<sup>87</sup>.

## Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, τα μέχρι σήμερα επιστημονικά δεδομένα συνηγορούν ότι υπάρχει ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ της αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου και των διαταραχών μεταβολισμού της γλυκόζης. Το ΣΑΥ σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και τον ΣΔ τύπου 2. Από την άλλη μεριά ο ΣΔ τύπου 2 προδιαθέτει στην εμφάνιση διαταραχών του ύπνου. Φαίνεται ότι οι δύο αυτές καταστάσεις έχουν αμφίδρομη σχέση μεταξύ τους και η παρουσία της μιας μπορεί να επιδεινώσει την άλλη. Όμως, η σχέση αιτίου-αιτιατού μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων αναμένεται να διευκρινιστεί. Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με ΣΔ τύπου 2 πάσχει από αδιάγνωστη άπνοια του ύπνου. Από την άλλη μεριά οι ασθενείς με ΣΑΥ παρουσιάζουν συχνά διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης. Είναι λοιπόν αναγκαίο, οι κλινικοί ιατροί να αναζητούν και να θεραπεύουν τυχόν διαταραχές του ύπνου στους ασθενείς με ΣΔ και από την άλλη μεριά να ελέγχουν τους ασθενείς με ΣΑΥ για πιθανή εμφάνιση διαταραχών της γλυκόζης. Οι ενέργειες αυτές είναι απαραίτητες, ώστε οι παραπάνω νοσολογικές οντότητες να αναγνωρίζονται και να θεραπεύονται εγκαίρως.

## Abstract

**Nikopoulou A. Obstructive sleep apnea and Diabetes mellitus. Hellenic Diabetol Chron 2013; 2: 105-115.**

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disease that is increasing rapidly the last decades. The most important risk factor of DM is obesity. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a treatable disorder, that characterized by repetitive partial or complete closure of upper airway during sleep. Obesity is the most important risk factor for OSAS too. There is a great number of studies in the literature showing, that OSAS is associated with insulin resistance, glucose intolerance and type 2 diabetes, independently of shared risk factors. There is a bilateral relationship between OSAS and DM. Further carefully conducted clinical studies are needed to determine the extent to which OSAS plays a key role for the development of diabetes and its effect on glucose metabolism.

## Βιβλιογραφία

1. Touma C, Pannain S. Does lack of sleep cause diabetes? Cleve Clin J Med; 78: 549-58.
2. Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti KG, Zimmet PZ. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Diabetes Res Clin Pract 2008; 81: 2-12.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230-5.
4. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. J Appl Physiol 2005; 99: 1592-9.
5. Gami AS, Somers VK. Implications of obstructive sleep apnea for atrial fibrillation and sudden cardiac death. J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 19: 997-1003.
6. Sim JJ, Rasgon SA, Kujubu DA, et al. Sleep apnea in early and advanced chronic kidney disease: Kaiser Permanente Southern California cohort. Chest 2009; 135: 710-6.
7. Aronson 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; 181: 507-13.
8. Foster GD, Sanders MH, Millman R, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1017-9.
9. 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: 355-62.
10. Laaban JP, Daenen S, Leger D, et al. Prevalence and predictive factors of sleep apnea syndrome in type 2 diabetic patients. Diabetes Metab 2009; 35: 372-7.
11. Perceived insufficient rest or sleep among adults – United States, 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58: 1175-9.
12. Plantinga L, Rao MN, Schillinger D. Prevalence of self-reported sleep problems among people with diabetes in the United States, 2005-2008. Prev Chronic Dis; 9: E76.
13. Knutson KL, Ryden AM, Mander BA, Van Cauter E. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2006; 166: 1768-74.
14. Kuhn E, Brodan V, Brodanova M, Rysanek K. Metabolic reflection of sleep deprivation. Act Nerv Super (Praha) 1969; 11: 165-74.
15. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. Lancet 1999; 354: 1435-9.
16. Nedeltcheva AV, Kessler L, Imperial J, Penev PD. Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 3242-50.
17. Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, Wang W, Simonson DC, Adler GK. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. Diabetes 2010; 59: 2126-33.



