

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο

Θ. Κατοΐκας¹
Κ. Μποστταντζόγλου²

Περίληψη

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) και οι διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο αποτελούν νοσολογικές οντότητες με υψηλό επιπολασμό. Τα ποσοστά των νοσούντων από ΣΔ2 αυξάνονται με σημαντικό ρυθμό τις τελευταίες δεκαετίες, με αποτέλεσμα πλέον η νόσος αυτή καθ' εαυτή αλλά και οι επιπλοκές που τη συνοδεύουν να επηρεάζουν, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, την υγεία και την ποιότητα ζωής εκατομμυρίων ανθρώπων. Από την άλλη, οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο περιλαμβάνουν ένα φάσμα διαταραχών, που αφενός είναι συχνότερο από ό,τι υπολογιζόταν παλαιότερα, αφετέρου έχει ποικίλες επιπτώσεις και αλληλεπιδράσεις με νόσους όπως ο διαβήτης, οι καρδιαγγειακές παθήσεις αλλά και οι ψυχιατρικές διαταραχές. Οι δυο νόσοι μοιράζονται κοινούς προδιαθεσικούς παράγοντες, με κυριότερους την παχυσαρκία και τη μεγάλη ηλικία. Σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες αποτελούν σταθερό εύρημα τα υψηλά ποσοστά συνύπαρξής τους και μάλιστα φαίνεται να υπάρχει αναλογία όσον αφορά τον βαθμό βαρύτητας. Η αλληλεπίδρασή τους ξεκινά σε επίπεδο παθογενετικών μηχανισμών, που περιλαμβάνουν τη διέγερση του συμπαθητικού, τα υψηλά επίπεδα συστηματικής φλεγμονής και οξειδωτικού στρες. Επιπλέον, υπάρχει αλληλεπίδραση όσον αφορά στη θεραπευτική προσέγγιση, με νεότερες μελέτες να υποστηρίζουν πως η αντιμετώπιση έκαστης νόσου ξεχωριστά έχει αντίκτυπο τόσο στη βαρύτητα όσο και στην κλινική πορεία αλλά και στην πρόγνωση της άλλης. Στη συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση επιχειρείται να παρουσιαστούν με συνοπτικό τρόπο τα νεότερα δεδομένα από την υπάρχουσα διεθνή βιβλιογραφία, όσον αφορά τις σχέσεις που συνδέουν τον ΣΔ2 και τις διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, σε επίπεδο αιτιοπαθογένειας, διαγνωστικής προσπέλασης και θεραπευτικής προσέγγισης, με γνώμονα την κάλυψη βασικών εννοιών και ερωτημάτων που προκύπτουν κατά την καθημερινή κλινική πράξη.

¹ Β' Παθολογική Κλινική
Γενικού Ογκολογικού
Νοσοκομείου Κηφισιάς
«Άγιοι Ανάργυροι»

² ΜΕΘ «Κοργιαλένιου
Μπενάκειου»
Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών

1. Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) είναι μια χρόνια νόσος που εμφανίζεται όταν διαταράσσεται η παραγωγή ινσουλίνης από το πάγκρεας ή η χρήση της από τον ίδιο τον οργανισμό, με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα¹. Τα ποσοστά του ΣΔ2 αυξάνουν παγκοσμίως. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο

Οργανισμό Υγείας ο παγκόσμιος επιπολασμός του ΣΔ2 σε ενήλικες αυξήθηκε από 4,7% το 1980 σε 8,5% το 2014. Ο συνολικός αριθμός των ατόμων με διαβήτη αυξήθηκε από 108 εκατομμύρια το 1980 σε 422 εκατομμύρια το 2014, ενώ η Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη έχει προβλέψει ότι ο αριθμός τους θα ξεπεράσει τα 500 εκατομμύρια μέχρι το 2030².

