

ОБСТРУКТИВНА СЪННА АПНЕЯ И ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП II



г-р В. Стратев,
г-р Н. Давидова,
доц. г-р Д. Петкова

Клиника по Белодроб-
ни болести,
МУ Варна, МБАЛ „Св.
Марина“, гр. Варна

Обструктивната сънна апнея (ОСА) е хронично заболяване, което засяга 24% от мъжете и 9% от жените в общата популация^[3]. Заболеваемостта нараства значително с напредване на възрастта, като мъжете имат 2-3 пъти по-голям риск от развитие на заболяването в сравнение с жените и е тясно свързана с епидемията от наднормено тегло и затлъстяване. По-скорошни статистически данни при възрастни със затлъстяване между 30 и 69 г. демонстрират заболяемост от ОСА между 11% и 46% при жени и 33-77% при мъже^[4]. Глобалната заболяемост от захарен диабет тип II се изчислява на 135 млн. и се очаква да достигне 300

млн. през 2025 г.^[5].

Добре познати рискови фактори за развитието на ОСА са мъжкият пол, затлъстяването и напредналата възраст, като тези рискови фактори се свързват и с по-голямата вероятност от развитие на ЗД тип II. Налице са все повече доказателства, описващи асоциацията на ОСА с инсулиновата резистентност и последващо развитие на ЗД II тип^[6,7], както и за голямото значение на лечението на ОСА при индивиди със ЗД II тип. Въпреки това ОСА остава недостатъчно диагностицирана и лекувана при тези пациенти. В България липсват данни относно честотата на ОСА сред пациенти със ЗД тип II.

Обструктивната сънна апнея (ОСА) е част от нарушенията на дишането по време на сън и се характеризира с колапс на горните дихателни пътища, което води до частично или пълно прекъсване на въздушния поток през тях. В резултат на настъпващата хипоксемия се стига до чести събуждания и фрагментиране на съня, водещи до симптоми на ексцесивна дневна сънливост^[1]. Фрагментирането на съня усилва симпатиковия тонус, в резултат на което се увеличават нивата на кръвната глюкоза чрез намаляване на инсулиновата чувствителност и усвояването на глюкозата^[2].

