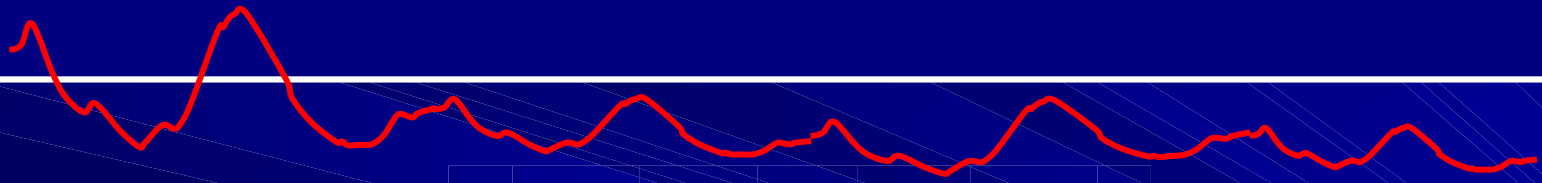


Syndróm spánkového apnoe a diabetes mellitus



Viliam Donič

Ústav fyziológie a spánkové laboratórium LF UPJŠ,
Košice

Prehľad

- Spánkové poruchy dýchania
 - Epidemiológia
 - Následky Spánkového apnoe
- Metabolické poruchy - patogenické mech.
 - SPD a Diabetes mellitus = nebezpečná kombinácia
- Efekt CPAP na výkyvy glukózy u diabetu 2 typu so závažnými SPD.

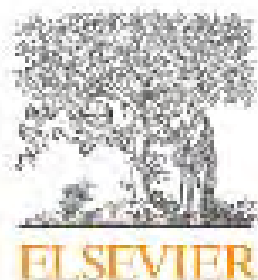


Polysomnografické vyšetrenie

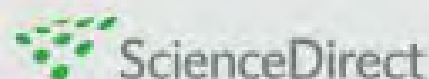
- simultánny záznam viacerých fyziologických parametrov počas spánku



- Štúdie potvrdzujúce zistenia, že spánkové poruchy dýchania sú nezávislým faktorom vedúcim k narušeniu METABOLICKÝCH funkcií:
- Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2005 Nov;99(5):1998-2007
- Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003; 22: 156–60
- 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, Mar 1; 165(5):562-563
- Tiihonen M, Partinen M, Narvanen S. The severity of obstructive sleep apnoea is associated with insulin resistance. *J Sleep Res* 1993; 2: 56–61
- Pallayova M, Donic V, Tomori Z. Beneficial effect of severe sleep apnea therapy on nocturnal glucose control in persons with type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 2008; doi.10.1016/j.diabres.2008.03.012



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres



Brief report

Beneficial effects of severe sleep apnea therapy on nocturnal glucose control in persons with type 2 diabetes mellitus[☆]

Maria Pallayova^{*}, Viliam Donic, Zoltan Tomori

Department of Physiology and Sleep Laboratory, P.J. Safarik University School of Medicine, Kosice, Slovakia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 January 2008

Accepted 14 March 2008

Published on line 25 April 2008

Keywords:

Type 2 diabetes mellitus

Sleep apnea-hypopnea syndrome

Continuous glucose monitoring

Glucose variability

Continuous positive airway pressure

SUMMARY

Given the consequences of sleep apnea and coexisting diabetes, satisfactory treatment of both diseases is required. Our results of continuous glucose monitoring in severe sleep apnea diabetic patients before and during continuous positive airway pressure/CPAP therapy showed significant reduction of nocturnal glucose variability and improved over-night glucose control on CPAP.

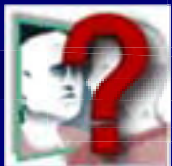
© 2008 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Spánkové apn → hyperglykémia

Mechanizmy

- Spánková hypoxemia (IL-6, TNF-alfa → glukózová intolerancia, IR)
- Sympatikotónia (↑glykogenolýza, glukoneogenéza)
- Opakované prebúdzania sa zo spánku
- Účinok na hypothalamo-pituitárnu-adrenálnu os
- Spánková deprivácia (↑večernej hladiny kortizonu)

Hypotéza



Neliečené/nediagnostikované SPD s opakovanými obštrukciami prietoku vzduchu s hypoxémiou môžu nepriaznivo vplyvať na REGULÁCIU GLUKÓZY u diabetikov s DM 2 typu.

Spánkové poruchy dýchania:

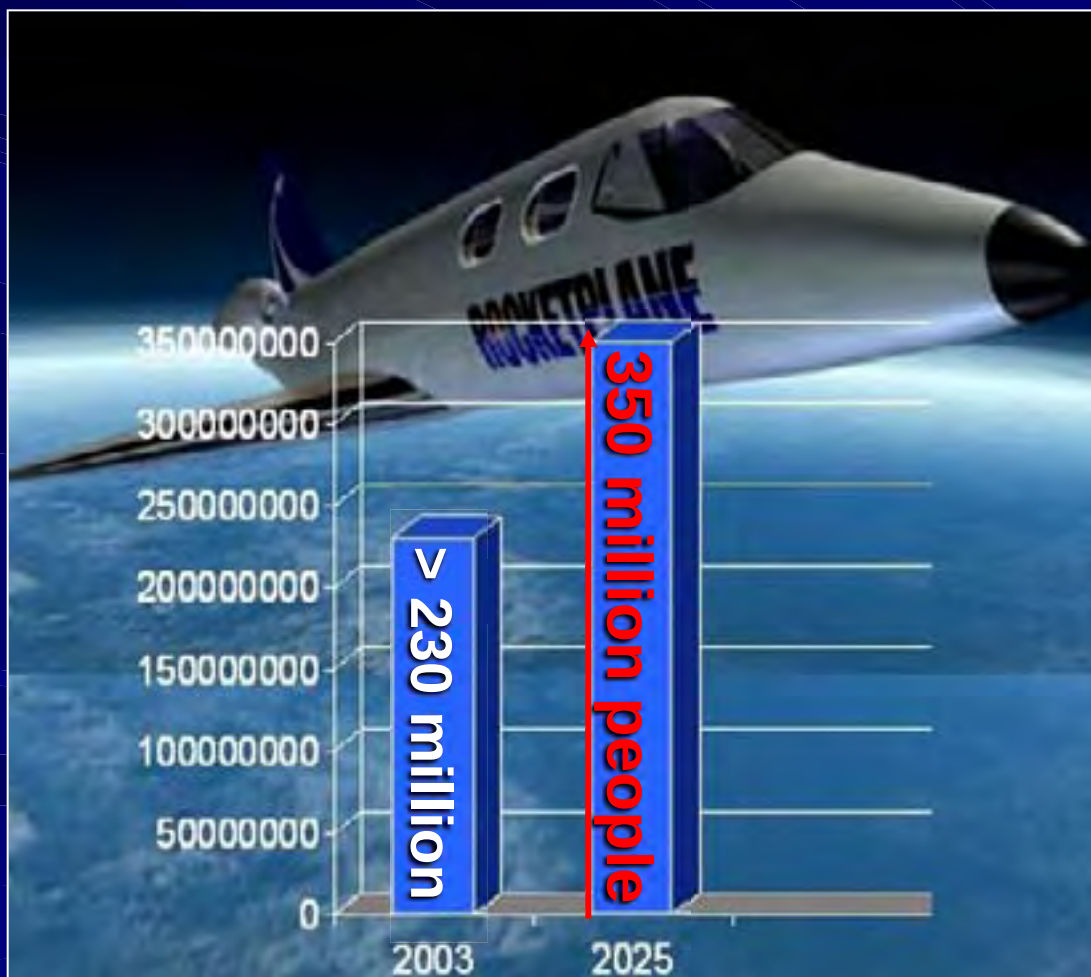
Epidemiológia

- prevalencia SPD vo svete 4-24% (OSAHS 0.3–5.1%)
- prevalencia OSAHS na Slovensku:
 - stredný vek - ženy 2%
 - stredný vek - muži 4%
 - stúpa s vekom
- SPD sú doposiaľ málo diagnostikované napriek tomu, že predstavujú zvýšenú chorobnosť a riziko dennej spavosti



Diabetes Mellitus:

Epidémia výskytu diabetu

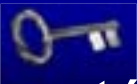


- Každý rok ďalších 6 miliónov ľudí **dostane** diabetes
- Každý rok viac ako 3 milióny úmrtí má priamy vzťah k diabetu
- Každých 10 sekúnd zomiera osoba na následky spojené s diabetom

Spánkové poruchy dýchania: Následky

Excesívna denná spavosť:

- **Znižuje pracovnú spôsobilosť**
- **Zhoršuje zdravie**
- **Dopravné nehody**



Potreba diagnostiky a liečby SPB stále narastá a stáva sa pre život dôležitou

Následky spánkového apnoe

metabolické

Inzulínová rezistencia,
metabolický syndróm,
priberanie, noktúria,
sexuálne poruchy

kardiovaskulárne

hypertenzia, poruchy
rytmu srdca,
kongestívne ochorenia
srdca, cerebrálne ikty,
infarkt myokardu

OSAHS

neurobehaviorálne

kognitívne poruchy,
poruchy pamäti a
úsudku, podráždenosť,
poruchy koncentrácie,
predčasné stárnutie,
zmeny osobnosti,
depresia.

iné

excesívna denná spavosť,
nehody zapríčinené únavou,
bolesti hlavy, pálenie záhy



Následky spánkového apnoe

metabolické

Inzulínová rezistencia,
metabolický syndróm,
priberanie, noktúria,
sexuálne poruchy

kardiovaskulárne

hypertenzia, poruchy
rytmu srdca,
kongestívne ochorenia
srdca, cerebrálne ikty,
infarkt myokardu

OSAHS

neurobehaviorálne

kognitívne poruchy,
poruchy pamäti a
úsudku, podráždenosť,
poruchy koncentrácie,
predčasné stárnutie,
zmeny osobnosti,
depresia. depression

iné

excesívna denná spavosť,
nehody zapríčinené únavou,
bolesti hlavy, pálenie záhy

Metabolické následky

Patogenetické mechanizmy

Priamy efekt hypoxémie na reguláciu glukózy

Porušená funkcia sympatiku

Uvolnenie prozápalových cytokínov, ovplyvňujúcich metabolismus

Inzulínová rezistencia



Metabolický syndróm

 Inzulínová rezistencia je prvá fáza rozvoja diabetu 2 typu



Neliečené SPD s opakujúcimi sa obštrukčnými epizódami a hypoxémiou môžu nepriaznivo ovplyvniť reguláciu glukózy aj pri už diagnostikovanom diabete 2 typu.