Οι νοσηρότητες που αναπτύσσονται στους πάσχοντες από ΣΔ2 είναι σημαντικές και επηρεάζουν σοβαρά την υγεία και την ποιότητα ζωής τους. Αυτές περιλαμβάνουν την τύφλωση, τη νεφρική ανεπάρκεια, τα συμβάματα εκ του καρδιαγγειακού καθώς και τους ακρωτηριασμούς στα κάτω άκρα. Υπολογίζεται ότι το 2015, περίπου 1,6 εκατομμύρια θάνατοι προκλήθηκαν άμεσα από διαβήτη, ενώ άλλοι 2,2 εκατομμύρια θάνατοι το 2012 οφείλονταν στις μακροπρόθεσμες επιπλοκές αυτού³.

Ο όρος διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο (sleep disordered breathing – SDB) περιλαμβάνει μια σειρά διαταραχών, οι περισσότερες από τις οποίες εμπίπτουν στις κατηγορίες του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΥ – OSA), του συνδρόμου κεντρικής άπνοιας στον ύπνο (CSA) και του υποαερισμού σχετιζόμενου με τον ύπνο⁴. Ως άπνοια στον ύπνο ορίζουμε κάθε διακοπή της αναπνοής σε κοιμώμενο άτομο διάρκειας άνω των 10 δευτερολέπτων, που οδηγεί σε πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο και ηλεκτροεγκεφαλογραφική «αφύπνιση». Ενώ ο όρος άπνοια στον ύπνο είναι εργαστηριακός, ο όρος σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο – ΣΑΥ, είναι κλινικός. Περιγράφει τη συνδρομή εκείνη στην οποία υπάρχει τόσο κλινική συμπτωματολογία (ημερήσια υπνηλία, κόπωση, αϋπνία, αφυπνίσεις με αίσθημα πνιγμού κ.ά.), όσο και παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα εκ της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου (τουλάχιστον 5 επεισόδια άπνοιας ή υπόπνοιας ανά ώρα ύπνου, παρουσία αναπνευστικής προσπάθειας καθ' όλη τη διάρκεια του επεισοδίου), ενώ απουσιάζει άλλη εμφανής νοσολογική οντότητα που να συνδέεται με την απόφραξη⁵. Τέλος, ως σύνδρομο κεντρικής άπνοιας στον ύπνο χαρακτηρίζονται διαταραχές του ύπνου που σχετίζονται με μειωμένη ή απύουσα αναπνευστική προσπάθεια, σε συνδυασμό με την παρουσία κλινικών συμπτωμάτων⁶.

Οι διαταραχές του ύπνου είναι συχνότερες από ό,τι υπολογιζόταν παλαιότερα, με την επίπτωση του ΣΑΥ να υπολογίζεται σε 9%-21% στις γυναί-

κες και 24%-31% στους άνδρες. Οι επιπτώσεις αυτών των διαταραχών είναι ποικίλες και περιλαμβάνουν μειωμένη ευεξία και αποδοτικότητα στην εργασία, υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και αύξηση του ποσοστού θανατηφόρων τροχαίων ατυχημάτων, αλλά και απώτερες επιπτώσεις όπως υπέρταση και άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις, παχυσαρκία, διαβήτη και μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη αλλά και ψυχιατρικές διαταραχές^{7,8}.

2. Η σχέση ΣΔ2 και ΣΑΥ

Υπάρχει ένα αυξανόμενο σύνολο δεδομένων που περιγράφει τη σχέση μεταξύ ΣΑΥ, της αντίστασης στην ινσουλίνη και την επακόλουθη ανάπτυξη του ΣΔ2. Η παχυσαρκία, το άρρεν φύλο και η μεγαλύτερη ηλικία είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του ΣΑΥ και παράλληλα σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ2. Έτσι, από επιδημιολογικές μελέτες προκύπτει ότι ως και 40% των ασθενών με ΣΑΥ έχει και ΣΔ2, ενώ σε ασθενείς με γνωστό ΣΔ2 η επίπτωση του ΣΑΥ είναι ως και 23%. Επιπλέον, μελέτες υποστηρίζουν πως όσο αυξάνει η βαρύτητα του ΣΑΥ τόσο αυξάνει και η πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ2 αλλά και η δυσκολία στον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς που ήδη νοσούν από αυτόν^{9,10}.