Взаимовръзка на ОСА с глюкозния метаболизъм

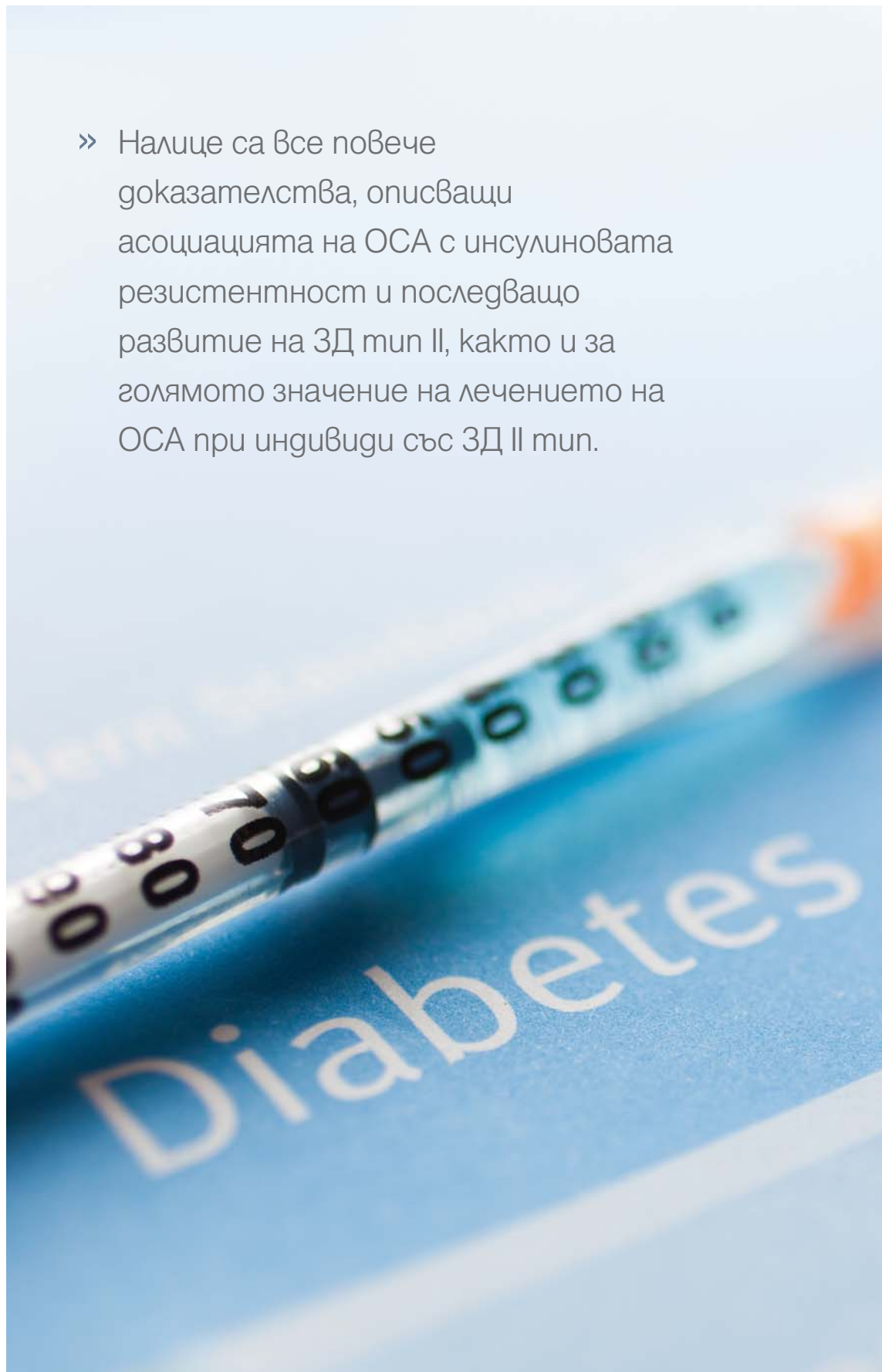
Известно е, че ОСА индуцира остро състояние на инсулинова резистентност, в резултат на която настъпва изразена компенсаторна хиперинсулинемия и следователно са налице повишени изисквания от екзогенен инсулин^[4]. Скорошно проучване на *Hermans и съавт.* предполага тезата, че дихателните нарушения по време на сън са независимо асоциирани с нарушен глюкозен толеранс и инсулинова резистентност. В голяма популационно базирана кохорта изследователите намират, че пациенти с ОСА е по-вероятно да имат намалена инсулинова чувствителност и повишени нива на инсулин на гладно спрямо индивиди без ОСА^[8]. Патофизиологичната основа на хипергликемията при пациенти с ОСА е двукомпонентна: хипоксия и фрагментация на съня. Подлежащите механизми на индуцираната от хипоксия хипергликемия са обект на интензивни проучвания. При здрави индивиди подложени на транзиторна хипоксия се наблюдават повишени нива на сим-

патомиметичните хормони адреналин, норадреналин и кортизол^[9,10]. Тези проучвания демонстрират, че хипоксията причинява значимо повишение на нивата на адреналина, което води до стимулиране на чернодробната глюкозогенеза и понижаване на повторното усвояване на глюкоза от мускулите и в резултат развитие на хиперглицемия. Генезата на метаболитните нарушения при дихателните нарушения по време на сън включва няколко различни, но синергични процеси, като активиране на симпатикуса, повишен оксидативен стрес, дисрегулация на хипоталамо-хипофизо-адреналната ос и нискостепенно системно възпаление^[11]. Фактори, допринасящи за тези нарушения, са повишените нива на възпалителните маркери TNF- α , IL-6, CRP и фибриноген при пациенти с ОСА^[12]. Тяхното увеличение води до развитие на инсулинова резистентност и нарушено усвояване на глюкозата. Нещо повече, доказано е, че фрагментацията на съня само за две нощи намалява инсулиновата чувствителност и нарушава глюкозния метаболизъм^[13].