Priamy efekt hypoxémie
na reguláciu glukózy

Porušená funkcia
sympatiku

Uvolnenie
prozápalových
cytokínov,
ovplyvňujúcich
metabolizmus

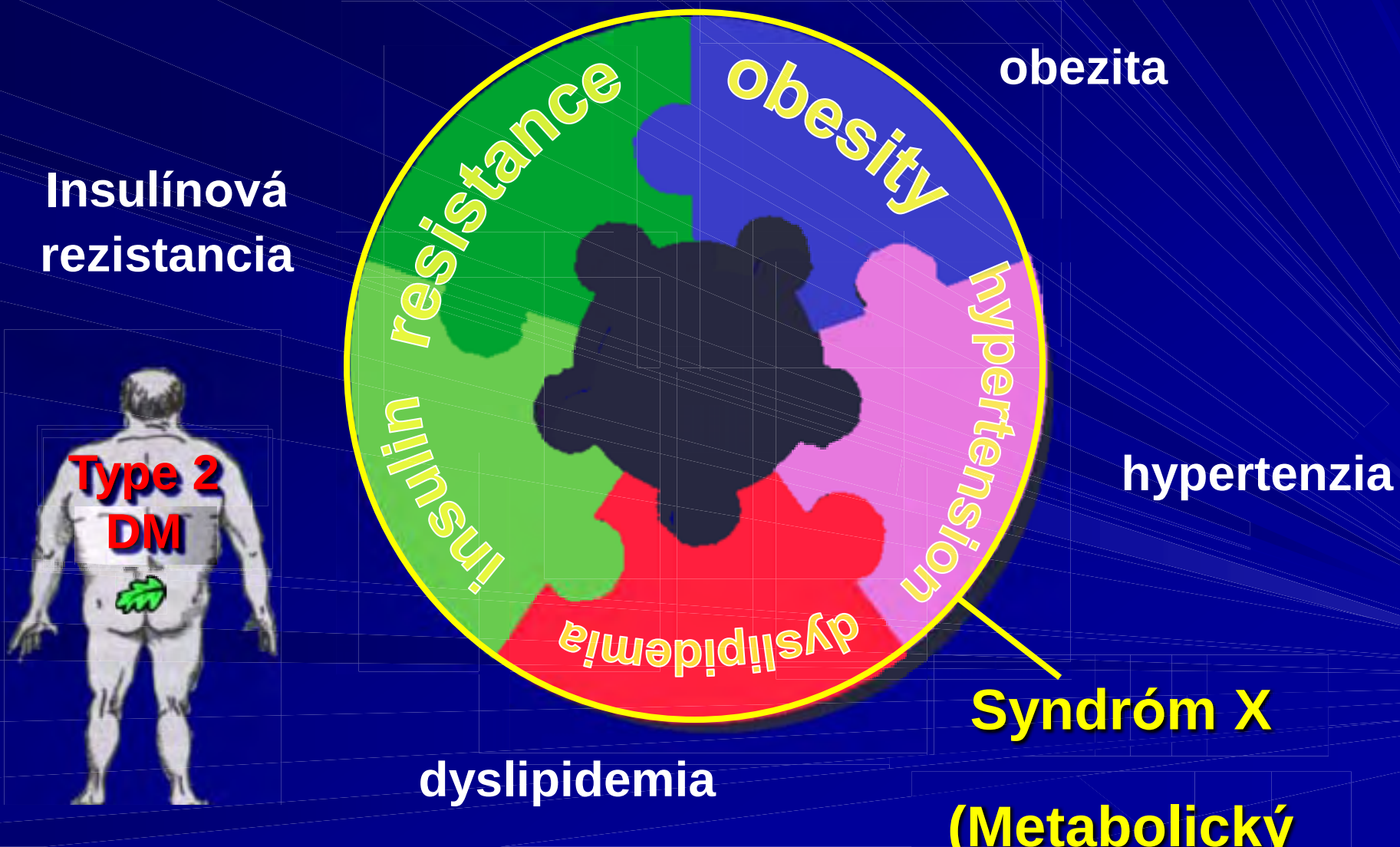
Inzulínová rezistencia

Metabolický syndróm



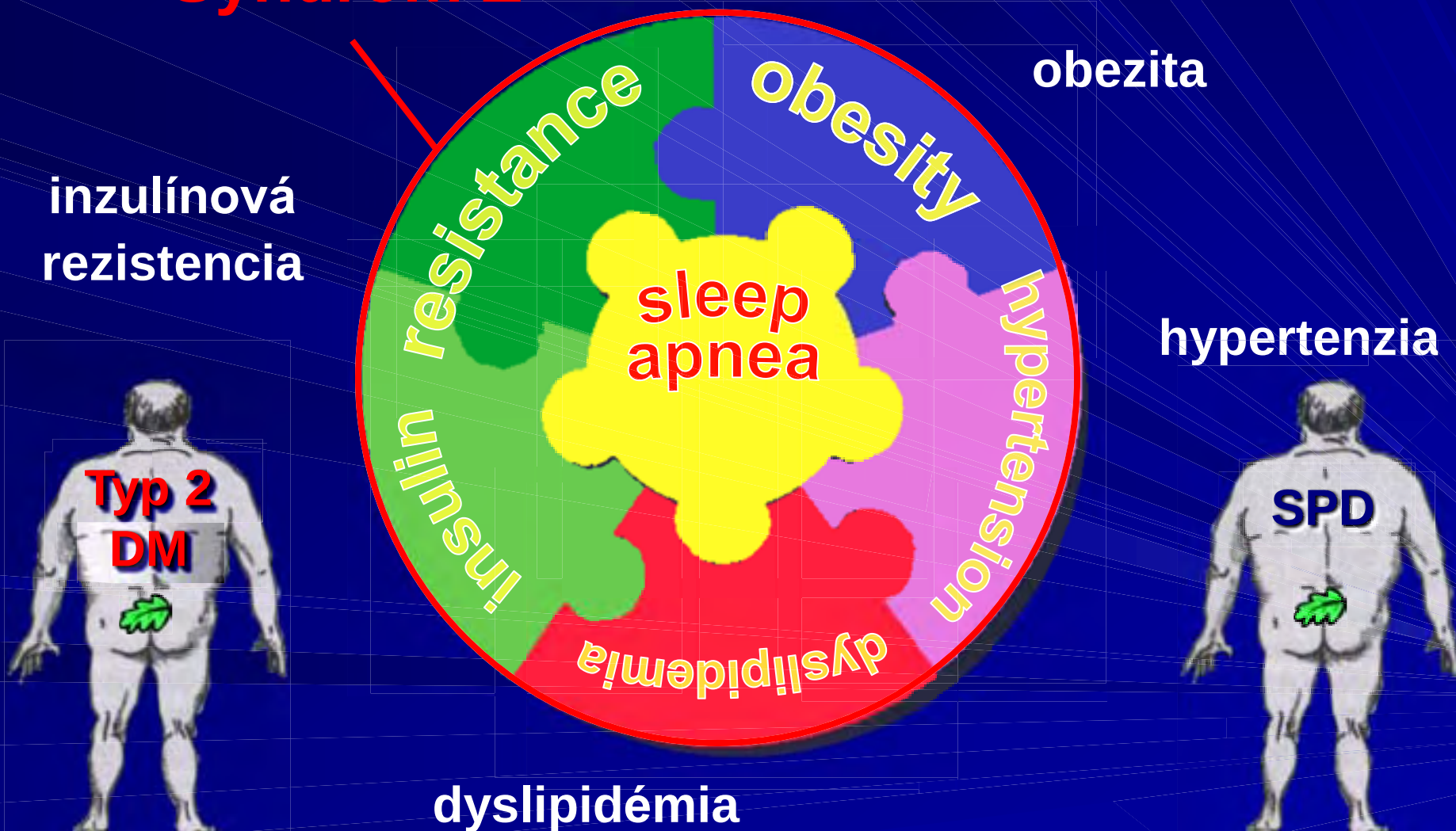
Inzulínová rezistencia je prvá fáza rozvoja diabete 2 typu

Typické spoločné znaky SPD a DM 2 typu





Spánkové apnoe + diabetes mellitus = **nebezpečná kombinácia**



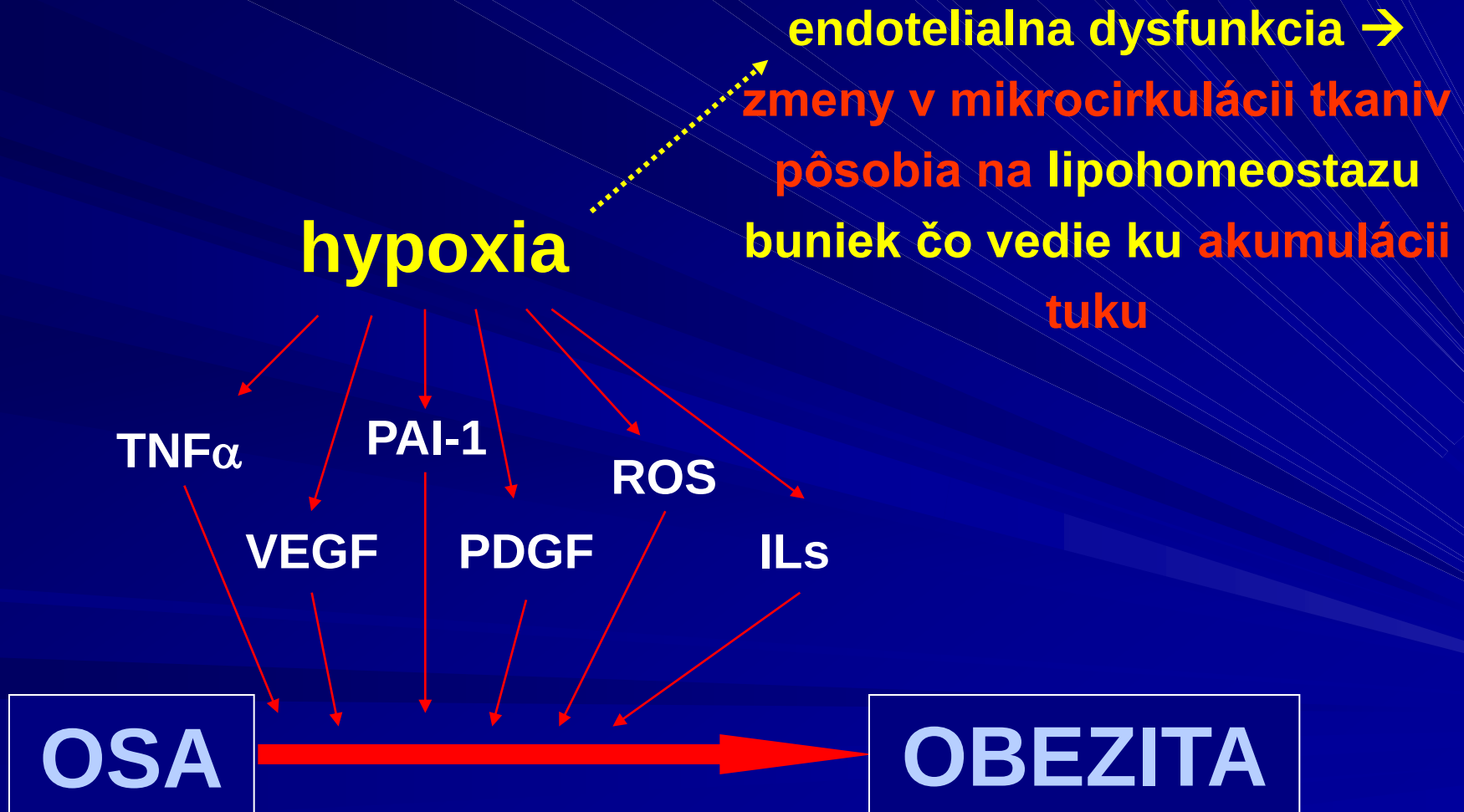
Faktory s dopadom na príjem potravy alebo obezitu.

- **leptin** - ↓ apetít, ↑ energetický výdaj
- **ghrelín** - (1999) "hormón hladu" ↑ apetít
 - **Zvýšená plazmatická hladina ghrelu pri obezite bez inzulínovej rezistencie**
 - **Znížená plazmatická hladina ghrelínu pri obezite s inzulínovou rezistenciou (IR)**
- **obestatin** - "anti-ghrelín" opačný účinok ako ghrelín - ↓ apetít
- **melanokortín** – hormón ↓ apetít
- **PYY 3-36** - hormón produkujúci sa v hrubom čreve s dlhotrvajúcim účinkom znižujúcim príjem potravy
- **oxymodulín** - hormón s významným účinkom na zníženie apetítu a príjmu potravy **pretrvávajúcim** viac ako 12 hodín.
- **GLP-1**, syntetický **exendin 4** – stimuluje sekréciu inzulínu, spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, inhibuje glukoneogézu v pečeni, a znižuje apetít.
- **orexin / hypocretin** ↑ **orexin bdenie** - ↓ orexin spôsobuje narkolepsiu
- **neuropeptide Y (NPY)** zvyšuje príjem potravy
- **Znížená citlivosť na inzulín alebo IR** vedie k obezite
- **kortizol** zvýšenie zapríčiňuje obezitu

Patofyziologické mechanizmy vedúce k obezite pri SPD



OSA - **HYPOXIA** - OBEZITA



NESPAVOSŤ → OBEZITA

- zvýšenie kortizolu
- pokles rastového hormónu a tyreotropínu
- strata cirkadiánnej rytmicity spánok - bdenie
- ↑ aktivácia sympatika
 - ↑ leptín
 - ↑ inzulín
- pokles glukózovej tolerancie
- zmeny v centrálnej kontrole riadenia príjmu potravy
 - ghrelín, leptín, obestatin

OSA – SYMPATIKUS - OBEZITA

→ v pozadí narušenej spánkovej architektúry stoja poruchy energetického metabolizmu, ale aj zvýšená **aktivita sympatika** a znížená aktivita parasympatika (Kronholm, 1996)

Nerovnováha v ANS a **poruchy vylučovania lipolytických a anabolických hormónov** (katecholamínov, kortikosteroidov) zhoršuje SPD a inzulínovú senzitivitu a napomáha rozvoju syndrómu X