2.1. Σχέση ΣΑΥ και ΣΔ2

Η μελέτη Sleep Health Heart Study (SHHS) ήταν μια μεγάλη προοπτική μελέτη που σχεδιάστηκε για να διερευνήσει τον ρόλο του ΣΑΥ στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών και άλλων χρόνιων παθήσεων. Βρέθηκε ότι η βαρύτητα του ΣΑΥ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα που σχετίζεται τόσο με διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης όσο και με ανοχή στην ινσουλίνη. Πιο συγκεκριμένα, άτομα με μέτριο προς σοβαρό ΣΑΥ είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα ως και 46% να έχουν επηρεασμένη ανοχή στη γλυκόζη, συγκριτικά με άτομα χωρίς ΣΑΥ¹¹. Η μελέτη Wisconsin Sleep Cohort ήταν μια προοπτική μελέτη μεγάλης κλίμακας που επίσης βρήκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας του ΣΑΥ και της επίπτωσης ΣΔ2. Συγκεκριμένα, όσο αυξανόταν η βαρύτητα του ΣΑΥ, αυξανόταν και το ποσοστό των ατόμων που έφεραν διάγνωση ΣΔ2 και μάλιστα αυτοί που είχαν μέτριο και σοβαρό ΣΑΥ είχαν υπερδιπλάσια πιθανότητα να πάσχουν παράλληλα και από ΣΔ2¹².

2.2. Σχέση ΣΔ2 και ΣΑΥ

Στις προαναφερθείσες μελέτες καταδείχθηκε η ανεξάρτητη σχέση ΣΑΥ με τον ΣΔ2. Αντίστοιχα υπάρχουν μελέτες που αξιολογήθηκε η επίπτωση ΣΑΥ σε ασθενείς με ΣΔ2, και στις οποίες τα ποσοστά ανευρίσκονται εξαιρετικά υψηλά.^{13,14} Η συχνότητα ΣΑΥ σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ2 διερευνήθηκε στην μελέτη The Sleep Action for Health in Diabetes (AHEAD). Βρέθηκε ότι το 86,6% των παχύσαρκων ασθενών είχαν παθολογικό δείκτη απνοιών. Εξ αυτών, το 30.5% είχε μέτριο και το 22.6% σοβαρό ΣΑΥ, η πιθανότητα για εμφάνιση του οποίου μάλιστα αυξανόταν με την αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ).^{14,15}

Επιπλέον, το ΣΑΥ σχετίζεται και με το μεταβολικό σύνδρομο. Ο όρος «σύνδρομο Z» έχει αναπτυχθεί για να περιγράψει τη σχέση μεταξύ παχυσαρκίας, αντίστασης στην ινσουλίνη, αρτηριακής υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και ΣΑΥ. Ο κίνδυνος για παρουσία μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ΣΑΥ είναι πέντε με εννιά φορές μεγαλύτερος, συγκριτικά με άτομα χωρίς ΣΑΥ, ανεξαρτήτως ηλικίας και ΔΜΣ.^{16,17,18}

