

Obstrukční spánková apnoe a diabetes mellitus 2. typu

Andrea Plíhalová^{1,2}, Kateřina Westlake^{1,3}, Jan Polák^{1,2}

¹ II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha

² Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy 3. LF UK, Praha

³ Diabetologická ambulance Diabetologie Praha, s.r.o.

Souhrn

Syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSA) je u diabetiků 2. typu velmi časté onemocnění, které významně zvyšuje kardiovaskulární morbiditu i mortalitu. OSA byla řadou studií identifikována jako nezávislý rizikový faktor rozvoje inzulinové rezistence, glukózové intolerance a diabetes mellitus 2. typu. Porucha glukózové homeostázy u pacientů s OSA je pravděpodobně zprostředkována chronickou intermitentní hypoxií nebo spánkovou fragmentací skrze aktivaci sympatického nervového systému, hypotalamo-hypofyzární-adrenální osy, prozánětlivých drah či oxidačního stresu. Navzdory vysoké prevalenci OSA mezi diabetiky 2. typu i prokázanému benefitu léčby kontinuálním pozitivním přetlakem (CPAP) na redukci mortality zůstává většina pacientů s OSA nedagnostikovaná. Na místě je proto provádění aktivního screeningu OSA u všech diabetiků 2. typu nejlépe pomocí domácí monitorace saturace a dýchání ve spánku. Ačkoli efekt léčby CPAP na zlepšení kompenzace cukrovky (snížení glykovaného hemoglobinu) nebyl u diabetiků 2. typu zatím jednoznačně prokázán, byly zaznamenány slibné výsledky při léčbě pacientů s prediabetem.

Klíčová slova: CPAP – diabetes mellitus – glykemická kontrola – intermitentní hypoxie – obstrukční spánková apnoe – screening – spánková fragmentace

Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus

Summary

Obstructive sleep apnoea syndrome (OSA) is a disease very frequently occurring in people with type 2 diabetes, that significantly increases cardiovascular morbidity and mortality. In a number of studies, OSA has been identified as an independent risk factor for the development of insulin resistance, glucose intolerance and type 2 diabetes mellitus. Disorders of glucose homeostasis in patients with OSA are probably mediated by chronic intermittent hypoxia and/or sleep fragmentation through activation of the sympathetic nervous system, the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis, pro-inflammatory paths or oxidative stress. Despite the high prevalence of OSA among patients with type 2 diabetes as well as the proven benefit of the continuous positive airway pressure (CPAP) therapy on reduction of mortality, most patients with OSA remain undiagnosed. Active OSA screening should therefore be performed in all patients with type 2 diabetes, ideally through home monitoring of oxygen saturation and breathing during sleep. Although the effect of CPAP therapy on the improvement in diabetes control (decrease in glycated hemoglobin) has not been clearly proven in patients with type 2 diabetes so far, promising outcomes have been observed during the treatment of patients with prediabetes.

Key words: CPAP – diabetes mellitus – glycemic control – intermittent hypoxia – obstructive sleep apnoea – screening – sleep fragmentation

Úvod

Syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSA) je onemocnění, při kterém dochází k opakovaným kolapsům horních cest dýchacích ve spánku s následným přerušáním nebo omezením průchodnosti vzduchu dýchacími cestami (apnoická nebo hypopnoická pauza), což vede k opakovaným poklesům saturace hemoglobinu kys-

líkem (intermitentní hypoxii) a k fragmentaci spánku. Prevalence této choroby se v běžné dospělé populaci udává 5–15 %, přičemž muži jsou postiženi 2krát častěji než ženy [1]. Prevalence narůstá s věkem a zejména s výskytem obezity, která je nejdůležitějším rizikovým faktorem vzniku OSA [2], což je dokumentováno vysokým výskytem OSA u obézních pacientů, u nichž dosahuje