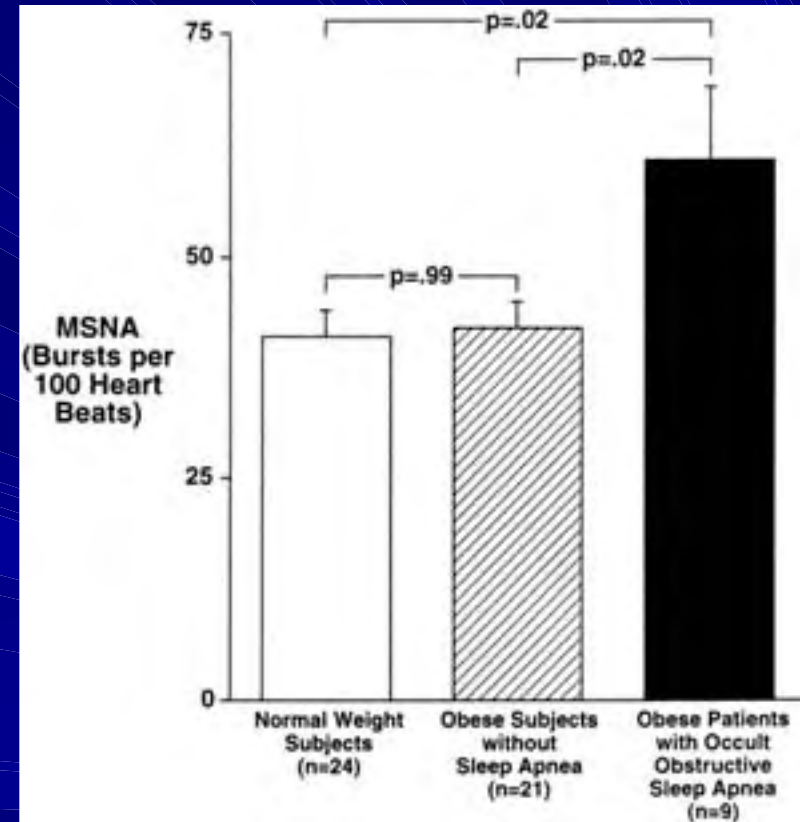
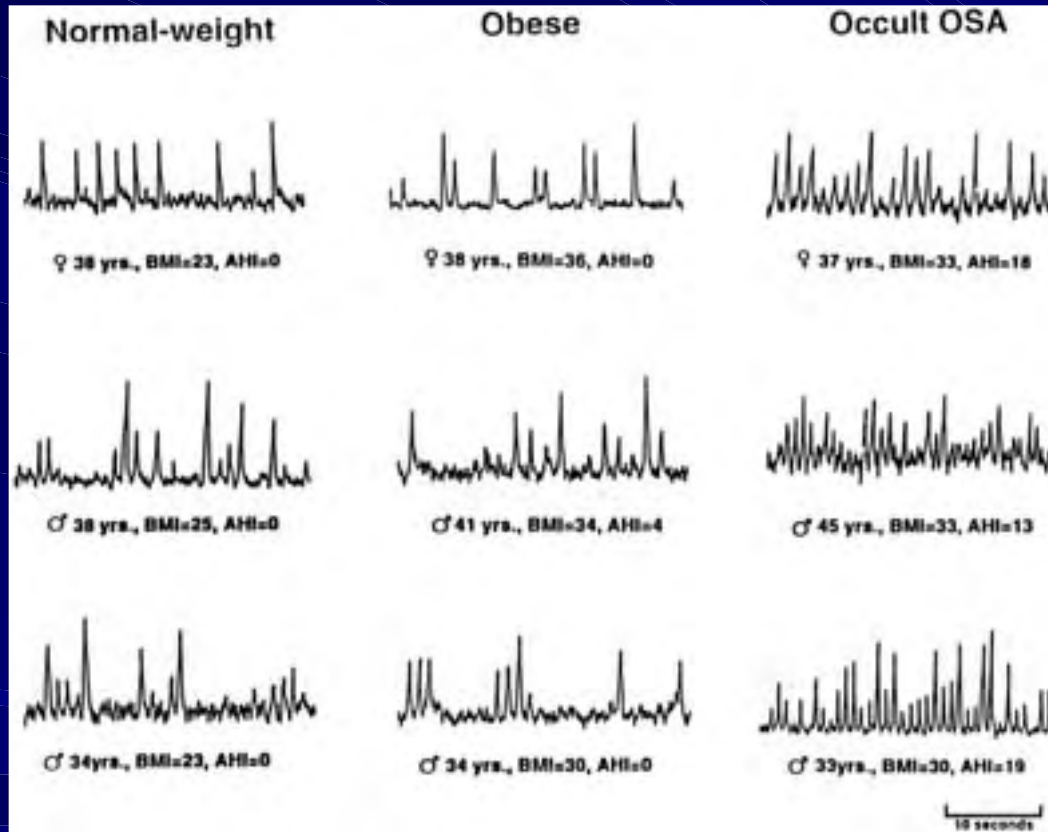
→ pri rozvinutom OSAS **nočné hypoxické epizódy** ďalej zhoršujú nerovnováhu v ANS

katecholaminy

↑ **aktivácia
sympatiku**

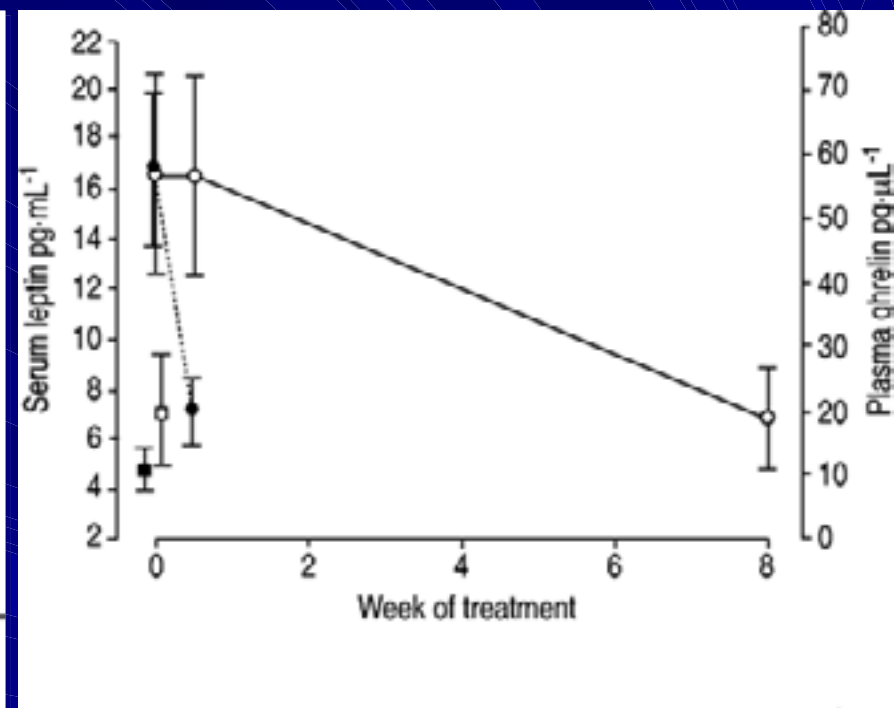
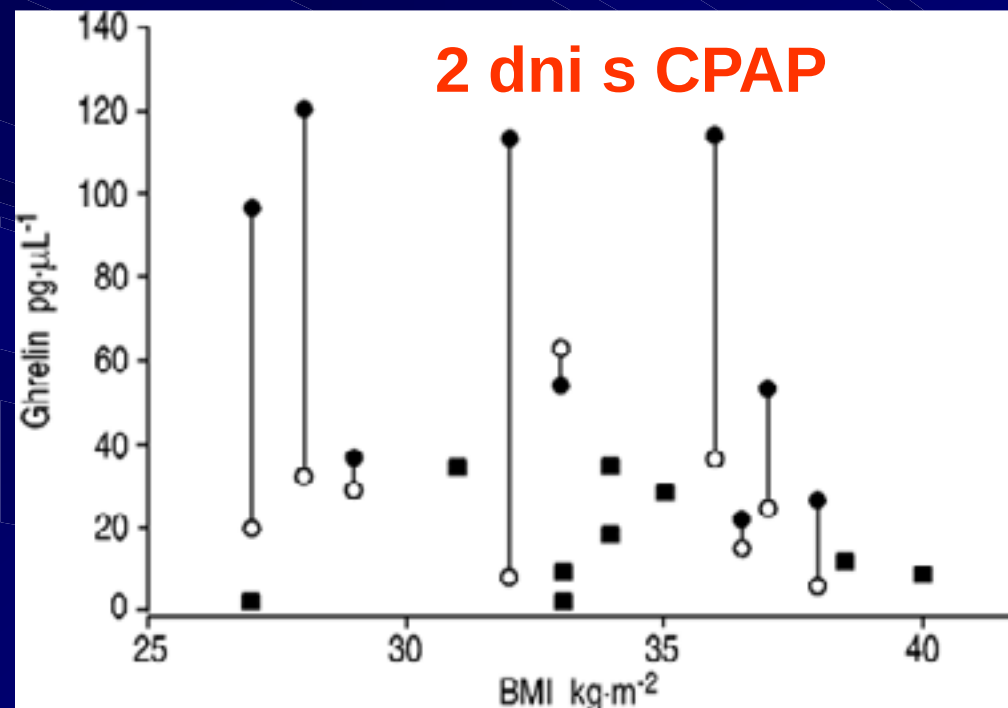


OSA SYMPATIKUS OBEZITA



Narkiewicz K, et al, Circulation. 1998;98(8):772-6

Zmeny leptinu a ghrelinu pri liečbe CPAP



→ CPAP liečba **signifikantne znižuje plazmatickú hladinu ghrelinu** a to už po 2 dňoch a **hladiny leptínu po 8 týždňoch**, aj pri nezmenenom BMI → preto **zvýšené hladiny ghrelinu a leptínu nie sú závislé iba na obezite.**

CPAP odstraňuje hypoxiu

nCPAP

CPAP odstraňuje hypoxiu

SatO₂ (%)

SF (c/min)

Centrálne apnoe (s)

Obštrukčné apnoe (s)

Zmiešané apnoe (s)

Hypopnoe (s)

Bdel.
REM
S1
S2
S3
S4
Poh.