3. Παθογενετικοί μηχανισμοί συσχέτισης ΣΑΥ και ΣΔ2

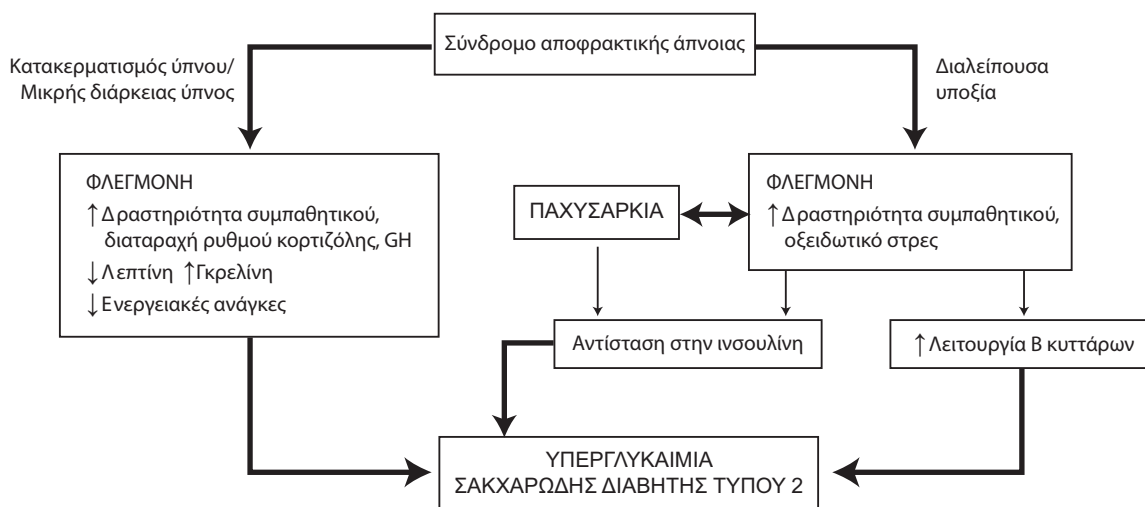
Το ΣΑΥ προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα να σημειώνεται αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία και έτσι να αυξάνονται οι απαι-

τήσεις για υψηλότερες δόσεις εξωγενούς ινσουλίνης^{19,20}. Επίσης, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, συνδέεται ανεξάρτητα με δυσανεξία στη γλυκόζη και αντίσταση στην ινσουλίνη. Έχει διαπιστωθεί ότι τα άτομα με ΣΑΥ ήταν πιθανότερο να έχουν χαμηλότερα επίπεδα ευαισθησίας στην ινσουλίνη (34% έναντι 54%) και υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας σε σύγκριση με αυτά χωρίς^{21,22}.

Η παθοφυσιολογική βάση της υπεργλυκαιμίας στο ΣΑΥ φαίνεται να σχετίζεται με δυο βασικές παραμέτρους: την υποξία και τον κατακερματισμό του ύπνου. Εδώ, οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ανάπτυξη υπεργλυκαιμίας και αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η διέγερση του συμπαθητικού, με αυξημένα επίπεδα επινεφρίνης, νορεπινεφρίνης και κορτιζόλης. Επιπλέον παρατηρούνται αύξηση του οξειδωτικού στρες, δυσλειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια, καθώς και συστηματική φλεγμονή, με αυξημένα επίπεδα συστηματικών δεικτών φλεγμονής, όπως TNF-α, interleukin-6 (IL-6), CRP, ινωδογόνο και ουρικό οξύ, αλλά και αλλαγή στον τόνο του αυτονόμου νευρικού συστήματος. Όλα αυτά τελικώς έχουν μια συνολική επίδραση που οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη και δυσλειτουργία των β παγκρεατικών κυττάρων²³. Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται συνοπτικά η παθοφυσιολογική συσχέτιση μεταξύ ΣΑΥ και ΣΔ2.

Αν και υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν τη συσχέτιση μεταξύ των δυο κλινικών οντοτήτων, ο ακριβής μηχανισμός που το ΣΑΥ απο-

Πίνακας 1. Πιθανοί μηχανισμοί επίδρασης στον μεταβολισμό της γλυκόζης σε σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο²⁴



GH: αυξητική ορμόνη

τελεί αιτιολογικό παράγοντα ανάπτυξης ΣΔ2 δεν είναι σαφής. Αντιθέτως, ο ΣΔ2 φαίνεται να προκαλεί ΣΑΥ μέσω απορρύθμισης του αυτονόμου νευρικού συστήματος. Η διαβητική νευροπάθεια του αυτονόμου νευρικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του αναπνευστικού μέσω επίδρασης και στην καρδιακή συχνότητα αλλά και στον έλεγχο της αναπνοής σε κεντρικό επίπεδο, με αποτέλεσμα διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο. Σε μια μελέτη έχει βρεθεί ότι 25% ασθενών με διαβητική νευροπάθεια έχει άπνοια στον ύπνο²⁵⁻²⁹.