50–80 % v závislosti na tíži obezity [3,4]. Velmi vysoká četnost OSA byla pozorována také u jedinců s diabetes mellitus 2. typu (DM2T), u kterých se podle zahraničních studií vyskytuje v 70–80 % [5]. Námi provedená prevalence studie u 294 diabetiků 2. typu zaznamenala výskyt OSA u 72 % pacientů, z toho u 43 % z nich byla diagnostikována klinicky závažná forma onemocnění (středně těžká a těžká OSA) indikovaná k léčbě kontinuálním pozitivním přetlakem (CPAP) [6]. Kromě dopadu na kvalitu života a kognitivní funkce (únava, ospalost, bolesti hlavy, nevhodnost) je závažnost onemocnění dokumentována studiemi prokazujícími, že OSA je nezávislým rizikovým faktorem rozvoje kardiovaskulárních onemocnění, jako jsou arteriální hypertenze, cévní mozková příhoda, akutní koronární syndrom, srdeční selhání či arytmie [7–9]. Diagnóza OSA několikanásobně zvyšuje celkovou i kardiovaskulární mortalitu, přičemž riziko úmrtí stoupá lineárně spolu se zvyšující se frekvencí apnoických/hypnoických pauz [10].

OSA a porucha glukózové homeostázy

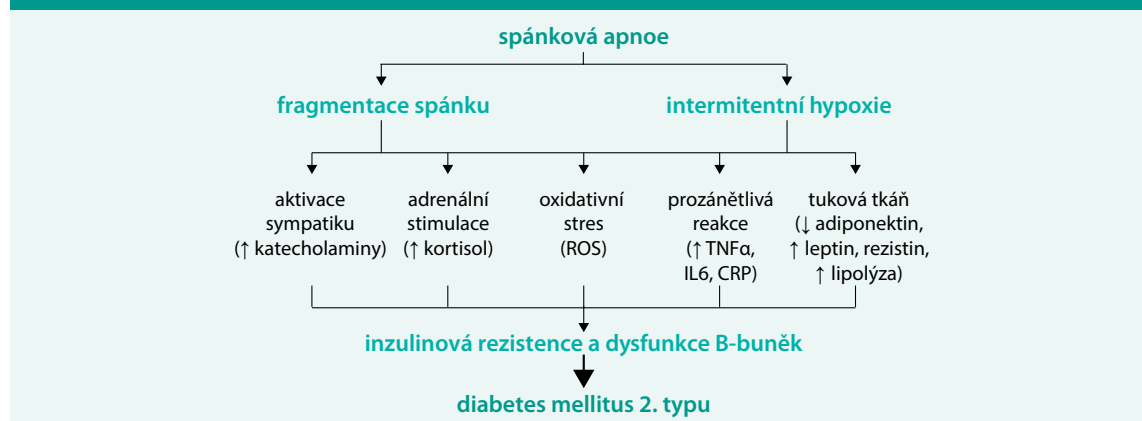
Epidemiologické observační studie prokázaly spojitost mezi OSA a vznikem inzulinové rezistence, glukózové intolerance a DM2T, a to nezávisle na ostatních rizikových faktorech, jako je obezita, BMI, pohlaví či věk [11,12]. Bylo zjištěno, že prevalence prediabetu (tj. přítomnosti zvýšené glykémie nalačno nebo porušené glukózové tolerance) je signifikantně vyšší u pacientů s OSA než u kontrolní skupiny bez OSA, a to o 20–67 % dle různých autorů [13]. Závažnost spánkové apnoe (posuzovaná podle počtu respiračních událostí za hodinu spánku, tzv. apnea-hypopnea index) i tíže hypoxemie koreluje se stupněm inzulinové rezistence i se stupněm glukózové intolerance [14]. Tíže noční hypoxemie je asociovaná s inzulinovou rezistencí dokonce i u neobézních pacientů s OSA [15], což svědčí o tom, že se intermitentní hypoxie spolu s fragmentací spánku podílí na rozvoji metabolických poruch asociovaných s OSA. Kauzální úlohu OSA v rozvoji DM2T