EMG

Delta vlny EEG

Pohyby očných bulbov

23h00

0h00

1h00

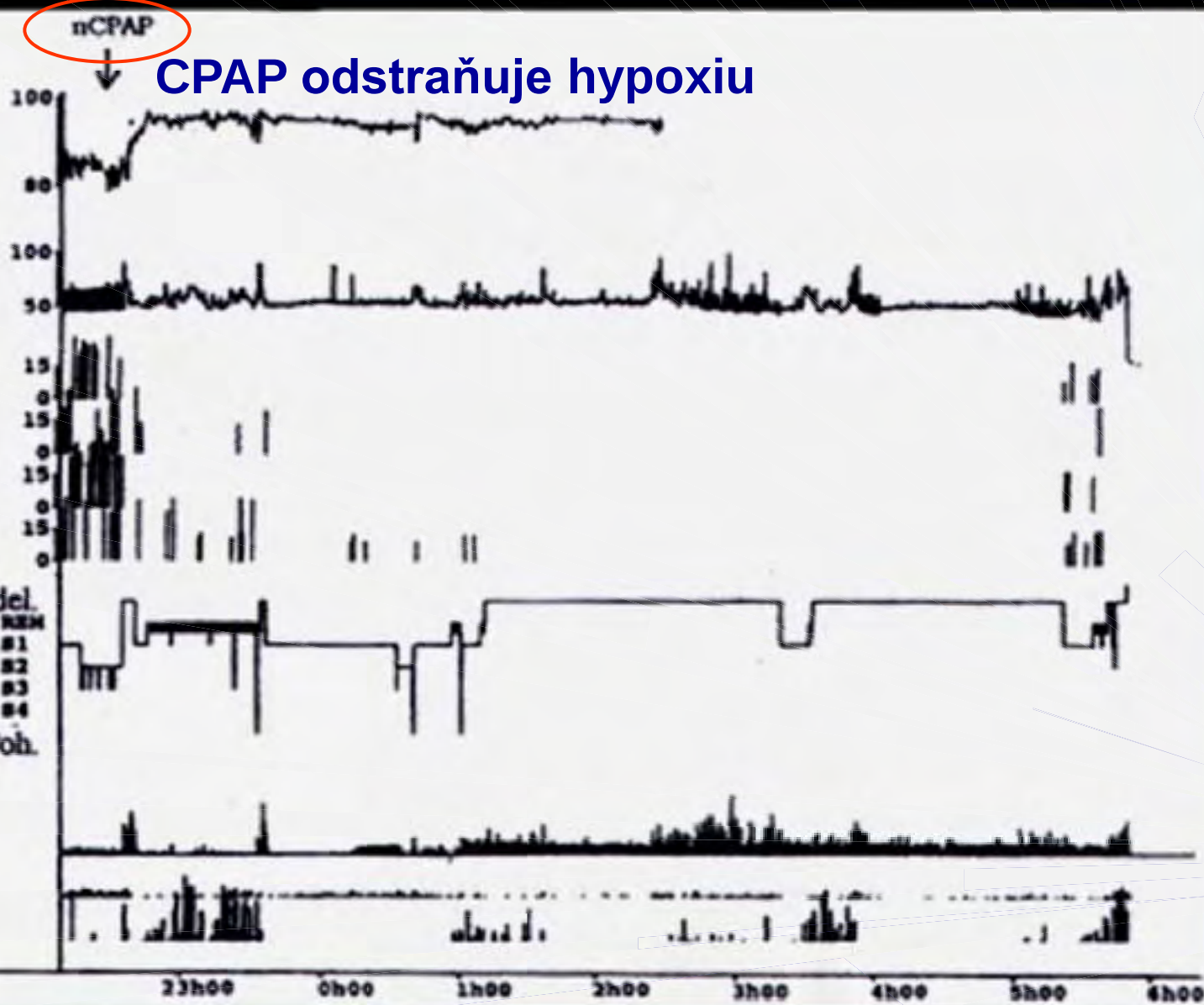
2h00

3h00

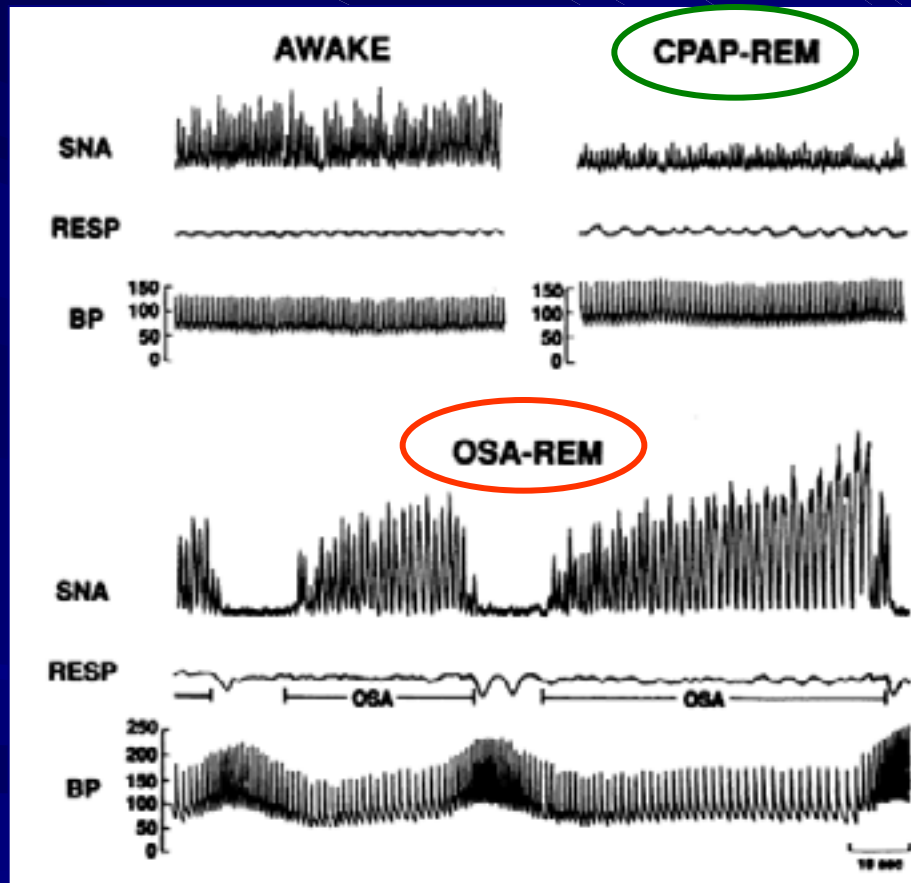
4h00

5h00

6h00



Prínos CPAP pre REM



významné zníženie
aktivity sympatika
pomocou CPAP

pozitívny dopad na REM
spánok

CPAP LIEČBA



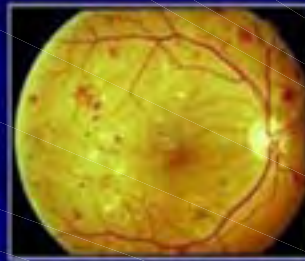
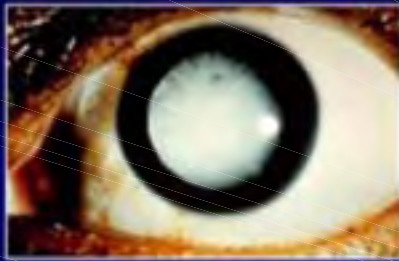
aplikácia kontinuálneho pozitívneho tlaku do horných dýchacích ciest prostredníctvom nazálnej masky

- 1981 - Collin Sullivan použil CPAP v liečbe OSAS
- v súčasnosti najefektívnejšia terapeutická modalita
- terapeutický tlak najčastejšie 4-11 cm H₂O
- indikovaná pri ťažkom stupni SPD
- odstraňuje chrápanie, bráni vzniku obštrukcie HDC
- účinná pri všetkých typoch porúch dýchania

1. Pôsobí ako účinnosť liečby vzrastá priamoúmerne so stupňom závažnosti ochorenia
2. Reflexne na respiračné centrum ovplyvnením generátora dychového vzoru

Diabetes mellitus:

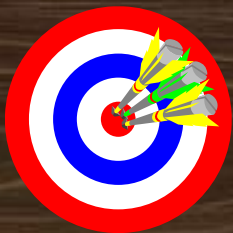
Zdravotné následky



Diabetes Mellitus:

Zdravotné následky

Cieľom efektívnej liečby diabetu je dostať pod kontrolu hladinu glukózy a udržať ju v požadovaných cieľových hodnotách, čo je najlepšia cesta ako minimalizovať riziko komplikácií



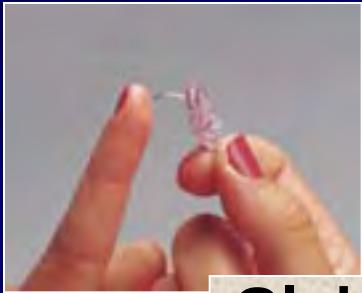
CIEĽ: Udržať požadované hodnoty glukózy v krvi



OSAHS - GLUKÓZA - CPAP ŠTÚDIE

- Niekoľko štúdií naznačovalo, že OSAHS má patofyziologický vzťah k narušenej glykemickej homeostáze a že CPAP je dôležitou liečbou s potenciálom zlepšiť odpoveď organizmu na inzulín.
- Súčasné údaje ohľadom účinku CPAP na glykémiu boli rozporuplné a často im chýbali objektívne výskumné metódy.
- Naše pilotné štúdie s CGMS ukazujú, že spánkové apnoe doprevádzané závažnými desaturáciami O₂ majú okamžitý účinok na zvýšenie nočných hladín glukózy u diabetikov 2 typu so závažným neliečeným OSAHS.

KONTINUÁLNY GLUKÓZOVÝ MONITOROVACÍ SYSTÉM (CGMS)