ОСА и захарен диабет II тип

Популационни и трансверзални проучвания показват, че до 40% от пациентите с ОСА имат диабет^[14,15]. Също така при пациенти с известен диабет честотата на ОСА стига до 23%^[16], а заболяемостта от някои форми на нарушенията на дишане по време на сън достигат 58%^[17]. При пациенти с установен ЗД II тип е налице сигнификантна взаимовръзка между нарушенията на дишането по време на сън и нивата на инсулин на гладно, нивата на глюкозата и HbA1C, която е независима от затлъстяването и се определя от отношението талия-ханш^[18]. Въпреки че са налице убедителни до-

- » Налице са все повече доказателства, описващи асоциацията на ОСА с инсулиновата резистентност и последващо развитие на ЗД тип II, както и за голямото значение на лечението на ОСА при индивиди със ЗД II тип.



» Данните подкрепят тезата, че неадекватно лекуваната ОСА води до развитие и прогресия на усложненията на ЗД II тип.

казателства за асоциацията между ОСА и намалената инсулинова чувствителност, точните патофизиологични механизми, чрез които ОСА води до развитие на ЗД тип II, са все още не напълно изяснени. Дисрегулацията на автономната нервна система и автономната невропатия са фактори от съществено значение. Проучване на *Ficker и съвт.* демонстрира, че 25% от индивидите с диабет и автономна невропатия имат ОСА, докато коморбидността е по-ниска при диабетици без автономна невропатия^[19]. Диабетната автономна невропатия води до вентилаторни нарушения посредством нарушения в централната регулация на дишането и нарушена вариабилност в сърдечната честота.

На основата на наличните до момента данни може да се постулира наличие на силна взаимовръзка между ОСА и ЗД II тип.

Данни на *Д. Петкова и сътр.*^[19*] показват, че честотата на ЗД тип II сред 196 пациенти на средна възраст 48.5 ± 11.24 години, ранг (16-81) с диагностицирана ОСА, честотата на ЗД тип II е 9.1%.

ОСА и микроваскуларни усложнения на ЗД II тип

- Диабетна ретинопатия

Взаимовръзката между ЗД и развитието на пролиферативна ретинопатия е добре изучена. Въпреки че първите проучвания, които търсят връзка между ОСА и диабетната ретинопатия, не намират силна асоциация между двете състояния^[20], други по-скорошни проучвания установяват, че ОСА е независим рисков фактор за диабетна ретинопатия дори и след контролиране за конвенционални рискови фактори

и нови биомаркери^[21,22]. Диабетната ретинопатия се опосредства от повишени нива на серумни съдово-ендотелни растежни фактори и други биомаркери, като при пациенти с ОСА се наблюдават повишени нива на възпалителни маркери, ендотелна дисфункция и повишена инсулинова резистентност^[23]. Проучване на *Fujita и съвт.* намира повишени нива на протеина, стимулиращ ацетилирането и hsCRP, които водят до активация на алтернативния път на комплемента. В резултат на активиране на възпалението чрез комплемента се стига до акцелерация на диабетната микроангиопатия, което води до развитие или влошаване на съществуваща ретинопатия^[24]. Други по-ранни проучвания, изследващи активирането на комплемента при пациенти с ОСА, показват повишени нива на С3 и понижени нива на IgM и NK клетки^[25].