podporují prospektivní studie demonstrující vyšší incidenci DM2T u jedinců s OSA v průběhu 2–11letého sledování [13]. Dosavadní výsledky také svědčí o tom, že zvyšující se závažnost neléčené OSA je asociovaná s horší glykemickou kontrolou u pacientů s DM2T [13]. Zajímavý je i poznatek, že chrápání, které spánkovou apnoe typicky provází, je samo o sobě asociovaná s porušenou glukózovou tolerancí a zvýšenými hladinami inzulinu nalačno [16].

Intermitentní hypoxie

Experimentální studie z několika nezávislých pracovišť svědčí o tom, že v narušení glukózové homeostázy i v dalších negativních metabolických projevech OSA může hrát podstatnou roli chronická intermitentní hypoxie, tedy patognomický znak syndromu obstrukční spánkové apnoe. Efekt intermitentní hypoxie na glukózový metabolismus byl zkoumán jak na zvířecích modelech, tak i lidských dobrovolnících. Bylo např. prokázáno, že expozice intermitentní hypoxii po dobu 12 týdnů vedla k rozvoji glukózové intolerance u obézních leptin-deficitních i běžných myší [17–19]. Dokonce i kratší expozice intermitentní hypoxii (9 hod) vedla k rozvoji inzulinové rezistence u neobézních, jinak zdravých myší [20]. Zdá se, že dlouhodobá expozice intermitentní hypoxii může mít negativní vliv také na celkovou masu B-buněk, a to skrze procesy apoptózy a snížení replikace B-buněk [21]. Tyto nálezy podporují také studie prokazující, že setrvalá hypoxie vede ke zhoršení inzulinové sekrece [22] a snížení životaschopnosti B-buněk pankreatu [23]. Naši skupině se podařilo prokázat, že poruchy v inzulinové citlivosti a glukózové toleranci vyvolané expozicí intermitentní hypoxii jsou v myším modelu pouze částečně reverzibilní po ukončení expozice, zatímco pankreatická dysfunkce dokonce progreduje, přestože působení intermitentní hypoxie bylo ukončeno, pravděpodobně díky působení volných kyslíkových radikálů [18]. Poznatky z myších studií se po-

Schéma. Endokrinní a molekulární mechanismy spojující obstrukční spánkovou apnoe s rozvojem diabetes mellitus 2. typu



CRP – C-reaktivní protein IL6 – interleukin 6 ROS – reaktivní formy kyslíku TNFα – tumor nekrotizující faktor α

tvrdily také u zdravých lidských dobrovolníků vystavených 5hodinové expozici intermitentní hypoxii, po které došlo ke snížení inzulinové senzitivity o 17 %, a to bez kompenzatorního navýšení inzulinové sekrece [24], což jsou nálezy, které tvoří patofyziologický podklad rozvoje DM2T.

Endokrinní a molekulární patofyziologické mechanismy

Přesný patofyziologický mechanismus, kterým vede intermitentní hypoxie k rozvoji poruch glukózového metabolismu, není dosud plně znám. Předpokládá se multifaktoriální působení několika činitelů. Mezi zvažované faktory, které zprostředkovávají inzulinovou rezistenci a poruchu inzulinové sekrece během intermitentní hypoxie, patří aktivace sympatického nervového systému, aktivace hypotalamo-hypofyzární-adrenální osy, aktivace prozánětlivých drah, zvýšená tkáňová produkce reaktivních forem kyslíku a změny v profilu secernovaných hormonů tukové tkáně (adipokínů) [25], jak souhrnně znázorňuje schéma.