**Glukózový
senzor**



monitor



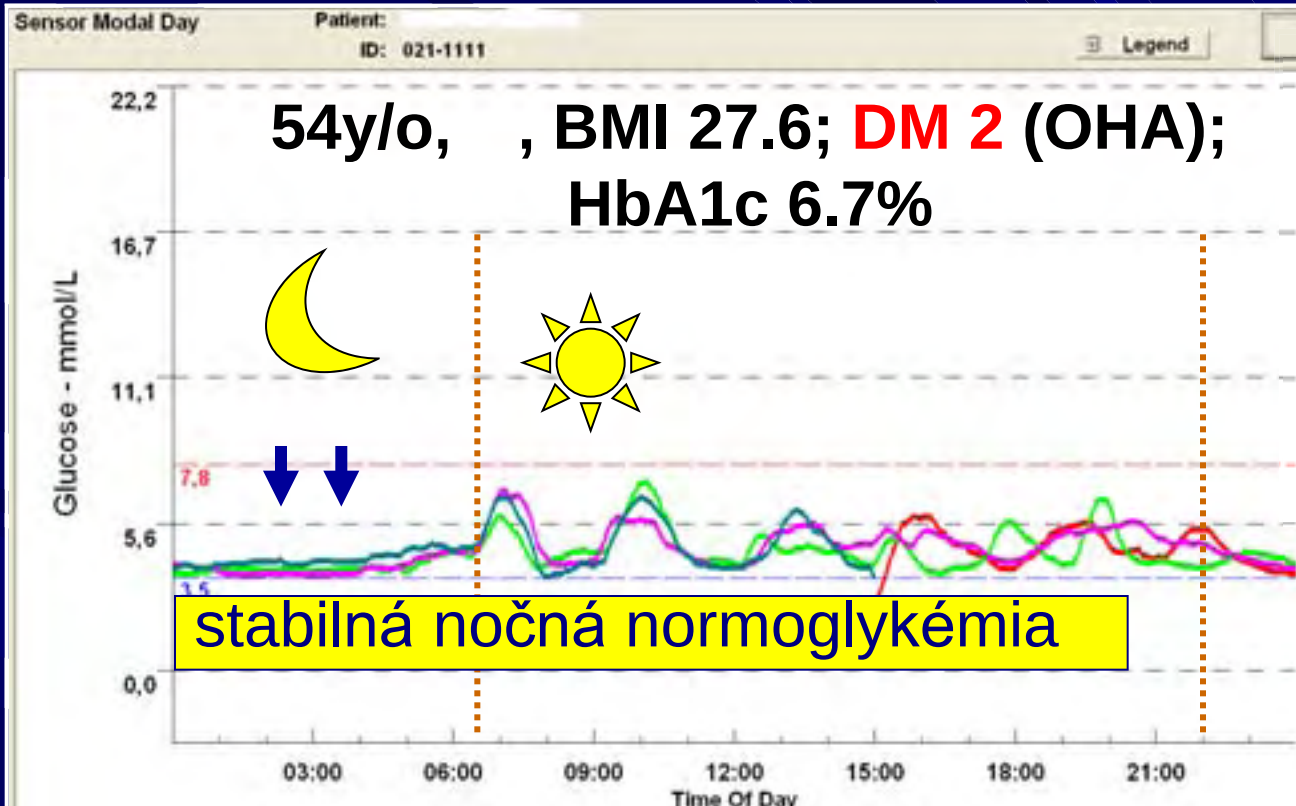
kom-Stanica



zavádzač



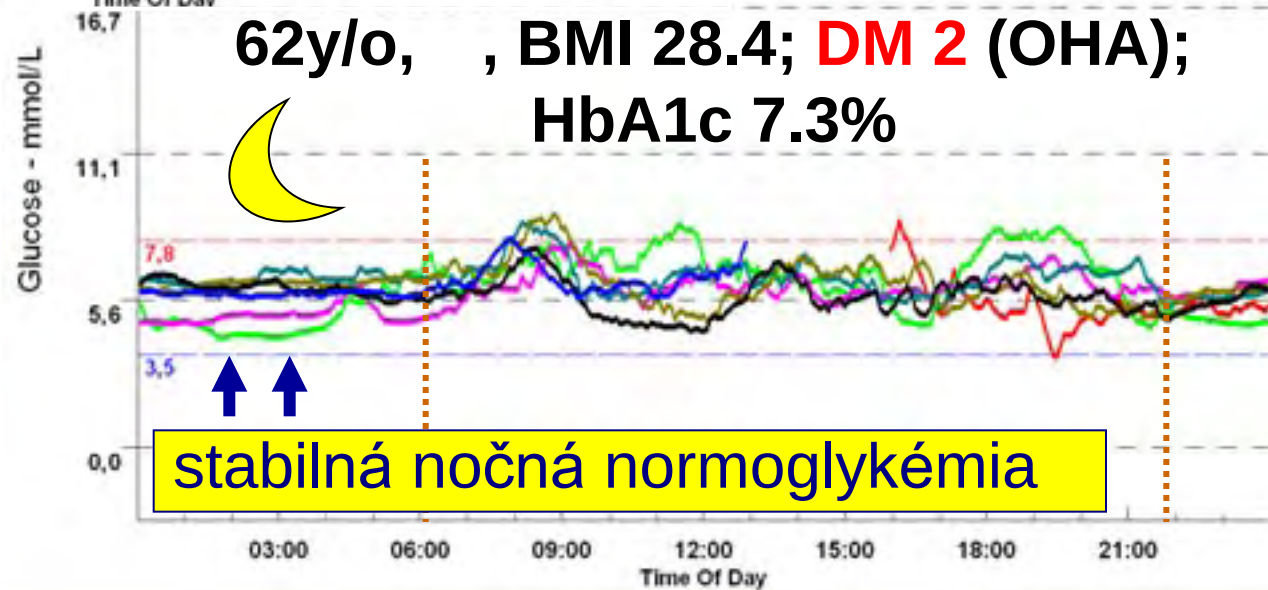
Načítanie dát z prístroja



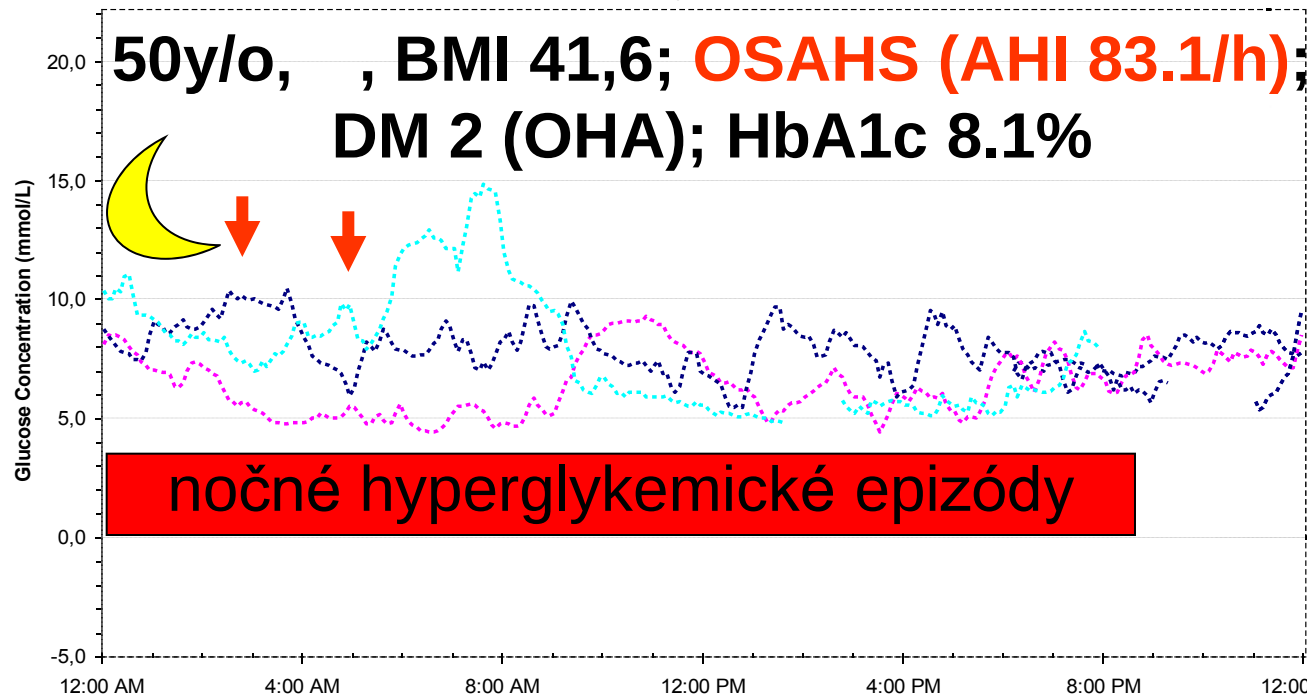
**DM 2 typu
bez
OSAHS**



CGMS



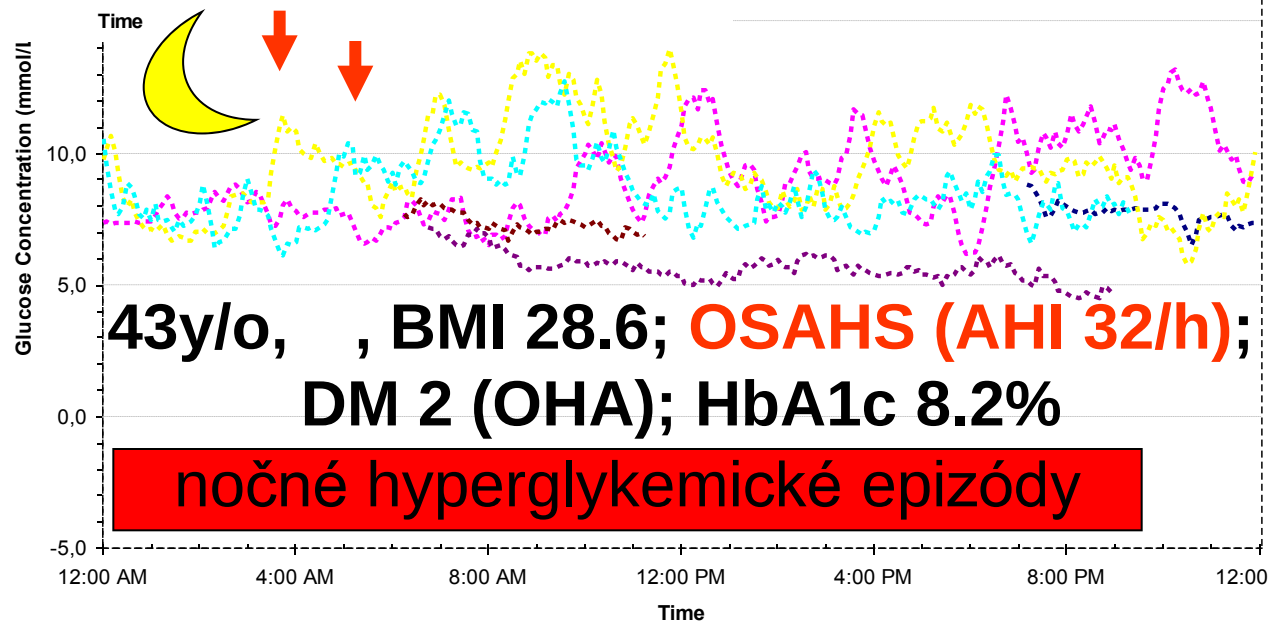
Glucose Sensor Profile
Modal Day



**DM 2 typu
& OSAHS
pred
CPAP**



CGMS



Cieľ našej štúdie

- Predpokladali sme, že CPAP (tým, že eliminuje závažné O₂ desaturácie, zníži celkovú hyperaktiváciu sympatika, atď.) môže zlepšiť aj glykémiu u pacientov s OSAS, ktorí zároveň trpia na diabetes 2 typu.
- Aby sme zistili okamžitý efekt CPAP na glykémiu u pacientov so závažnými OSAS a s diabetom 2 typu uskutočnili sme CGMS paralelne s celonočným PSG.

Pacienti a metódy

- Z 30 pacientov s diabetom 2 typu a predtým diagnostikovaným ťažkým SPD sme vybrali do štúdie 14 (12 mužov 2 ženy) u ktorých sme uskutočnili CGMS.

Charakteristika pacientov (n=14)	Ø ± SD
Ø vek (roky)	54 ± 6
Ø trvanie diabetu (roky)	3.7 ± 1.5
Ø HbA1c (%) - HPLC metóda	7.5 ± 0.9
Ø BMI (kg/m ²)	37.4 ± 6.3



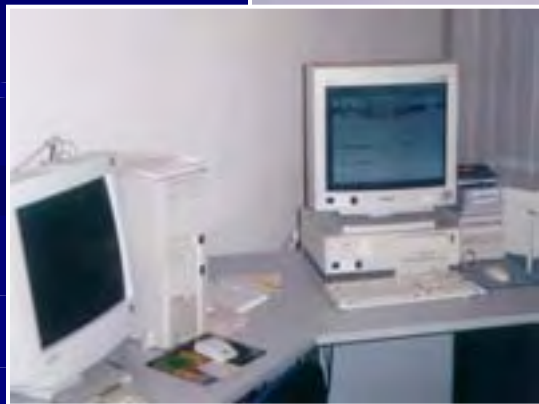
- Pacienti podstúpili 2 celonočné PSG vyšetrenia v Spánkovom laboratóriu paralelne s CGMS vrátane diagnostickej noci pred CPAP a noci s CPAP
- Diabetický liečebný režim bol ponechaný nezmenený počas obdobia CPAP liečby.

Pacienti a metódy

- Hodnotili sme výsledky PSG a CGMS pred a po CPAP, aby sme zistili okamžitý efekt CPAP na nočnú glykémiu
- Hlavný posudzovaný parameter:
 $AUC_{>7,8(0-480min)}$ pre 8-hodinovú dobu noci (22-6 hod)
- Ďalšie hodnotené parametre:
AHI, parametre O_2 saturácia, priemerná hodnoty nočnej glykémie CGMS
- Štatistická analýza: korelácia, Studentov t-test

SPÁNKOVÉ LABORATÓRIUM

LF UPJŠ - KOŠICE







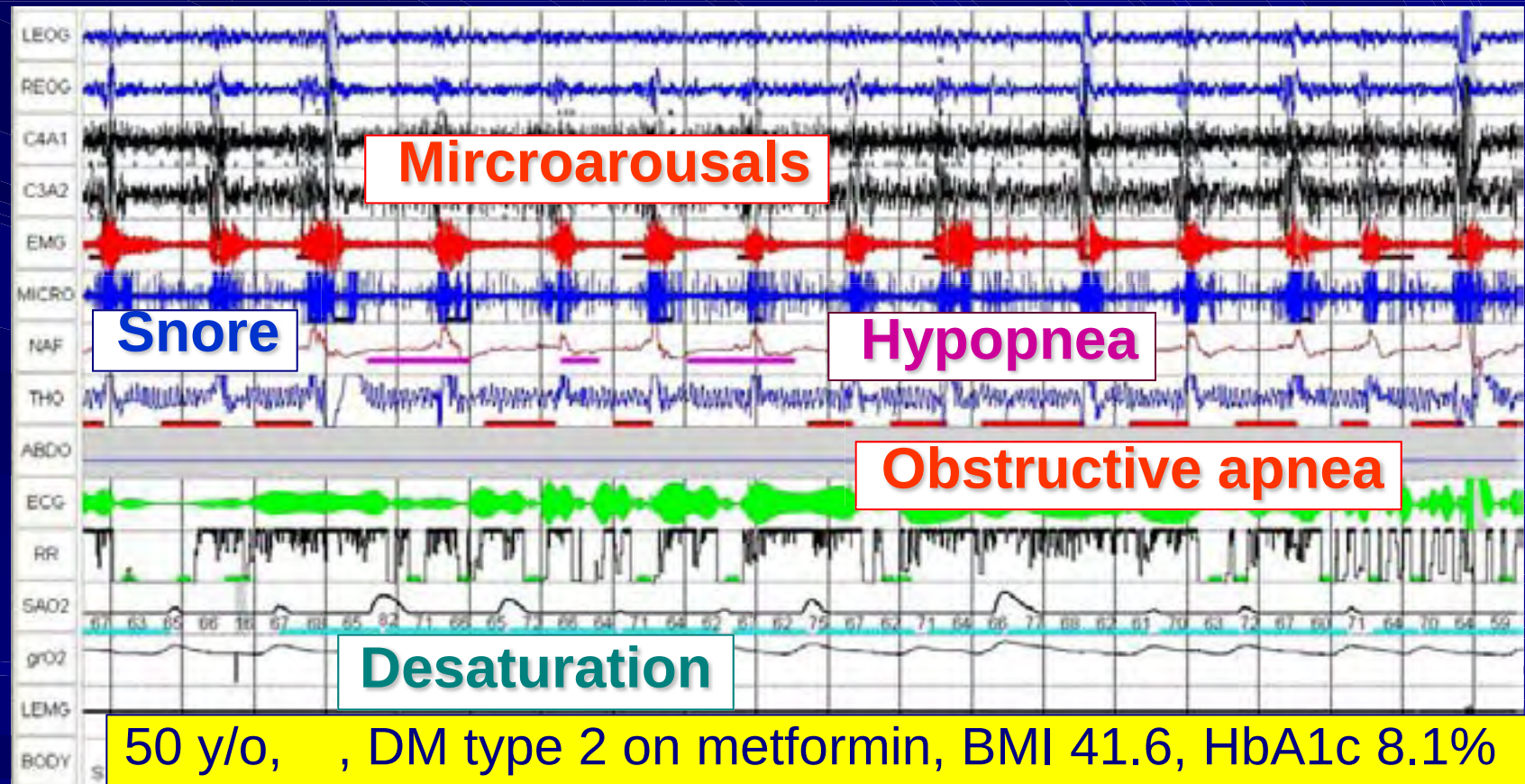






Polysomnogram - diagnostická noc

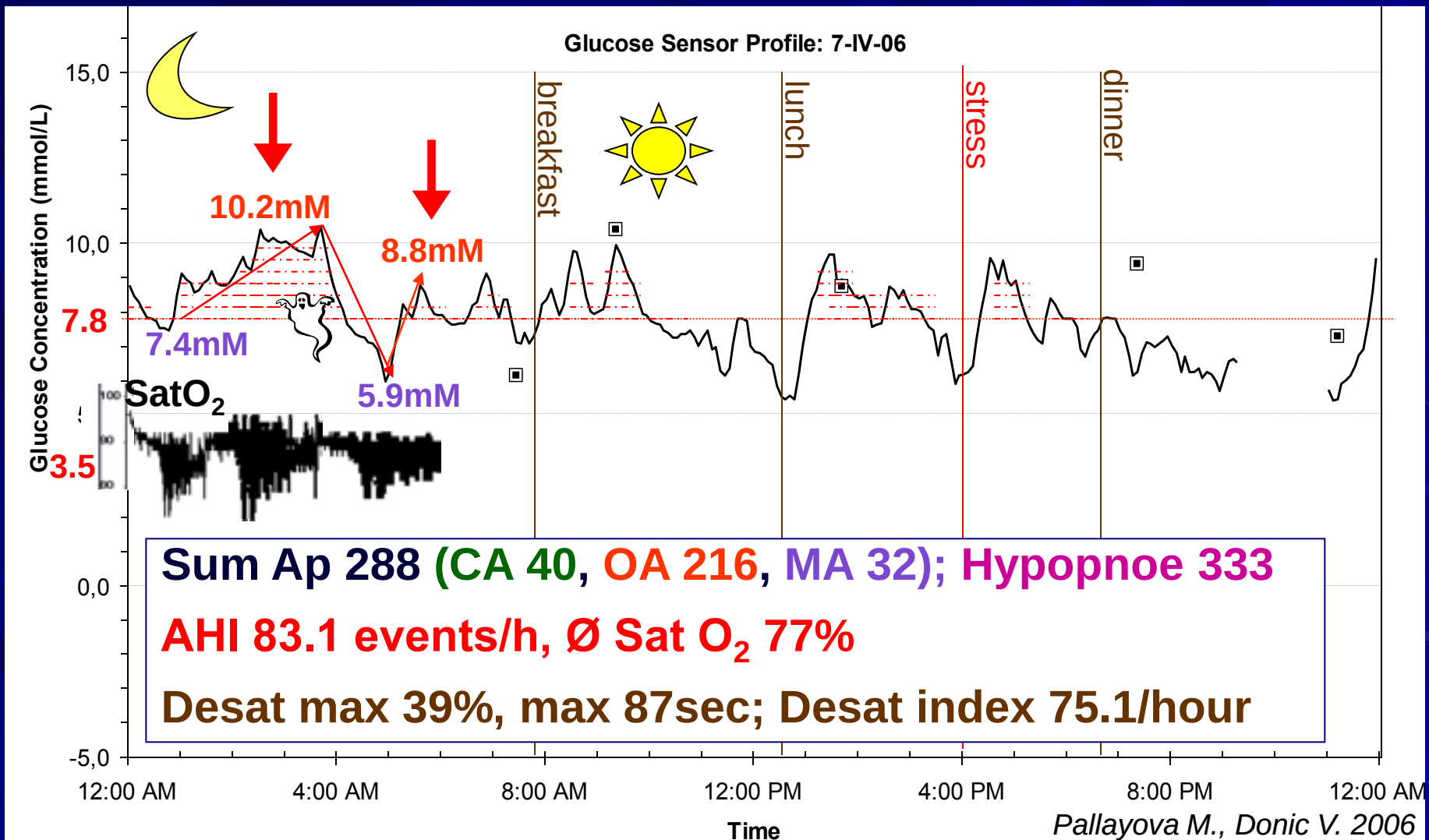
➤ ťažké OSAHS s ťažkou O₂ desat. a častým prebúdzaním sa