Επιπλέον, είναι γνωστό ότι η νόσηση επί μακρού χρονικού διαστήματος από ΣΔ2, και μάλιστα ελλιπώς ελεγχόμενο, σχετίζεται με ανάπτυξη μικροαγγειακών επιπλοκών, όπως αμφιβληστροειδοπάθειας, νεφροπάθειας, νευροπάθειας, καθώς και μακροαγγειακών επιπλοκών, όπως στεφανιαίας και αγγειακής εγκεφαλικής νόσου. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι το ΣΑΥ αποτελεί ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα για την ανάπτυξη διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Επίσης, στη διαβητική νεφροπάθεια, η οποία θεωρείται ότι οφείλεται σε αυξημένη δραστηριότητα της αγγειοτασίνης II, του PDGF και της θρομβοξάνης, με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του TGFβ και πολλαπλασιασμό της εξωκυττάριας ουσίας και σκλήρυνση των νεφρικών σπειραμάτων, επί συνύπαρξης ΣΑΥ επιπλέον επιβαρυντικά δρα και η υποξία λόγω διέγερσης του συμπαθητικού και των φλεγμονωδών κυττοκινών⁹. Τέλος, μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη περιφερικής νευροπάθειας επί συνύπαρξης ΣΑΥ και ΣΔ2, αλλά και βελτίωση αυτής με τη χρήση CPAP³⁰⁻³².

4. Θεραπεία ΣΑΥ και ΣΔ2

Η σημασία της αποτελεσματικής θεραπείας του ΣΑΥ σε άτομα με ΣΔ2 αποτελεί αντικείμενο μελέτης. Η χρήση συνεχούς θετικής πίεσης (continuous positive airway pressure – CPAP) είναι η θεραπεία αναφοράς στην αντιμετώπιση του ΣΑΥ και άκρως αποτελεσματική στη βελτίωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου.

4.1. Επίδραση θεραπείας ΣΑΥ στον γλυκαιμικό έλεγχο

Βάσει της ισχυρής συσχέτισης μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη και ΣΑΥ θα μπορούσε να εξα-

χθεί το συμπέρασμα ότι η θεραπεία με CPAP θα οδηγούσε σε βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με ΣΔ2. Παρά ταύτα, η χρήση CPAP δεν έχει σταθερά αποτελέσματα επί του γλυκαιμικού ελέγχου και από σειρά ανασκοπήσεων προκύπτουν και θετικά αποτελέσματα όσον αφορά την ευαισθησία στην ινσουλίνη όταν εισάγεται θεραπεία με CPAP, αλλά υπάρχουν και αρνητικές μελέτες^{9,33-43}.

Η επίδραση της θεραπείας με CPAP έχει αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και την αντίσταση στην ινσουλίνη όπως αυτή αξιολογείται με τον δείκτη HOMA (homeostatic model assessment)⁴⁴. Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση αξιολογήθηκε η επίδραση της θεραπείας με CPAP στον δείκτη HOMA και τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε μη διαβητικούς και σε ασθενείς με προδιαβήτη και ΣΑΥ, και βρέθηκε ότι πράγματι η αντιμετώπιση του ΣΑΥ μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ2⁴⁵.

Η διάσταση στα αποτελέσματα οφείλεται πιθανότερα σε μεθοδολογικά ζητήματα, όπως διαφορετικές μεθόδους της αξιολόγησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, στα διαφορετικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού ελέγχου, στη διαφορετική διάρκεια της θεραπείας με CPAP, αλλά και στην έλλειψη αρκετών τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών που να αξιολογούν την επίδραση της θεραπείας του ΣΑΥ επί του γλυκαιμικού ελέγχου, καθώς τα βιβλιογραφικά δεδομένα στηρίζονται ως επί το πλείστον σε μελέτες παρατήρησης.

Στην επίδραση της χρήσης CPAP επί της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, φαίνεται πως υπάρχουν φυλετικές και εθνικές διαφορές, ενώ και ο ΔΜΣ έχει ρόλο, με τη θετική δράση της CPAP να εντείνεται όταν ο ΔΜΣ είναι <30³⁸⁻⁴⁰.