Předchozí výzkumy na zvířecích modelech i lidských dobrovolnících prokázaly zvýšenou aktivitu sympatického nervového systému po expozici intermitentní hypoxii [26]. Aktivace sympatiků s uvolněním katecholaminů stimuluje mobilizaci glykogenu a snižuje vychytávání glukózy svaly, stimuluje sekreci glukagonu, inhibuje sekreci inzulinu a zvyšuje glukoneogenezu v játrech [27]. Navíc sympatická aktivace stimuluje lipolýzu [28], čili vede ke zvýšení hladiny neesterifikovaných mastných kyselin, které mohou indukovat jak inzulinovou rezistenci ve svalové i jaterní tkáni [29], tak i B-buněčnou dysfunkci [30]. Pozornost našeho pracoviště je v posledních letech věnována právě úloze tukové tkáně jako cílového orgánu, který je v rámci OSA významně ovlivněn a může následně přispívat k rozvoji diabetického fenotypu. V recentní studii jsme prokázali, že mírná hypoxie podporuje diferenciaci adipocytů a vede ke zvýšené intracelulární akumulaci lipidů a následně ke zvýšenému uvolňování neesterifikovaných mastných kyselin z tukových buněk in vitro [31]. Využití proteomického přístupu prokázalo, že syntéza lipidů a mitochondriální metabolismus patří mezi nejvíce ovlivněné buněčné pochody po expozici tukových buněk hypoxii in vitro [32]. Tyto výsledky naznačují, že stimulace lipolýzy v tukové tkáni během spánku pacientů s OSA, kdy se vyskytují opakované hypoxické periody, by mohla být jedním z klíčových mechanismů rozvoje metabolických poruch. Tato hypotéza je atraktivní také díky možnosti efektivně farmakologicky ovlivnit (tlumit) lipolytické pochody v adipocytech registrovanými humánními léčivy. V další studii jsme prokázali, že podání acipimoxu (derivát niacinu, látka silně inhibující lipolýzu v tukových buňkách) v průběhu expozice intermitentní hypoxii zabránil rozvoji metabolických poruch, inzulinové rezistenci i glukózové intolerance u laboratorních myší [33]. Bude předmětem dalšího výzkumu a ověření na lidských subjektech, zdali lze podobného efektu dosáhnout i v kontextu OSA

u lidských subjektů. Intermitentní hypoxie dále aktivuje hypotalamo-hypofyzární-adrenální osu [34], tedy vyplavení kortikosteroidů, které mohou přispívat ke vzniku inzulinové rezistence [35] i snížené inzulinové sekreci [36]. Intermitentní hypoxie může vést k inzulinové rezistenci i skrze aktivaci prozánětlivých signálních drah (IL6, TNF α) a transkripční změny vyvolané signalizací HIF1 (hypoxia-inducible factor-1) v cílových buňkách [37]. Studie z nedávné doby rovněž prokazují, že intermitentní hypoxie vede ke zvýšené produkci reaktivních forem kyslíku v různých tkáních včetně pankreatu [18,22]. Tyto nálezy spolu se známou vysokou citlivostí B-buněk k oxidačnímu stresu [21] mohou představovat molekulární mechanismus rozvoje pankreatické dysfunkce u pacientů s OSA [22]. Při expozici intermitentní hypoxii byla zjištěna rovněž alterovaná produkce adipokínů, konkrétně potlačená sekrece inzulin-senzitizujícího adiponektinu a zvýšené uvolňování leptinu a rezistinu [38,39].