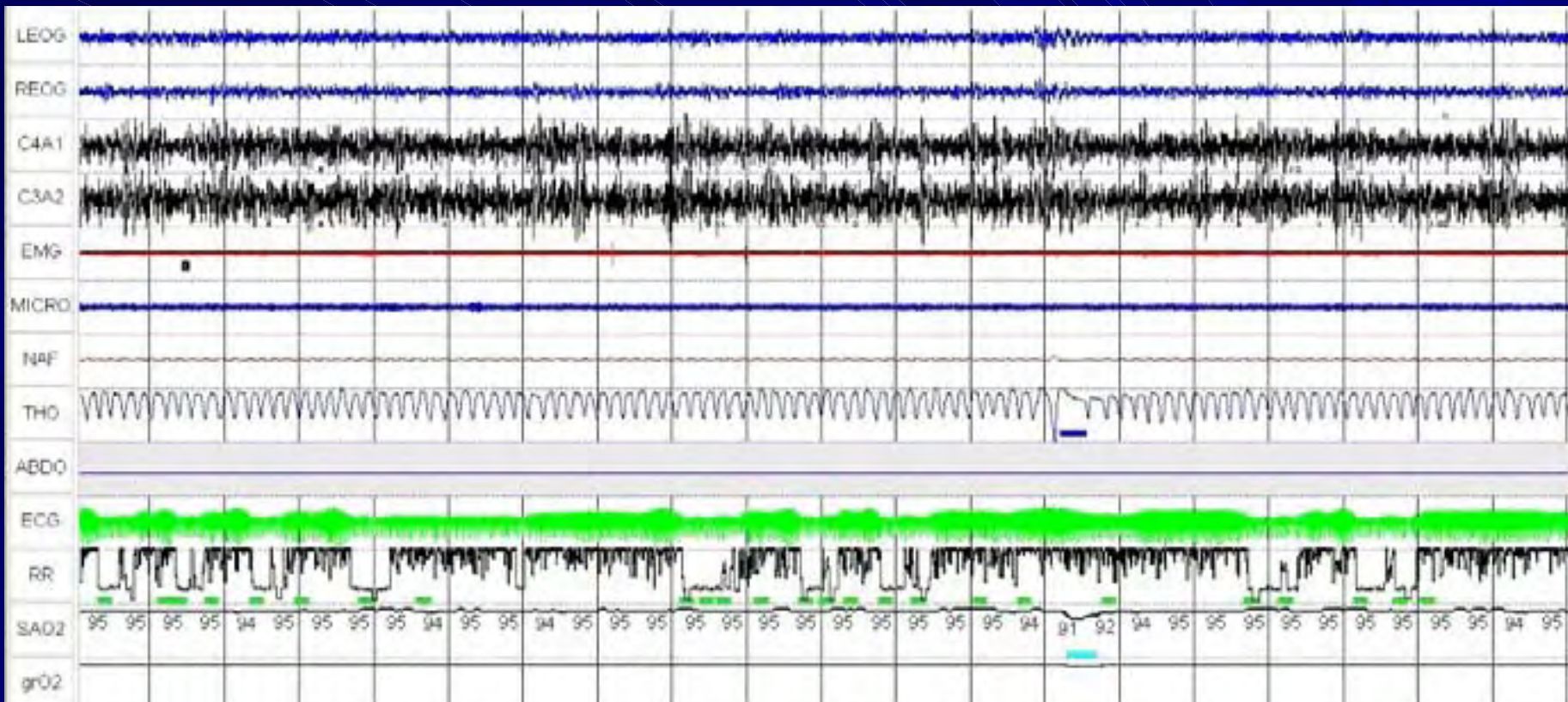
Sum Ap 288 (CA 40, OA 216, MA 32); Hypopnoe 333
AHI 83.1 events/h, Ø Sat O₂ 77%; Desat max 39%

CGMS profil - diagnostická noc

➤ *Nočné výkyvy hyperglykémie majú vzťah k závažným O₂ desat.*



Polysomnogram - CPAP noc

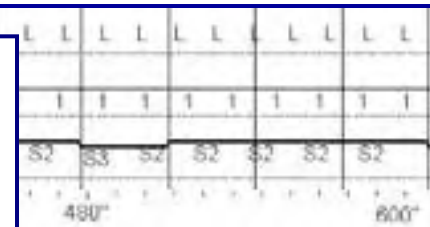


Apnoea/hypopnoea index: 5.7 events/hour Arousal index: 14.8/hour

Sum Ap 11 (CA 8, OA 3, MA 4); Hypopnoe 14

Ø Sat O₂ 96%; Avg. Low SpO₂: 92%

Desat max 8%, Desat max dur: 25.0s, Desat index 5.3/h

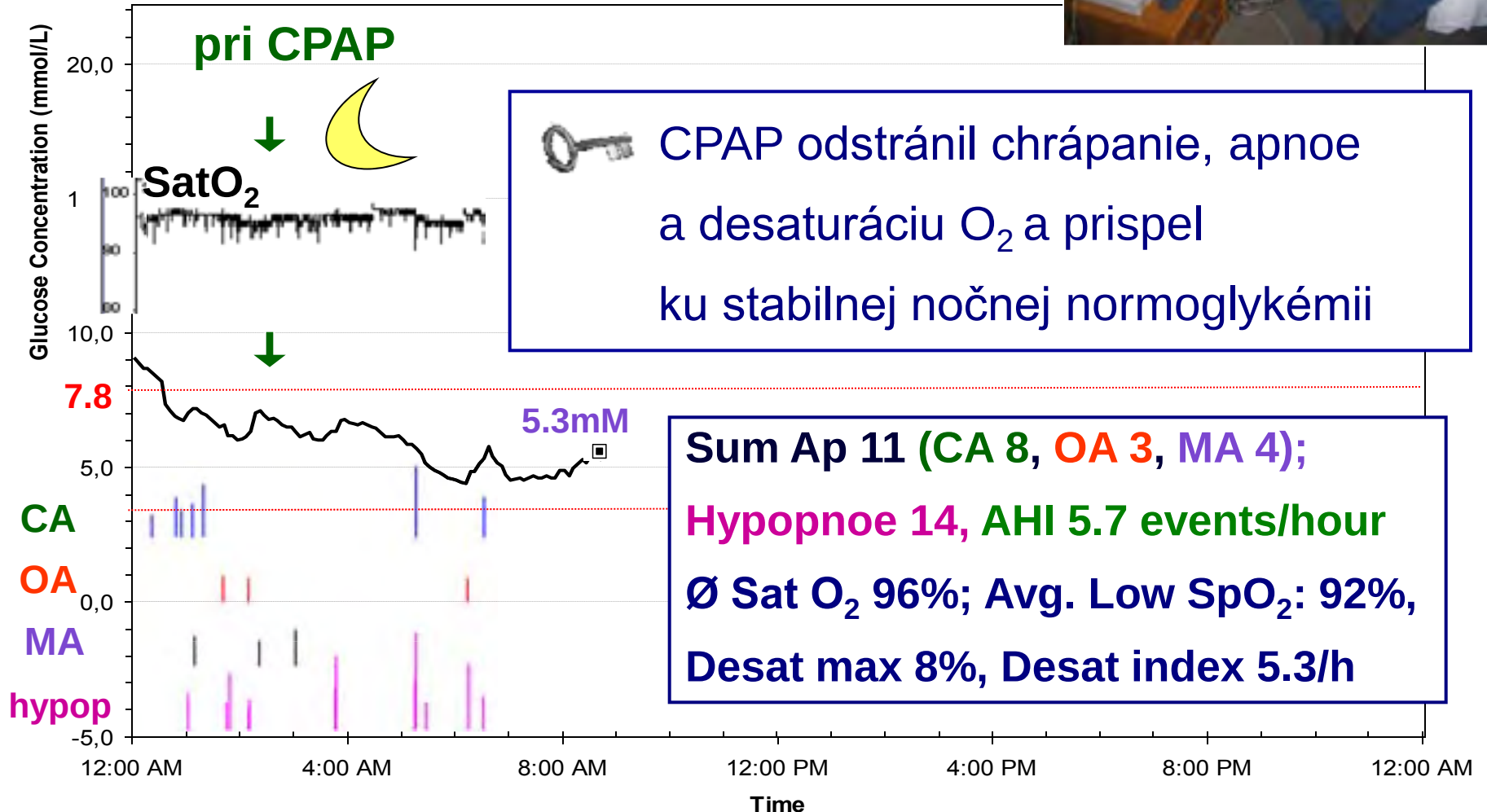


CGMS profil

noc s - CPAP



Glucose Sensor Profile: 8-IV-06

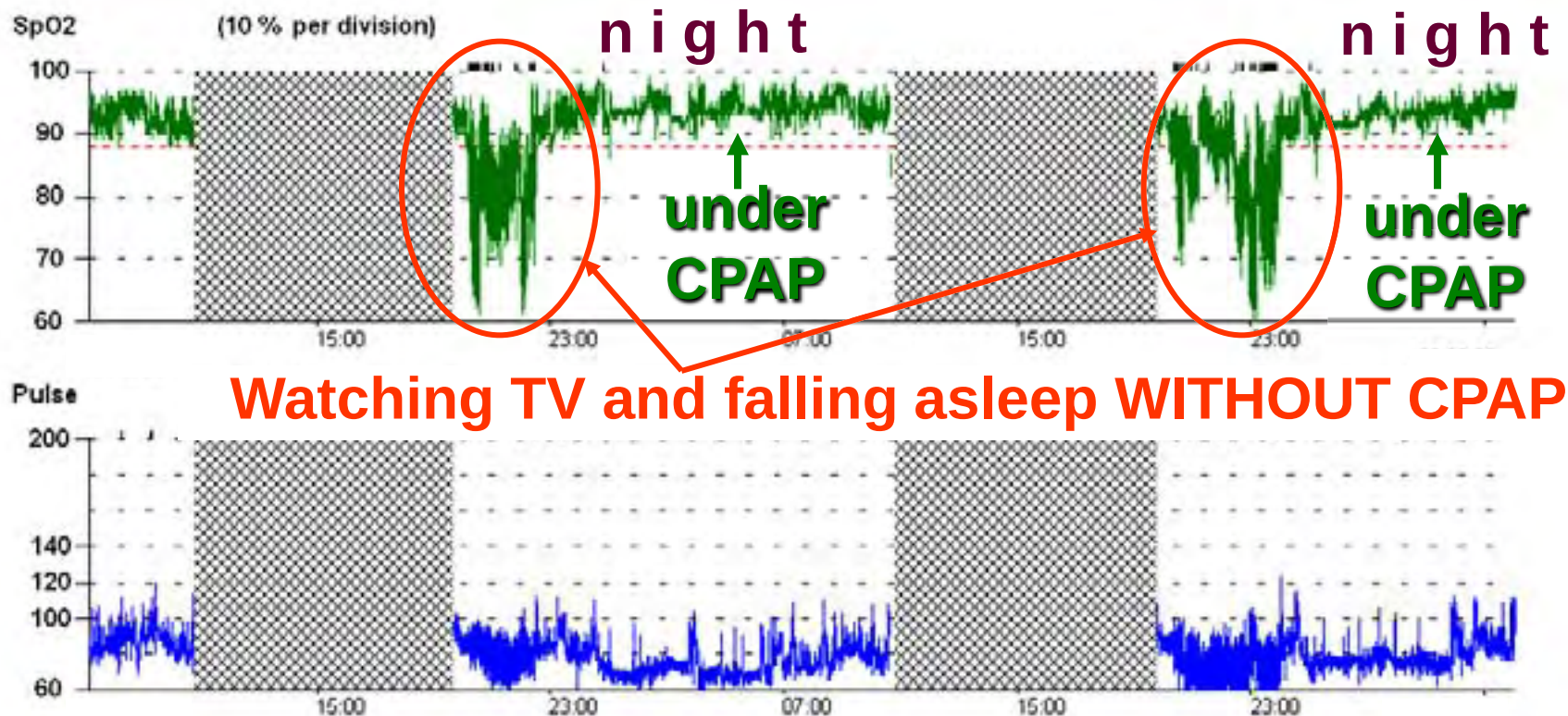


CPAP odstránil chrápanie, apnoe a desaturáciu O₂ a prispel ku stabilnej nočnej normoglykémii