18. *Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E.* Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 1044-9.
19. *Stamatakis KA, Punjabi NM.* Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest* 137: 95-101.
20. *Wu MF, John J, Maidment N, Lam HA, Siegel JM.* Hypocretin release in normal and narcoleptic dogs after food and sleep deprivation, eating, and movement. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: R1079-86.
21. *Estabrooke IV, McCarthy MT, Ko E, et al.* Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state. *J Neurosci* 2001; 21: 1656-62.
22. *Zeitzer JM, Buckmaster CL, Lyons DM, Mignot E.* Increasing length of wakefulness and modulation of hypocretin-1 in the wake-consolidated squirrel monkey. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: R1736-42.
23. *Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, et al.* Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med* 2005; 165: 863-7.
24. *Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, et al.* A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care* 2003; 26: 380-4.
25. *Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, et al.* Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large US sample. *Sleep* 2007; 30: 1667-73.
26. *Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA.* Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33: 414-20.
27. *Festa A, D'Agostino Jr R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM.* Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-7.
28. *Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A.* Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004; 25: 4-7.
29. *Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al.* Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1649-52.
30. *Furler SM, Gan SK, Poynten AM, Chisholm DJ, Campbell LV, Kriketos AD.* Relationship of adiponectin with insulin sensitivity in humans, independent of lipid availability. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 228-34.
31. *Bottini P, Dottorini ML, Cristina Cordoni M, Casucci G, Tantucci C.* Sleep-disordered breathing in nonobese diabetic subjects with autonomic neuropathy. *Eur Respir J* 2003; 22: 654-60.
32. *Bottini P, Redolfi S, Dottorini ML, Tantucci C.* Autonomic neuropathy increases the risk of obstructive sleep apnea in obese diabetics. *Respiration* 2008; 75: 265-71.
33. *Mahmood K, Akhter N, Eldeirawi K, et al.* Prevalence of type 2 diabetes in patients with obstructive sleep apnea in a multi-ethnic sample. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 215-21.
34. *Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, et al.* Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 2003; 22: 156-60.
35. *Fredheim JM, Rollheim J, Omland T, et al.* Type 2 diabetes and pre-diabetes are associated with obstructive sleep apnea in extremely obese subjects: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 84.
36. *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: 1590-5.
37. *Ronksley PE, Hemmelgarn BR, Heitman SJ, et al.* Obstructive sleep apnoea is associated with diabetes in sleepy subjects. *Thorax* 2009; 64: 834-9.
38. *Samson P, Casey KR, Knepler J, Panos RJ.* Clinical characteristics, comorbidities, and response to treatment of veterans with obstructive sleep apnea. *Cincinnati Veterans Affairs Medical Center, 2005-2007. Prev Chronic Dis*; 9: E46.
39. *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: 1412-6.
40. *Elmasry A, Janson C, Lindberg E, Gislason T, Tageldin MA, Boman G.* The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes: a 10-year follow-up study in a male population. *J Intern Med* 2000; 248: 13-20.
41. *Al-Delaimy WK, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB.* Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 387-93.
42. *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 Busselton Health Study? *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 15-20.
43. *Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK.* Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med* 2009; 122: 1122-7.
44. *Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, et al.* Nocturnal intermittent hypoxia and the development of type 2 diabetes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Diabetologia* 2010; 53: 481-8.
45. *Celen YT, Hedner J, Carlson J, Peker Y.* Impact of gender on incident diabetes mellitus in obstructive sleep apnea: a 16-year follow-up. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 244-50.
46. *Lindberg E, Theorell-Haglow J, Svensson M, Gislason T, Berne C, Janson C.* Sleep apnea and glucose metabolism: a long-term follow-up in a community-based sample. *Chest* 2012; 142: 935-42.
47. *Wang X, Bi Y, Zhang Q, Pan F.* Obstructive sleep apnea and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Respirology* 2013; 18: 140-6.
48. *Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al.* Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753-9.
49. *Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE.* Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 521-30.
50. *Seicean S, Kirchner HL, Gottlieb DJ, 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: 1001-6.

51. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 235-40.
52. Priou P, Le Vaillant M, Meslier N, et al. Independent association between obstructive sleep apnea severity and glycosylated hemoglobin in adults without diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1902-6.
53. Pamidi S, Wroblewski K, Broussard J, et al. Obstructive sleep apnea in young lean men: impact on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Care* 2012; 35: 2384-9.
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: 447-52.
55. Harsch IA, Schahin SP, Bruckner K, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration* 2004; 71: 252-9.
56. 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: 720-7.
57. 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: 969-74.
58. Lam JC, Lam B, Yao TJ, et al. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2010; 35: 138-45.
59. Nguyen PK, Katikireddy CK, McConnell MV, Kushida C, Yang PC. Nasal continuous positive airway pressure improves myocardial perfusion reserve and endothelial-dependent vasodilation in patients with obstructive sleep apnea. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010; 12: 50.
60. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*; 365: 2277-86.
61. Kohler M, Stoewhas AC, Ayers L, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*; 184: 1192-9.
62. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR, Liu PY. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a randomised sham-controlled study. *Thorax* 2012; 67: 1081-9.
63. Sivam S, Phillips CL, Trenell MI, et al. Effects of 8 weeks of continuous positive airway pressure on abdominal adiposity in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2012; 40: 913-8.
64. Weinstock TG, Wang X, Rueschman M, et al. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea. *Sleep* 2012; 35: 617-25B.
65. Pamidi S, Tasali E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link? *Front Neurol* 2012; 3: 126.
66. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1998-2007.
67. Leuenberger U, Jacob E, Sweer L, Waravdekar N, Zwillich C, Sinoway L. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *J Appl Physiol* 1995; 79: 581-8.
68. Smith ML, Niedermaier ON, Hardy SM, Decker MJ, Strohl KP. Role of hypoxemia in sleep apnea-induced sympathetic excitation. *J Auton Nerv Syst* 1996; 56: 184-90.
69. Leproult R, Copinschi G, Buxton O, Van Cauter E. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* 1997; 20: 865-70.
70. Cooper BG, White JE, Ashworth LA, Alberti KG, Gibson GJ. Hormonal and metabolic profiles in subjects with obstructive sleep apnea syndrome and the acute effects of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. *Sleep* 1995; 18: 172-9.
71. 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: 375-81.
72. 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: 1740-5.
73. Liu H, Liu J, Xiong S, Shen G, Zhang Z, Xu Y. The change of interleukin-6 and tumor necrosis factor in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Tongji Med Univ* 2000; 20: 200-2.
74. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1151-8.
75. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 119-25.
76. Ceddia RB, Koistinen HA, Zierath JR, Sweeney G. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J* 2002; 16: 1163-76.
77. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998; 12: 57-65.
78. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104: 3052-6.
79. Chessler SD, Fujimoto WY, Shofer JB, Boyko EJ, Weigle DS. Increased plasma leptin levels are associated with fat accumulation in Japanese Americans. *Diabetes* 1998; 47: 239-43.
80. McNeely MJ, Boyko EJ, Weigle DS, et al. Association between baseline plasma leptin levels and subsequent development of diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care* 1999; 22: 65-70.
81. Soderberg S, Zimmet P, Tuomilehto J, et al. Leptin predicts the development of diabetes in Mauritian men, but not women: a population-based study. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1126-33.

82. *van Rossum CT, Hoebee B, van Baak MA, Mars M, Saris WH, Seidell JC.* Genetic variation in the leptin receptor gene, leptin, and weight gain in young Dutch adults. *Obes Res* 2003; 11: 377-86.
83. *Hayes AL, Xu F, Babineau D, Patel SR.* Sleep duration and circulating adipokine levels. *Sleep* 2011; 34: 147-52.
84. *Xie H, Tang SY, Luo XH, et al.* Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2007; 80: 201-10.
85. *Dogru T, Sonmez A, Tasci I, et al.* Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 24-9.
86. *Lopez-Bermejo A, Chico-Julia B, Fernandez-Balsells M, et al.* Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. *Diabetes* 2006; 55: 2871-5.
87. *Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al.* Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748-58.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Σύνδρομο άπνοιας του ύπνου  
Σακχαρώδης διαβήτης  
Αντίσταση στην ινσουλίνη

**Key-words:**

Obstructive sleep apnea  
Diabetes mellitus  
Insulin resistance