Spánková fragmentace

Důležitou roli v rozvoji metabolických poruch může hrát kromě intermitentní hypoxie i druhý charakteristický znak spánkové apnoe, a tím je fragmentace spánku, jelikož každá apnoická epizoda je ukončena částečným nebo kompletním probuzením. Studie se zdravými lidskými dobrovolníky, kteří byli exponováni 2 nocím spánkové fragmentace, ve kterých byl spánek přerušován napříč všemi spánkovými stadii zvukovými a mechanickými stimuly, vedla ke snížení inzulinové senzitivity, aktivaci sympatiků a zvýšeným hladinám ranního kortizolu [40]. V jiné studii byl prokázán pokles ranní sekrece inzulinu a zvýšená chuť k jídlu po večeri dokonce po jedné noci přerušovaného spánku [41]. U myší vedla akutní či déletrvající (2 týdny) spánková fragmentace k poruše glukózové tolerance, inzulinové rezistenci, nárůstu markerů zánětu a oxidativního stresu v tukové tkáni a vyšším hladinám kortikosteroidů [39]. Zajímavé informace poskytl experiment, při kterém byl u zdravých dobrovolníků selektivně potlačen hluboký spánek (slow wave sleep). Cílem experimentu bylo navodit situaci, která se podobá spánku pacienta se závažnou OSA, kdy je spánek významně roztržštěn a charakterizován ztrátou hlubokých stadií spánku. Tato studie prokázala, že absence hlubokého spánku sama o sobě, i při zachování celkové doby spánku, má negativní dopad na inzulinovou senzitivitu a glukózovou toleranci [42]. Na základě dostupné literatury lze shrnout, že fragmentace spánku, selektivní ztráta hlubokých stadií spánku, ale i nesprávné načasování spánku [43] vede k poruchám glukózového metabolismu a může tak přispívat k rozvoji DM2T.

Léčba CPAP a vliv na glukózový metabolismus

Vzhledem k přibývajícím epidemiologickým i experimentálním důkazům, že obstrukční spánková apnoe způsobuje inzulinovou rezistenci a dysfunkci pankreatických B-buněk, je upřena velká pozornost odborné veřejnosti

na to, zda léčba spánkové apnoe povede k zlepšení parametrů glukózové homeostázy. První linií léčby klinicky závažné OSA je léčba pomocí přetlaku v dýchacích cestách (continuous positive airway pressure – CPAP), která je realizována nosní nebo obličejovou maskou spolu se zařízením vyvíjejícím přetlak.

Zatímco byl jednoznačně prokázán efekt léčby CPAP na snížení kardiovaskulární i celkové mortality [44–46], studie sledující vliv CPAP na zlepšení glukózového metabolismu přinášejí zatím rozporuplné výsledky [13]. Nekontrolované observační studie provedené u diabetiků 2. typu zaznamenaly při terapii CPAP zlepšení glykemické kontroly během spánku [47] a zlepšení inzulinové senzitivity, většinou bez vlivu na glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) [13]. V jedné práci je dokonce referováno snížení hodnot HbA_{1c} a zlepšení postprandiálních glykemií po 3měsíční léčbě CPAP, přičemž pokles HbA_{1c} koreloval s mírou užívání CPAP [48]. Tyto výsledky však nebyly potvrzeny v randomizovaných kontrolovaných pokusech. Studie, která srovnávala efekt 3měsíční terapie CPAP oproti užívání placebo-CPAP, neprokázala žádný efekt na inzulinovou senzitivitu ani HbA_{1c} [49]. Ke stejným závěrům dospěli i v recentní práci, tj. nebyl prokázán efekt CPAP na zlepšení glykemické kontroly (HbA_{1c}) u diabetiků 2. typu po 6 měsících léčby [50], je však vhodné poznamenat, že tato studie byla provedena na skupině dobře kompenzovaných diabetiků. Rovněž výsledky provedených metaanalýz ukazují, že terapie CPAP nevede u pacientů s OSA a DM2T ke snížení HbA_{1c} nebo body mass indexu, může však zlepšit inzulinovou senzitivitu [51].