4.2. Θεραπεία ΣΑΥ και γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

Το ποσοστό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), ενός δείκτη του μακροπρόθεσμου γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με ΣΔ2, έχει βρεθεί να συσχετίζεται θετικά με τη βαρύτητα του ΣΑΥ σε διαβητικούς ασθενείς που πάσχουν παράλληλα και από ΣΑΥ. Σε πρόσφατη ανασκόπηση η επίδραση της χρήσης CPAP δεν φάνηκε να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στα επίπεδα της HbA1c, σε δια-

βητικούς ασθενείς που πάσχουν και από ΣΑΥ⁴¹. Η HbA1c φαίνεται πως αυξάνει προοιούσης της βαρύτητας του ΣΑΥ, μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, τον ΔΜΣ, τη φυλή, τον αριθμό των αντιδιαβητικών φαρμάκων, την άσκηση, τη διάρκεια νόσησης από διαβήτη, ενώ αντίστροφα βελτιώνεται μετά την εισαγωγή θεραπείας με CPAP³⁴.

Σε πρόσφατη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη, ελέγχθηκε η επίδραση της θεραπείας με CPAP σε ασθενείς με ΣΑΥ, οι οποίοι έπασχαν και από ανεπαρκώς ρυθμιζόμενο ΣΔ2, ενώ η αγωγή τους για τον ΣΔ2 διατηρήθηκε αμετάβλητη. Διαπιστώθηκε ότι μετά από 6 μήνες η ομάδα των ασθενών που τέθηκε σε θεραπεία του ΣΑΥ με CPAP πέτυχε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της HbA1c, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, στους μη ινσουλινοεξαρτώμενους συμμετέχοντες παρατηρήθηκε βελτίωση στην αντίσταση και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η θετική επίδραση της θεραπείας με CPAP επί του γλυκαιμικού ελέγχου διαπιστώθηκε όχι κατά το πρώτο αλλά κατά το δεύτερο τρίμηνο και έτσι οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι πιθανώς να χρειάζεται μακροπρόθεσμη θεραπεία με CPAP ώστε να είναι ωφέλιμη για τους ασθενείς με ΣΔ2⁴⁶.

5. Κλινικοεργαστηριακός έλεγχος ασθενών με ΣΔ2 και ΣΑΥ

Με την αυξανόμενη επίπτωση του ΣΔ2 και της παχυσαρκίας υπάρχει και αυξανόμενη ανάγκη να αναγνωριστούν οι διαβητικοί ασθενείς που επιπλέον είναι σε κίνδυνο να πάσχουν και από ΣΑΥ, καθότι οι δυο νόσοι αποτελούν εκτός από χρόνιες παθήσεις και ανεξάρτητους παράγοντες αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακά και αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα⁴¹.

Ως εκ τούτου, η αναγνώριση του ΣΑΥ σε διαβητικούς ασθενείς είναι εξέχουσας σημασίας. Είναι σημαντικό να αξιολογούνται χαρακτηριστικά συμπτώματα όπως ροχαλητό, παύσεις αναπνοής κατά τον ύπνο και ημερήσια υπνηλία. Άλλοι παράγοντες κινδύνου που πρέπει να συνυπολογίζονται είναι η παχυσαρκία και ειδικά εάν ο ΔΜΣ είναι >30 kg/m², ανατομικά στοιχεία όπως η πληθωρικότητα του φάρυγγα και η μεγάλη βάση γλώσσας κ.ά. Η αξιολόγηση συμπτωμάτων συμβατών με ΣΑΥ θα πρέπει ιδανικά να γίνεται παράλληλα με

τη λήψη του ιστορικού και την κλινική εξέταση. Επιπλέον υπάρχουν ερωτηματολόγια αυτοαξιολόγησης που βοηθούν στην αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου. Τέτοια είναι το Epworth Sleepiness Scale, το Easy Sleep Apnea Predictor (ESAP), το STOP-Bang και το Berlin questionnaire^{41,42}.