• Диабетна нефропатия

Захарният диабет е водеща причина за развитието на терминална бъбречна недостатъчност. Нефропатията при ЗД II тип се медуира от повишените нива на ангиотензин II, тромбоцитния растежен фактор и тромбоксан. Тези фактори стимулират активността на протеинкиназа С, което води до активиране на TGF- β , който от своя страна стимулира пролиферацията на екстрацелуларния матрикс и гломерулосклероза с последващо развитие на нефропатия^[26]. Прогресията на бъбречната недостатъчност при пациенти с ОСА е най-вероятно вторична вследствие на активиране от хипоксията на симптакусовата активност и повишени инфламаторни цитокини^[27]. Също така скорошно проучване демонстрира повишени нива на цистатин С при пациенти с тежка ОСА^[28]. Цистатин С се смята за ранен биомаркер за развитие на бъбречна недостатъчност и кардиоваскуларни усложнения^[28]. Други проучвания намират, че тежестта на ОСА директно

корелира със степента на загуба на бъбречната функция^[29]. Данните за приноса на ОСА за развитие на диабетна нефропатия са ограничени, но може да се каже, че поради сходството на патофизиологичните механизми е много вероятно ОСА да допринася за прогресирането на диабетната нефропатия.

Кохортно проучване сред пациенти с терминална бъбречна недостатъчност на хронично диализа показва, че 81.5% от пациентите на ХД демонстрират нарушения на съня, а 59.3% имат дневна сънливост. При 17% от пациентите причина за развитие на терминална ХБН е наличието на ЗД и диабетна нефропатия^[29].

• Периферна невропатия

Периферната невропатия, вследствие на ЗД II тип, е често срещана и засяга 60-70% от индивидите с диабет. Тежките форми на периферна невропатия са основна причина за ампутация на долните крайници^[30]. Патофизиологията на невропатията е комплексна, като включва исхемични и метаболитни механизми. Метаболитните фактори, медуирани от хипергликемията, водят до абнормен транспорт на енергия, увреда в аксоналния транспорт, повишена активност на сорбитолните пътища и увреда в миоцитния метаболитизъм. Исхемичните пътища се опосредстват от задебеляване и хиалинизиране на микроваскулатурата, което води до невронална исхемия^[31]. Проучване на *Tahrani и съвт.*, което търси конкретно взаимодействие между ОСА и периферната невропатия, намира, че пациентите със ЗД и ОСА имат четири пъти по-голям риск от развитие на невропатия в сравнение с тези без нарушения на дишането по време на сън^[32]. В същото проучване при индивиди с ОСА и периферна невропатия са намерени по-високи нива на нитротирозин и ли-

пиден пероксид, в сравнение с пациенти без ОСА. Повишените нива на тези съединения водят до нитрозативен и оксидативен стрес, който редуцира нервната перфузия, което резултира в увреда на съдовата реактивност на епинеуралните артериоли^[33].

Може да се каже, че са налице много данни, подкрепящи хипотезата, че ОСА е независим рисков фактор за развитие на периферна диабетна невропатия.

Лечение на ОСА и значение за нарушения глюкозен толеранс при пациенти с диабет

Силната асоциация между ОСА и инсулиновата резистентност предполага, че лечението с СРАР ще доведе до подобрен контрол на болестта при пациенти със ЗД II тип. Преглед на литературата по тази тема показва, че повечето проучвания, изучаващи ефекта на СРАР върху инсулиновата чувствителност, показват положителен ефект^[34,35,36], докато други не показват сигнификантно подобрене на хипергликемията или на нивата на инсулинова резистентност^[37,38]. В проучване на *Harsch и съвт.* Отговорът към терапията със СРАР е значимо по-добър при пациенти с ИТМ <30. Вероятното обяснение на този факт е, че затлъстяването е по-важна детерминанта за инсулинова резистентност, отколкото ОСА^[39]. Друго проучване демонстрира значително понижено на нивата на гликиран хемоглобин при лечение със СРАР, въпреки че не се наблюдава значима разлика в ежедневните вариации на нивата на глюкозата на гладно и инсулиновата резистентност. Вероятното обяснение на тези резултати е, че гликираният хемогло-