Na druhou stranu randomizované kontrolované studie zkoumající vliv CPAP u prediabetiků s OSA prokazují pozitivní efekt jak na inzulinovou rezistenci, tak i parametry glukózové tolerance [52,53], což potvrzuje i provedená metaanalýza [54]. Délka trvání diabetu, respektive zachovalá funkčnost B-buněk bude zřejmě hlavní faktor rozhodující o tom, do jaké míry může léčba CPAP ovlivnit glykemickou kontrolu. U pacientů s dlouhotrvajícím diabetem, u kterých již došlo k značnému úbytku funkčních B-buněk, pravděpodobně nepovede léčba CPAP ke zlepšení HbA_{1c} . Naopak se zdá se, že nejvíce by mohli profitovat z terapie CPAP prediabetici a pacienti v raném stadiu cukrovky, i když zůstává otázkou, zda časné zahájení léčby CPAP může rozvoji DM2T předejít. Již bylo zjištěno, že u pacientů se středně těžkou až těžkou OSA bylo pravidelné užívání CPAP spojeno s nižší incidencí diabetes mellitus za dobu 2,7letého sledování [55]. V budoucnu je však zapotřebí dalších epidemiologických studií k objasnění, jak velkou měrou se léčba CPAP podílí na snížení rizika rozvoje diabetu a jak ovlivňuje jeho průběh.

Screening OSA u diabetiků 2. typu

Obstrukční spánková apnoe je významným, byť dosud přehlíženým kardiovaskulárním rizikovým faktorem, který můžeme pozitivně ovlivnit léčbou [44–46]. Ačkoliv se spánková apnoe ve své klinicky závažné formě indikované k léčbě vyskytuje u 25–30 % pacientů s DM2T [5,6] (z nichž asi 90 % o svém onemocnění neví [56]), je spánková apnoe

na rozdíl od „tradičních“ rizikových kardiovaskulárních faktorů, jako je hypertenze nebo dyslipidemie, v praxi často opomíjena a cílený systematický screening spánkové apnoe následovaný léčbou běžně neprobíhá.

Doporučení stran postupu screeningu OSA u diabetiků 2. typu nejsou zatím zcela jednoznačná. Mezinárodní diabetologická federace (IDF) navrhuje rozdělit screening do 2 kroků. V prvním kroku pacienti vyplní dotazník, pomocí kterého je skórována přítomnost rizikových faktorů spánkové apnoe (BMI, obvod krku, hypertenze, chrápání, únava a další). Teprve pokud je podle dotazníku pacient ve vysokém riziku spánkové apnoe, je následně vyšetřen pomocí monitorace průtoku vzduchu nosem a saturace hemoglobinu kyslíkem během spánku. Vyšetření probíhá buď ve spánkové laboratoři, nebo čím dál tím častěji doma, a jeho výsledkem je určení přítomnosti a tíže spánkové apnoe (hodnoceno podle počtu apnoických/hypopnoických událostí za hodinu spánku). Ač se tento dvofázový postup jeví jako logický, je třeba poznamenat, že jeho efektivita je přinejmenším u pacientů s DM2T sporná.

Dotazníky, které třídí pacienty na rizikové a nerizikové, byly původně vyvinuty ke screeningu spánkové apnoe u pacientů v primární péči (tedy v nižším kardiovaskulárním riziku), později pak rovněž ke screeningu spánkové apnoe v rámci předoperačního vyšetření s cílem snížit perioperační rizika, která spánková apnoe přináší. Ač se počáteční studie sledující efektivitu dotazníků jevíly slibné, při jejich četném ověřování po celém světě dosahovaly dotazníky velice rozporuplných výsledků [57,58]. V naší vlastní studii, která zjišťovala efektivitu screeningových dotazníků u 294 konsektivních pacientů s DM2T, jsme zjistili, že dotazníky falešně označily jako nerizikové 31 % pacientů z těch, kterým byla následně vyšetřením spánku středně těžká nebo těžká spánková apnoe prokázána. U těchto 31 % pacientů by při uvedeném dvofázovém screeningu (dotazník a následné vyšetření pouze rizikových pacientů) OSA nebyla diagnostikována a léčena. Na druhou stranu více než 50 % pacientů z těch, které dotazník jako rizikové označil, pak podle následného vyšetření trpělo pouze lehkou OSA anebo byli z hlediska spánkové apnoe zdraví [6].