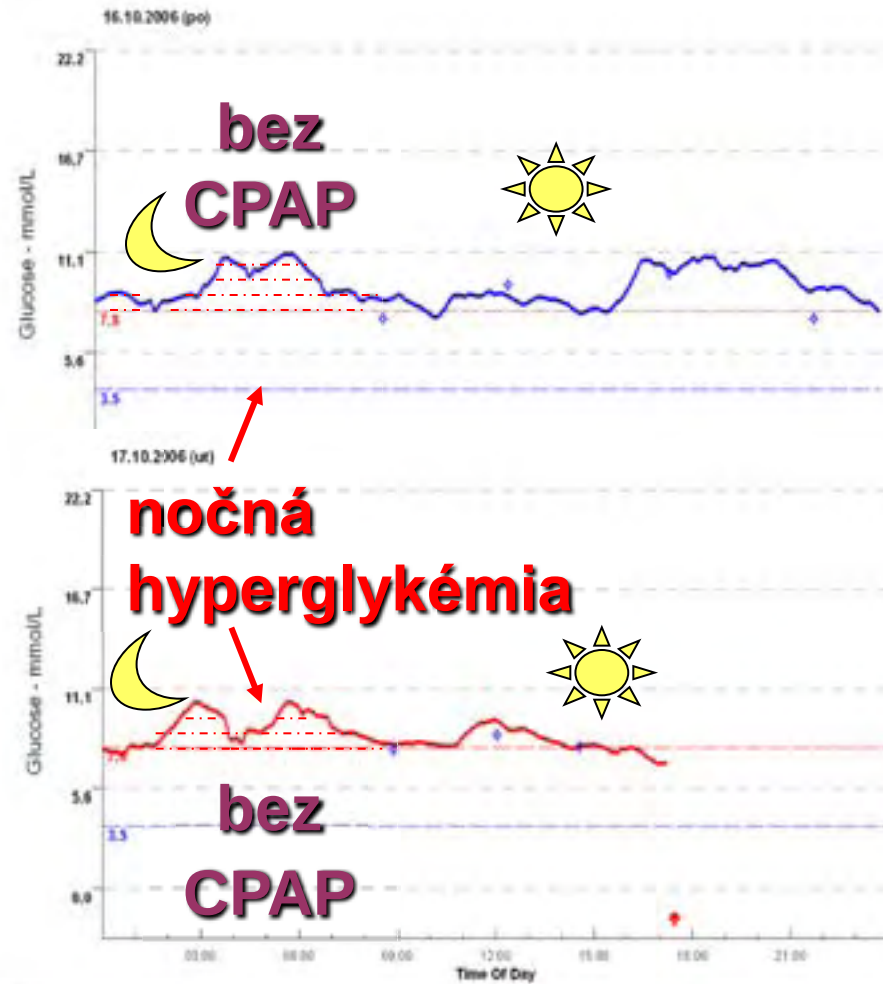
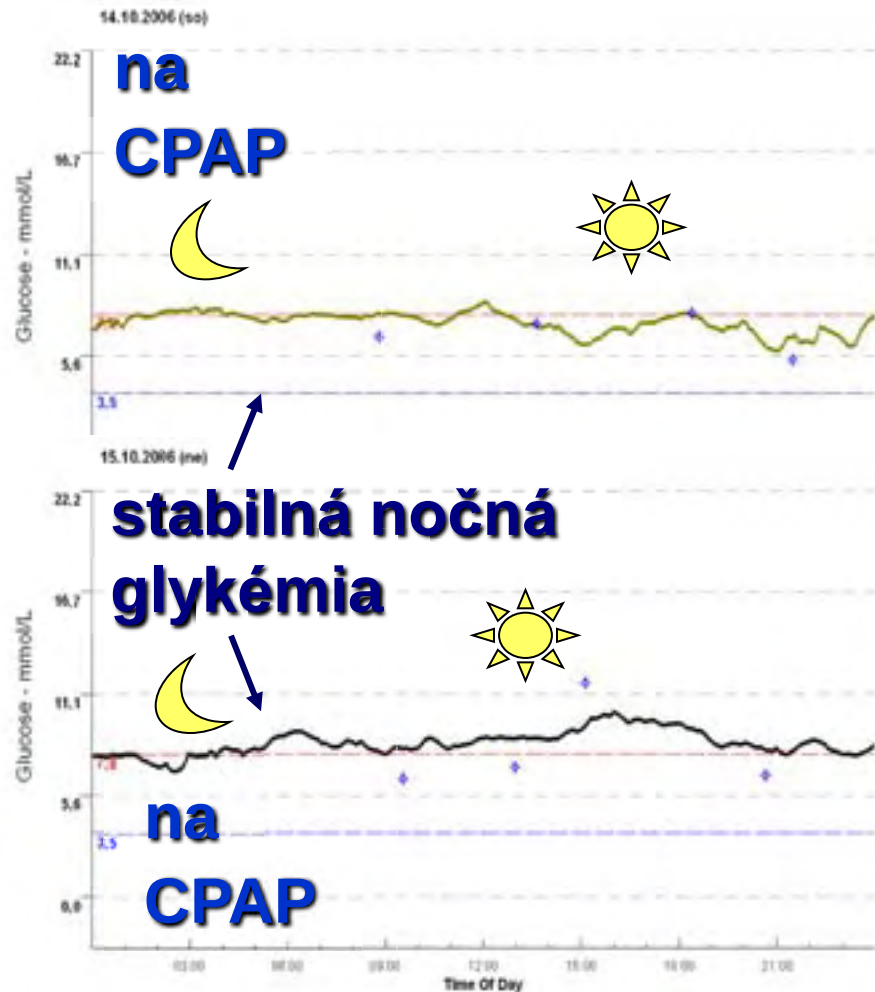
Sum Ap 11 (CA 8, OA 3, MA 4);
Hypopnoe 14, AHI 5.7 events/hour
Ø Sat O₂ 96%; Avg. Low SpO₂: 92%,
Desat max 8%, Desat index 5.3/h

Ex CPAP - pulzová oxymetria

1. Saturácia kyslíkom sa pri CPAP významne zlepšila
Avšak, zaspatie bez CPAP (pri TV), viedlo k poklesu saturácie O_2 , chrápaniu a vzniku apnoických epizód



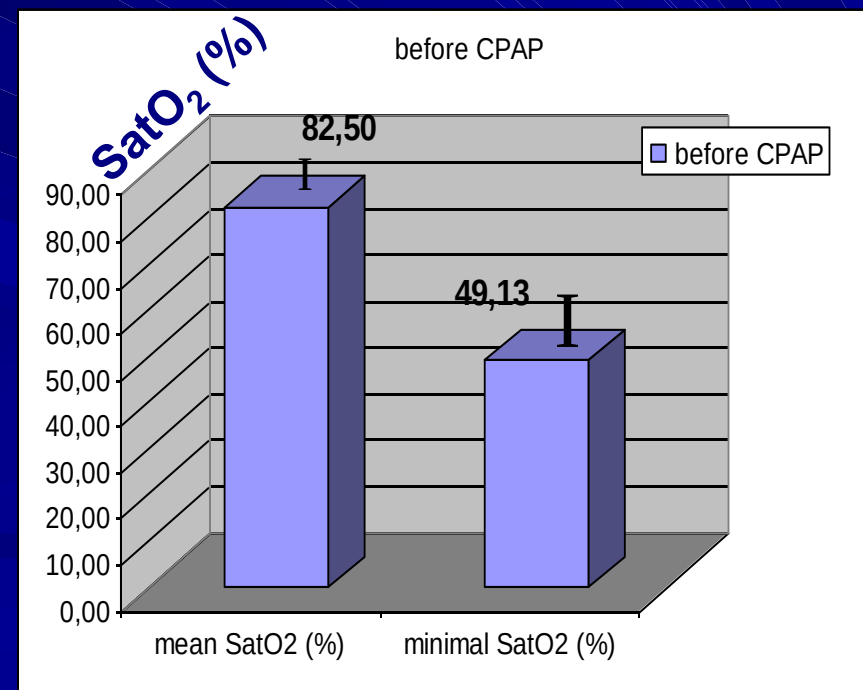
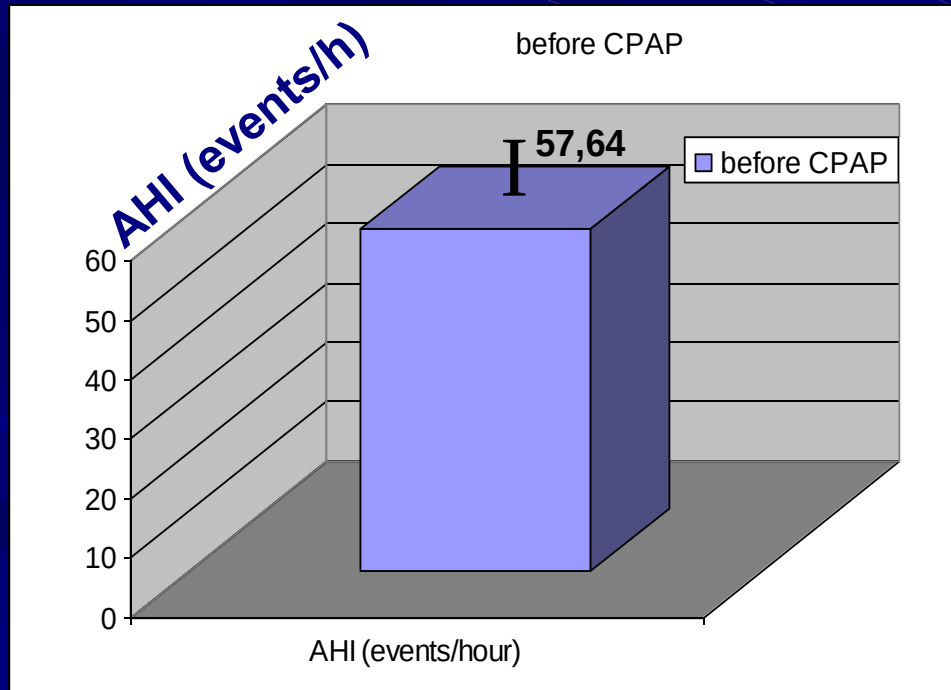
Vysadenie CPAP - CGMS profil



Výsledky - AHI, O₂ saturácia (n=14)



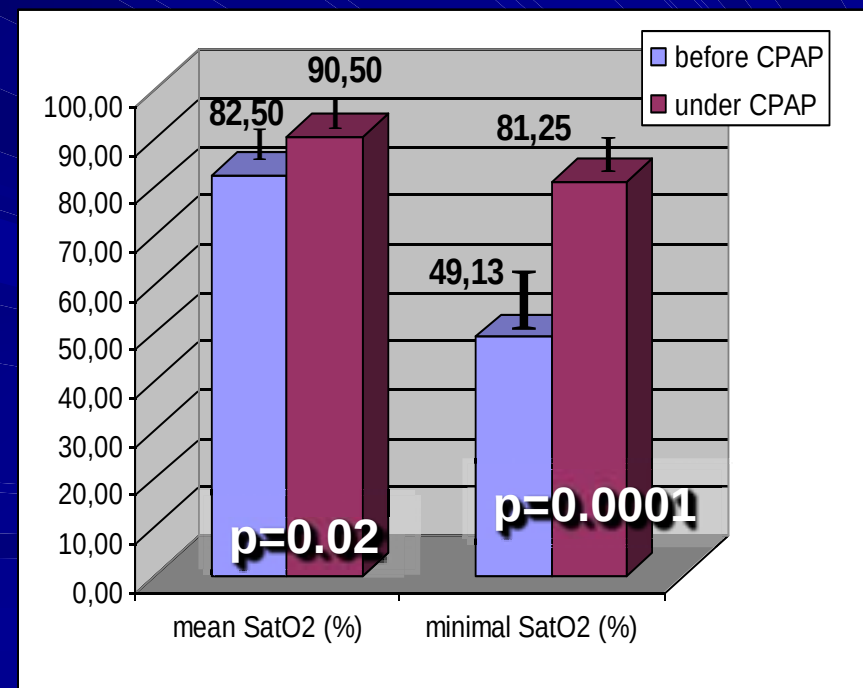
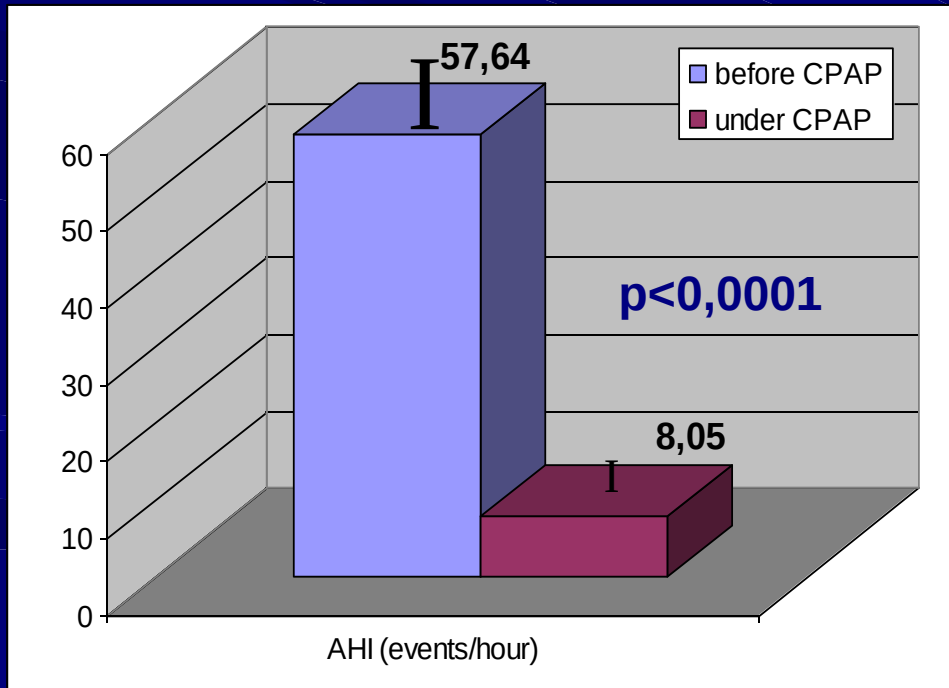
Počas diagnostickej noci boli počas spánku časté **apnoea/hypopnoe** epizódy doprevádzané **O₂ desat.**