бин е по-добър маркер за дългосрочен контрол на заболяването, отколкото кръвната глюкоза и инсулиновата резистентност, които могат да флукуират^[40]. Това предполага, че мониторирането на гликирания хемоглобин може би е по-добър индикатор за ефекта от CPAP, отколкото инсулиновата резистентност и глюкозната утилизация. Скорошно рандомизирано и контролирано проучване показва дозозависим ефект, в зависимост от тежестта на заболяването и придържането към терапията. Инсулиновата чувствителност е значимо по-добра след лечение със CPAP при пациенти с тежка OSA (апнея/хипопнея индекс >30) в сравнение с пациенти с по-лека OSA. Същото проучване демонстрира, че всеки допълнителен час активно използване на CPAP се асоциира със сигнификантно подобрение на инсулиновата чувствителност^[35].

Въпреки някои различия в резултатите на различните проучвания, лечението със CPAP е от голямо значение за пациентите с нарушен глюкозен толеранс и ЗД II тип за подобрение на глюкозния метаболизъм. Лечението е изключително важно особено за пациенти с тежка OSA и субективни симптоми на ексцесивна сънливост.

Заклучение

В заключение може да се каже, че е налице взаимовръзка между OSA и развитието на инсулиновата резистентност, което води до нарушен глюкозен толеранс и развитие на ЗД II тип. Данните подкрепят тезата, че неадекватно лекуваната OSA води до развитие и прогресия на усложненията на ЗД II тип. Независимо от посоката на причинно-следствените връзки, асоциацията между OSA и ЗД II тип е безспорна. Въпреки че са налице противоречиви резултати, до момента

известните данни подкрепят използването на CPAP в лечението на пациенти със ЗД II тип и нарушен глюкозен толеранс. Лечението трябва да е индивидуализирано според конкретните нужди на отделния пациент. ■

Книгопис:

- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 263-276 [PMID: 19960649].
- Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest* 2010; 137: 95-101 [PMID: 19542260 DOI: 10.1378/chest.09-0791].
- Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235. [PubMed: 8464434].
- Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1592-1599. [PubMed: 16160020].
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431 [PMID: 9727886].
- 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: 50-54.
- Pillai A, Warren G, Gunathilake W, Idris I. Effects of sleep apnea severity on glycemic control in patients with type 2 diabetes prior to continuous positive airway pressure treatment. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 945-949.
- 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: 227-234.
- Pamidi S, Wroblewski K, Broussard J, Day A, Hanlon EC, Abraham V, Tasali E. Obstructive sleep apnea in young lean men: impact on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Care* 2012; 35: 2384-2389.
- Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, Garcia-Ocana A, O'Doherty RM, Polotsky VY, O'Donnell CP. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 851-857.
- Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 235-240.
- Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine* 2004; 28: 87-91.
- Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest* 2010; 137: 95-101
- 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: 1122-1127.
- Elmasry A, Lindberg E, Berne C, Janson C, Gislason T, Awad Tageldin M, Boman G. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med* 2001; 249: 153-161
- West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006; 61: 945-950.
- Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, Ewy GA, Howard BV, Punjabi NM. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 702-709.
- Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14: 486-495.
- Ficker JH, Dertinger SH, Siegfried W, König HJ, Pentz M, Sailer D, Katalinic A, Hahn EG. Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: the role of cardiovascular autonomic neuropathy. *Eur Respir J* 1998; 11: 14-19.
- Д. Петикова, Дихателни нарушения по време на сън: оценка на риска и клиничната ефективност от приложението на неинвазивна вентилация - nCPAP, BiPAP, VPAP в домашни условия дисертация за присъждане на

научна и образователна степен „Доктор“, Варна, 2008.