Η οριστική διάγνωση του συνδρόμου τίθεται με την πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου.

Σε πρόσφατη μελέτη, διερευνήθηκε η χρησιμότητα του προσυμπτωματικού ελέγχου ασθενών με ΣΔ2 με τα σχετικά ερωτηματολόγια και με αξιολόγηση της πληθωρικότητας του λαιμού, σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Αποδείχθηκε ότι η χρήση του ερωτηματολογίου ESAP και η αυξημένη περιφέρεια λαιμού είχαν αυξημένη ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία στην αναγνώριση του ηπίου συνδρόμου ΣΑΥ, ενισχύοντας έτσι την άποψη ότι οι ασθενείς με ΣΔ2 θα πρέπει να ελέγχονται και για ΣΑΥ⁴⁷.

6. Συμπεράσματα

Φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ΣΑΥ και ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη, που οδηγεί σε επηρεασμένη γλυκόζη νηστείας και ανάπτυξη τελικώς ΣΔ2. Επιπλέον, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η ανάπτυξη και πρόοδος των μακροπρόθεσμων επιπλοκών του διαβήτη συσχετίζονται και με την ύπαρξη ατελώς θεραπευμένου ΣΑΥ. Ασχέτως του παθογενετικού συνδέσμου η σχέση ΣΑΥ και ΣΔ2 παραμένει αδιαμφισβήτητη. Δεδομένου ότι τα δεδομένα σχετικά με τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου με τη χρήση θεραπείας CPAP παραμένουν αντικρουόμενα, οι οδηγίες θα πρέπει να εξατομικεύονται σε κάθε ασθενή, ανολόγως των αναγκών του.

Abstract

Katsikas Th., Bostantzoglou C. Type 2 diabetes mellitus and sleep disordered breathing. *Hellenic Diabetol Chron* 2019; 4: 201-207.

Type 2 diabetes mellitus (DM2) and sleep disorders are highly prevalent diseases, sharing common pathophysiological basis and numerous predisposing factors. Disease rates of DM2 have risen steadily over the last decades; according to the World Health Organization the disease and the complications that accom-

pany it affect the health and quality of life of millions of people. On the other hand, sleep disorders include a spectrum of disorders, more frequent than previously thought, that have various effects and interactions with diseases such as diabetes, cardiovascular disease and psychiatric disorders. The two diseases share common predisposing factors, such as obesity and older age. In large epidemiological studies high rates of coexistence are noted, while there is also a correlation in their gravity. Their interaction begins at the level of pathogenetic mechanisms, including sympathetic stimulation, high levels of systemic inflammation and oxidative stress. In addition, there is a correlation regarding their therapeutic approach, with recent studies suggesting that treating each disease separately has an impact on both the severity and the clinical course, but also on the prognosis of the other. This review attempts to briefly present the latest data from the existing international literature on the relationship between DM2 and sleep disorders in terms of pathogenesis, diagnostic procedures and therapeutic approach, in view of the coverage of key concepts and questions arising during daily clinical practice.