Výsledky - Efekt CPAP na SPD



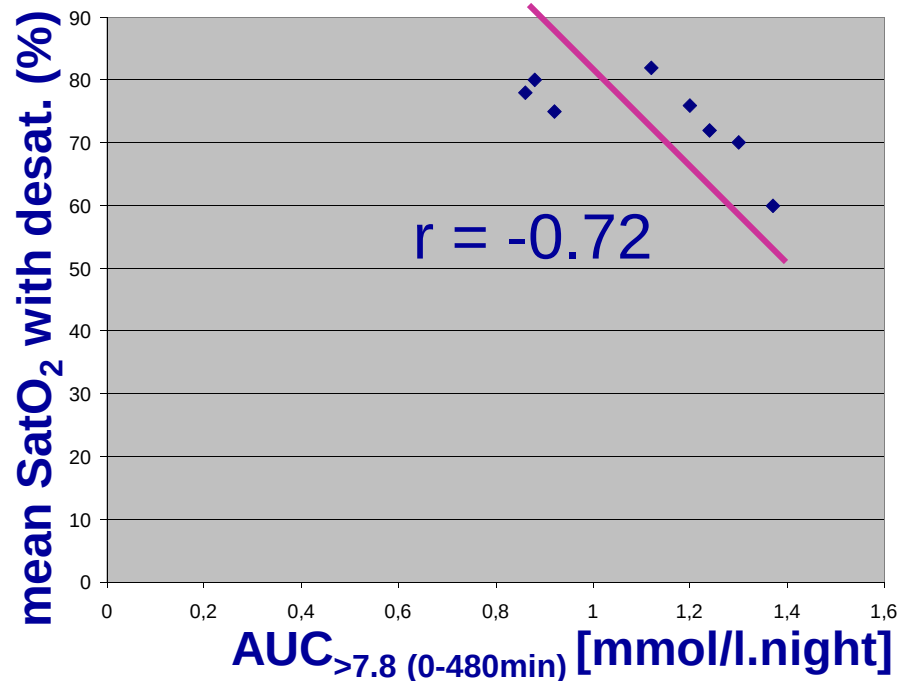
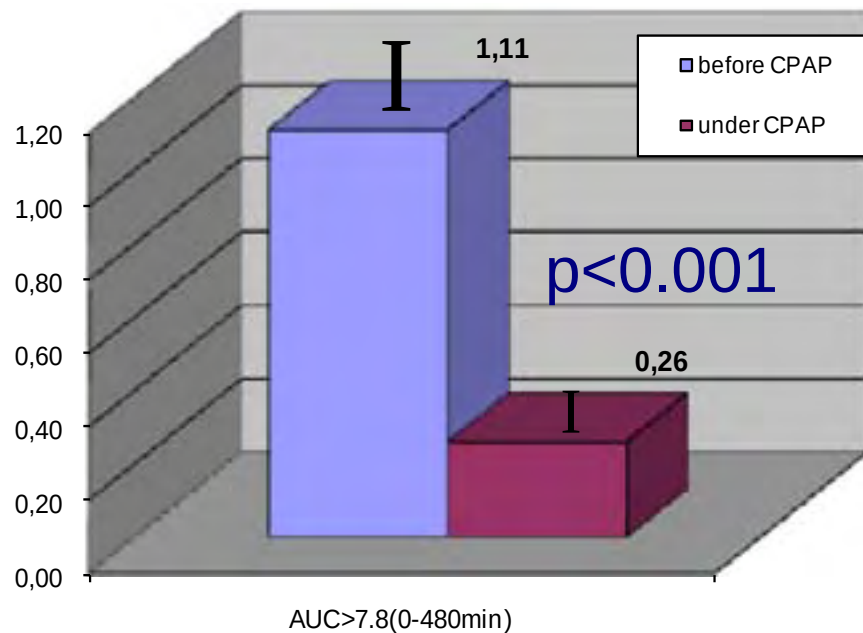
CPAP významne redukoval AHI a významne zlepšil všetky hlavné parametre saturácie



Výsledky - AUC, O₂ desaturácie



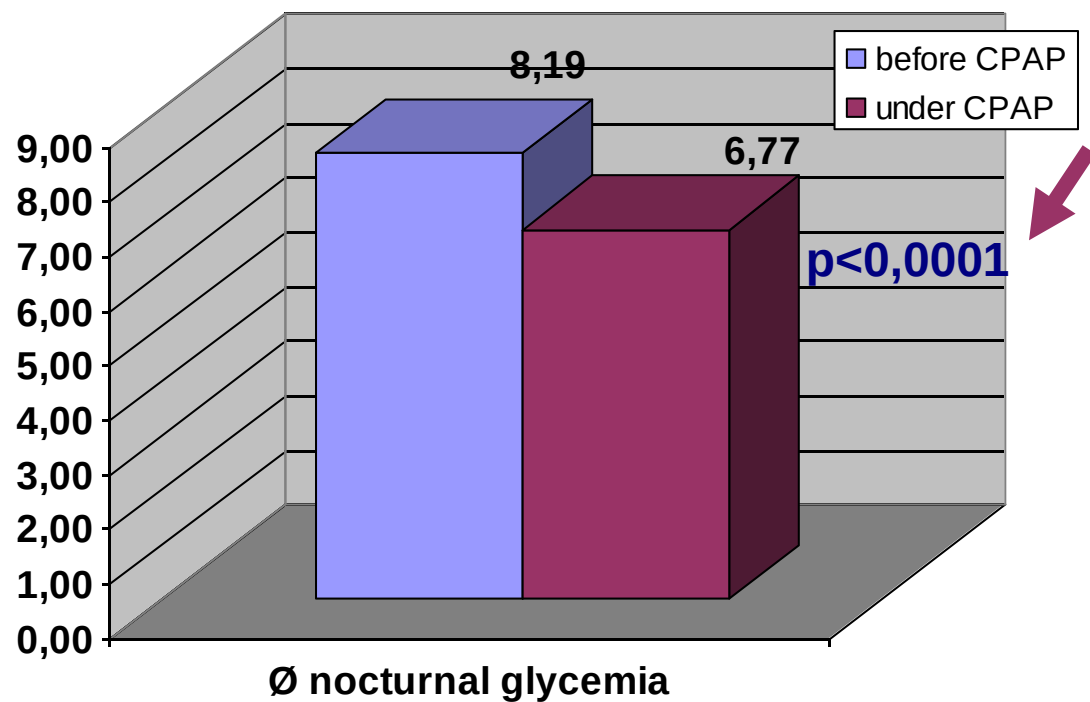
AUC_{>7.8(0-480min)} bola signifikantne vyššia počas diagnostickej noci v porovnaní s nocou na CPAP a významne negatívne korelovala so závažnou desaturáciou O₂



Výsledky - Nočná glykémia



Ø hodnoty nočnej glukózy boli signifikantne vyššie počas diagnostickej noci ako počas noci s CPAP



CGMS ukázalo signifikantný pokles priemerných nočných hodnôt glukózy a zlepšenie preprandiálnej a 1,5-hodinovej postprandiálnej po raňajkách hladiny glukózy po noci s CPAP

Výsledky – účinok CPAP (n=14)

Parametre	Diagnostická noc	CPAP noc	Významn.
AUC _{>7.8(0-480min)} (mmol/l.night)	1.11 ± 0.2	0.26 ± 0.09	p<0.001
Ø nočné hodnoty glukózy (mmol/l)	8,19 ± 0,99	6,77 ± 1,47	p<0,0001
AHI (epizód/hodinu)	57.64 ± 9.64	8,05 ± 4,42	p<0,0001
- priemerná SatO ₂ (%)	82.5 ± 5.58	90.5 ± 5.58	p=0.02
- priemerná SatO ₂ s desat. (%)	74.13 ± 6.94	85.75 ± 3.73	p=0.002
- minimal. SatO ₂ (%)	49.13 ± 10.19	81.25 ± 5.95	p=0.0001

- Zlepšenie hodnôt glukózy pri liečbe CPAP pravdepodobne je spôsobené znížením aktivity sympatika a zlepšením inzulínovej senzitivity.
- Všeobecné zlepšenie parametrov hladín glukózy bolo oveľa väčšie u pacientov s BMI<30kg/m² ako u viac obéznych, čo naznačuje, že u obéznych osôb je citlivosť na inzulín ovplyvnená najmä obezitou a menej spánkovým apnoe.

Zoberme si domov

- **Spánkové poruchy dýchania:**
 - sú hlavnou príčinou patofyziologických mechanizmov metabolických porúch počas spánku
 - často zostávajú nepovšimnuté u populácie s diabetom 2 typu
- **Neliečené SPD u diabetických pacientov 2 typu:**
 - zlá glykemická a metabolická kontrola ktorú si neviem vysvetliť
 - Môžu prispievať k rozvoju neskorých komplikácii diabetu
 - **CGMS spolu s celonočnou PSG odhalí abnormálne výkyvy glukózy súvisiace s AHS - inak neidentifikovateľné**
- Pri aplikácii CPAP dochádza k signifikantnej redukcii nočných glykémii.

Zhrnutie

- SPD ako aj DM sú časté, vážne, liečiteľné, často pod diagnostikované ochorenia vyžadujúce si zvýšenú pozornosť
- Diagnostika a liečba spánkového apnoe môže prispieť k zlepšeniu kvality života a zníženiu s ním spojennej morbidity a mortality
- Výsledky naznačujú, že CPAP je vysoko efektívny nástroj pre obnovenie normálneho dýchania pri OSAHS s potenciálom zlepšenia glykemickej kontroly u pacientov so sprievodným diabetom 2 typu.

KAZUISTIKA

**38 ročný muž s morbidnou obezitou (BMI 50),
artériálnou hypertenziou, OSAS (AHI 38/h) a
progresívnym zhoršovaním kardiorespiračného nálezu
(Sat O₂ okolo 90% v bdelosti, 60-70% s poklesmi <50%
najmä počas REM spánku)**

**CPAP liečba (pretlakom 18 cm/H₂O), prísna diéta a
účasť v kurze chudnutia viedli po 6 mesiacoch k
redukcii hmotnosti o 50 kg a obvodu pása o 50 cm s
výrazným zlepšením kvality života**



[+ About ELF](#)
[The lungs](#)
[Lung diseases](#)
[Risk factors](#)
[Publications](#)
[News](#)



[Mission](#)

[ELF Council](#)

[ELF Office](#)

[ELF Advisory Board](#)

[ELF Translation Team](#)

[European Respiratory Society](#)

[+ Fellowships](#)

[+ 2008/ 2009](#)

[2007 / 2008](#)

[2006 / 2007](#)

[ELF award](#)

[Spirometry events](#)

[ERS Congress](#)

[ELF funding](#)

[Help fund research](#)



[Donate today and make a difference](#)

[ELF Home](#) > [About ELF](#) > [Fellowships](#) > 2008/ 2009

2008/ 2009



Santiago Giavedoni will be based at the ELEG Laboratory, Queens Medical Research Institute (Edinburgh, United Kingdom), researching how lung rehabilitation and statin treatment affects muscle wastage and quality of life in patients who experience severe [COPD](#) exacerbations. Santiago's research will start in October 2008.

[Learn more about Santiago Giavedoni's work](#)



Maria Pallayova will carry out research at Johns Hopkins School of Medicine (Baltimore, United States of America) on how the metabolism may influence the function of the upper airways.

[Learn more about Maria Pallayova's work](#)



Dermot Stephen O'Callaghan will study at the Hôpital Antoine Bécclère (Paris, France), to look at [pulmonary arterial hypertension](#) in Ireland. Dermot's research will begin in April 2009.

[ELF is the public voice of the ERS](#)



[European Respiratory Society](#)

FREE monthly e-newsletter





Ďakujem mojej bývalej doktorandke
MUDr. Márii Pallayovej, PhD.

Johns Hopkins, School of Medicine
Baltimore, USA.



Ďakujem za pozornosť!



donic.viliam@gmail.com