- Boland LL, Shahar E, Wong TY, Klein R, Punjabi N, Robbins JA, Newman AB. Sleep-disordered breathing is not associated with the presence of retinal microvascular abnormalities: the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2004; 27: 467-473.
- Rudrappa S, Warren G, Idris I. Obstructive sleep apnoea is associated with the development and progression of diabetic retinopathy, independent of conventional risk factors and novel biomarkers for diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 1535.
- Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, Begum S, Dubb K, Mughal S, Jose B, Piya MK, Barnett AH, Stevens MJ. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 434-441.
- Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, Somers VK. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102: 2607-2610.
- Fujita T, Hemmi S, Kajiwara M, Yabuki M, Fuke Y, Satomura A, Soma M. Complement-mediated chronic inflammation is associated with diabetic microvascular complication. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29: 220-226.
- Kapsimalis F, Varouchakis G, Manousaki A, Daskas S, Nikita D, Kryger M, Gourgoulanis K. Association of sleep apnea severity and obesity with insulin resistance, C-reactive protein, and leptin levels in male patients with obstructive sleep apnea. *Lung* 2008; 186: 209-217.
- Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Cardiovasc Ther* 2012; 30: 49-59.
- Karbay A, Buyukoglan H, Ozdogan N, Kaya E, Oymak FS, Gulmez I, Demir R, Kokturk O, Covic A. Obstructive sleep apnea syndrome is related to the progression of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 535-539.
- Kato K, Takata Y, Usui Y, Shiina K, Asano K, Hashimura Y, Saruhara H, Nishihata Y, Tomiyama H, Yamashina A. Severe obstructive sleep apnea increases cystatin C in clinically latent renal dysfunction. *Respir Med* 2011; 105: 643-649.
- de Oliveira Rodrigues CJ, Marson O, Tufic S, Kohlmann O, Guimarães SM, Togeiro P, Ribeiro AB, Tavares A. Relationship among end-stage renal disease, hypertension, and sleep apnea in nondiabetic dialysis patients. *Am J Hypertens* 2005; 18: 152-157.
- Д. Петикова, Д. Паскалев, К. Ненов, Кр. Ненова, В. Икономов, Нарушения на съня и ексцесивна дневна сънливост при пациенти с терминална хронична бъбречна недостатъчност на хроничнодиализа, Петри конгрес по Белообрни болести, София, от 14 до 17 юни 2012, книжка резюмета.
- CDC. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention: Atlanta, GA. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet11.htm>.
- Lalau JD, Arlot S, Quichaud J. [Pathogenesis of diabetic neuropathies]. *Ann Med Interne (Paris)* 1995; 136: 486-495.
- Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, Begum S, Dubb K, Mughal S, Jose B, Piya MK, Barnett AH, Stevens MJ. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 434-441.
- Obrosova IG, Mabley JG, Zsengeller Z, Charniakaya T, Abatan OI, Groves JT, Szabo C. Role for nitrosative stress in diabetic neuropathy: evidence from studies with a peroxynitrite decomposition catalyst. *FASEB J* 2005; 19: 401-403.
- Dawson A, Abel SL, Loving RT, Dailey G, Shadan FF, Cronin JW, Kripke DF, Kline LE. CPAP therapy of obstructive sleep apnea in type 2 diabetics improves glycemic control during sleep. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 538-542.
- Lam JC, Lam B, Yao TJ, Lai AY, Ooi CG, Tam S, Lam KS, IpMS. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2010; 35: 138-145.
- Shpirer I, Elizur A, Shorer R, Peretz RB, Rabey JM, Khairekht M. Hypoxemia correlates with attentional dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2012; 16: 821-827.
- Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadhiravan T, Lakshmy R, Jagia P, Kumar A. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2011; 365: 2277-2286.
- 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: 71-76.
- Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, Weintz G, Jahreis H, Fuchs FS, Wiest GH, Hahn EG, Lohmann T, Konturek PC, Ficker JH. 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.
- Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadhiravan T, Lakshmy R, Jagia P, Kumar A. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2011; 365: 2277-2286.

ФАКТ

Палецът на всеки е
гълъг колкото
носа му.