Možnou alternativou dotazníkového screeningu jsou domácí monitory saturace hemoglobinu kyslíkem a průtoku vzduchu nosem, které vykazují ve srovnání se zlatým diagnostickým standardem spánkové apnoe – polysomnografií – vysokou senzitivitu i specifitu okolo 0,90 [59]. Jejich použití a vyhodnocení záznamu je pro pacienty i zdravotníky snadné, srovnatelné například s 24hodinovým Holterovým měřením krevního tlaku. Navíc je od roku 2015 podle vyhlášky (Vyhláška č. 324/2014 Sb. o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení) a platného číselníku zdravotních výkonů umožněno toto vyšetření provádět i diabetologům, kardiologům a praktickým lékařům (kód 25260). Domníváme se tedy, že vzhledem k vzrůstající dostupnosti domácích monitorů spánku a nepřesným výsledkům screeningových dotazníků, by měla být domácí monito-

race saturace a dýchání screeningovou metodou první volby u všech diabetiků 2. typu [60].

Závěr

I přes cílenou a stále se zlepšující léčbu cukrovky, dyslipidemie a hypertenze, mají diabetici 2. typu horší životní prognózu než nediabetici, přičemž nejčastější příčinou jejich úmrtí jsou kardiovaskulární onemocnění. Obstrukční spánková apnoe, která je u diabetiků 2. typu vysoce prevalentní, představuje další významný faktor zvyšující jejich kardiovaskulární riziko, který však máme možnost účinně ovlivnit adekvátní léčbou. Léčba CPAP prokazatelně snižuje kardiovaskulární i celkovou mortalitu a zlepšuje kvalitu života pacientů s OSA, proto je namísto po tomto onemocnění u diabetiků 2. typu aktivně pátrat a v případě zjištění klinicky závažné formy OSA indikovat odpovídající léčbu. Intermittentní hypoxie a fragmentace spánku, které spánkovou apnoe typicky provázejí, navíc negativně ovlivňují inzulinovou senzitivitu a glukózovou toleranci a mohou tak přispívat k rozvoji DM2T. Efekt léčby CPAP na zlepšení kompenzace diabetu se zatím sice nepotvrdil, nicméně CPAP vedl ke zlepšení parametrů glukózové homeostázy u prediabetiků. Zůstává tedy předmětem dalšího výzkumu, zdali včasná léčba CPAP u těchto pacientů dokáže rozvoji DM2T předejít.

Tato práce byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví ČR AZV 15–30155A a grantem Karlovy Univerzity v Praze SVV 2016/260276.