Βιβλιογραφία

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: (Suppl. 1): S42-S7.
- IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019. Diabetes facts & figures <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e442.
- Kapur, VK, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2017; 13: 479-504.
- Thorpy, MJ. Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics* 2012; 9: 687-701.
- Aurora, RN et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep* 2012; 35: 17-40.
- Li C, Ford ES, Zhao G, Croft JB, Balluz LS, Mokdad AH. Prevalence of self-reported clinically diagnosed sleep apnea according to obesity status in men and women: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. *Prev Med* 2010; 51: 18-23.
- 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.
- Nannapaneni, S, Kannan R, Salim S. Effect of obstructive sleep apnea on type 2 diabetes mellitus: a comprehensive literature review. *World journal of diabetes* 2013; 4: 238.
- Kent BD, Grote L, Ryan S, et al; ESADA collaborators. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. *Chest* 2014; 146: 982-90.
- Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al. Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 521-30.
- 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.
- Iftikhar IH, Khan MF, Das A, et al. Meta-analysis: continuous positive airway pressure improves insulin resistance in patients with sleep apnea without diabetes. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10: 115-20.
- Ancoli-Israel S. Sleep and aging: prevalence of disturbed sleep and treatment considerations in older adults. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: (Suppl. 9): 24-30.
- Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, et al. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14: 486-95.
- Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, et al. Natural history of sleep disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep* 1993; 16: S25-S9.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Ten HT, et al. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144-8.
- Duran J, Esnaola S, Rubio R, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-9.
- Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1592-9.
- Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia* 1980; 19: 205-10.
- Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Cardiometabolic phenotype and UKPDS risk in male type 2 diabetic patients with obstructive sleep apnoea. *Diabetes Metab Syndr* 2009; 3: 50-4.
- Hermans MP, Ahn SA, Mahadeb YP, Rousseau MF. Sleep apnoea syndrome and 10-year cardiovascular risk in females with type 2 diabetes: relationship with insulin secretion and insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29: 227-34.
- Rajan, P, Harly G. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes mellitus. *Nature and science of sleep* 2015; 7: 113-25.
- Kent, BD, Walter TM, and Silke R. Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in obstructive sleep apnoea. *Journal of thoracic disease* 2015; 7: 1343-57.

25. Ficker JH, et al. Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: the role of cardiovascular autonomic neuropathy. *Eur Respir J* 1998; 11: 14-9.
26. Ewing DJ, Neilson JM, Shapiro CM, Stewart JA, Reid W. Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br Heart J* 1991; 65: 239-44.
27. Sobotka PA, Liss HP, Vinik AI. Impaired hypoxic ventilatory drive in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 658-63.
28. Rees PJ, Prior JG, Cochrane GM, Clark TJ. Sleep apnoea in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J R Soc Med* 1981; 74: 192-5.
29. Mondini S, Guilleminault C. Abnormal breathing patterns during sleep in diabetes. *Ann Neurol* 1985; 17: 391-5.
30. Shiba T, Takahashi M, Hori Y, Saishin Y, Sato Y, Maeno T. Evaluation of the relationship between background factors and sleep-disordered breathing in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2011; 55: 638-42.
31. Tahrani AA, et al. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 434-41.
32. CDC. 2011 national diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2011 <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet11.htm>.
33. Surani S, Subramanian S. Effect of continuous positive airway pressure therapy on glucose control. *World J Diabetes* 2012; 3: 65-70.
34. Stoohs RA, Facchini FS, Philip P, Valencia-Flores M, Guilleminault C. Selected cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal continuous positive airway pressure (n-CPAP). *Sleep* 1993; 16: S141-S2.
35. 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: 207-13.
36. Sharma SK, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2011; 365: 2277-86.
37. Chung S, Yoon IY, Lee CH, Kim JW. The effects of nasal continuous positive airway pressure on vascular functions and serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2011; 15: 71-6.
38. Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, Banga A, Ramakrishnan L, Chaturvedi P. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2007; 8: 12-7.
39. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670-6.
40. Harsch IA, 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: 156-62.
41. Feng Y, Zhang Z, Dong ZZ. Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015; 25: 15005.
42. Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 869-94.
43. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth* 2012; 108: 768-75.
44. Muraki, I., Hiroo W., and Takeshi T. Sleep apnea and type 2 diabetes. *Journal of diabetes investigation* 2018; 9: 991-7.
45. Chen, L., et al. Continuous positive airway pressure and diabetes risk in sleep apnea patients: a systemic review and meta-analysis. *European journal of internal medicine* 2017; 39: 39-50.
46. Yu, J., et al. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2017; 318: 156-66.
47. Edmonds, PJ., Gunasekaran K., Edmonds, LC. Neck Grasp Predicts Obstructive Sleep Apnea in Type 2 Diabetes Mellitus. *Hindawi* 2019; Article ID 3184382.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης
 Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο
 Αντίσταση στην ινσουλίνη
 Άπνοια
 CPAP

Key-words:

Diabetes mellitus
 Sleep disordered breathing
 Insulin resistance
 Apnea
 CPAP