Literatura

- Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2009; 33(4): 907–914. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00180108>>.
- Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *Jama* 2004; 291(16): 2013–2016.
- Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985) 2005; 99(4): 1592–1599.
- Lopez PP, Stefan B, Schulman CI et al. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery. *Am Surg* 2008; 74(9): 834–838.
- Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E et al. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(5): 507–513. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200909-1423OC>>.
- Westlake K, Plíhalová A, Pretl M et al. Screening for Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective Study on Sensitivity of Berlin and STOP-Bang Questionnaires. *Sleep Med* 2016. pii: S1389–9457(16)30113–7. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2016.07.009>>.
- Peppard PE, Young T, Palta M et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342(19): 1378–1384.
- Shahar E, Whitney CW, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(1): 19–25.
- Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(8): 910–916.
- Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009; 6(8): e1000132. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000132>>.
- 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(5): 1001–1006. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc07-2003>>.
- Ip MS, Lam B, Ng MM et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(5): 670–676.
- Pamidi S, Tasali E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link? *Front Neurol* 2012; 3: 126. eCollection 2012.
- Punjabi NM, Shahar E, Redline S et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160(6): 521–530.
- Borel AL, Monneret D, Tamisier R et al. The severity of nocturnal hypoxia but not abdominal adiposity is associated with insulin resistance in non-obese men with sleep apnea. *PLoS One* 2013; 8(8): e71000. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0071000>>.
- Al-Delaimy WK, Manson JE, Willett WC et al. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2002; 155(5): 387–393.
- Polotsky VY, Li J, Punjabi NM et al. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *The Journal of physiology* 2003; 552(Pt 1): 253–264.
- Polak J, Shimoda LA, Drager LF et al. Intermittent hypoxia impairs glucose homeostasis in C57BL6/J mice: partial improvement with cessation of the exposure. *Sleep* 2013; 36(10): 1483–1490; 1490a-1490b. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5665/sleep.3040>>.
- Drager LF, Li J, Reinke C et al. Intermittent hypoxia exacerbates metabolic effects of diet-induced obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19(11): 2167–2174. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/oby.2011.240>>.
- Iiyori N, Alonso LC, Li J et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(8): 851–857.
- Xu J, Long YS, Gozal D et al. Beta-cell death and proliferation after intermittent hypoxia: role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2009; 46(6): 783–790. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.11.026>>.
- Wang N, Khan SA, Prabhakar NR et al. Impairment of pancreatic beta-cell function by chronic intermittent hypoxia. *Exp Physiol* 2013; 98(9): 1376–1385. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2013.072454>>.
- Ko SH, Ryu GR, Kim S et al. Inducible nitric oxide synthase-nitric oxide plays an important role in acute and severe hypoxic injury to pancreatic beta cells. *Transplantation* 2008; 85(3): 323–330. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31816168f9>>.
- Louis M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol* (1985) 2009; 106(5): 1538–1544. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.91523.2008>>.
- Drager LF, Jun JC, Polotsky VY. Metabolic consequences of intermittent hypoxia: relevance to obstructive sleep apnea. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24(5): 843–851. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2010.08.011>>.
- Xing T, Pilowsky PM, Fong AY. Mechanism of sympathetic activation and blood pressure elevation in humans and animals following acute intermittent hypoxia. *Prog Brain Res* 2014; 209: 131–146. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63274-6.00007-2>>.
- Jun J, Polotsky VY. Sleep disorder breathing and metabolic effects: evidence from animal models. *Sleep Med Clin* 2007; 2(2): 263–277.
- Lafontan M, Langin D. Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. *Prog Lipid Res* 2009; 48(5): 275–297. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.plipres.2009.05.001>>.

29. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet* 2010; 375(9733): 2267–2277. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60408-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60408-4)>.
30. Giacca A, Xiao C, Oprescu AI et al. Lipid-induced pancreatic beta-cell dysfunction: focus on in vivo studies. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2011; 300(2): E255–E262.
31. Weiszenstein M, Musutova M, Plíhalová A et al. Adipogenesis, lipogenesis and lipolysis is stimulated by mild but not severe hypoxia in 3T3-L1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 478(2): 727–732. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.08.015>>.
32. Weiszenstein M, Pavlikova N, Elkalaf M et al. The Effect of Pericellular Oxygen Levels on Proteomic Profile and Lipogenesis in 3T3-L1 Differentiated Preadipocytes Cultured on Gas-Permeable Cultureware. *PLoS One* 2016; 11(3): e0152382. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0152382>>.
33. Weiszenstein M, Shimoda LA, Koc M et al. Inhibition of Lipolysis Ameliorates Diabetic Phenotype in a Mouse Model of Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 55(2): 299–307. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2015-0315OC>>.
34. Yokoe T, Alonso LC, Romano LC et al. Intermittent hypoxia reverses the diurnal glucose rhythm and causes pancreatic beta-cell replication in mice. *Journal Physiol* 2008; 586(3): 899–911.
35. Morton NM. Obesity and corticosteroids: 11beta-hydroxysteroid type 1 as a cause and therapeutic target in metabolic disease. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316(2): 154–164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2009.09.024>>.
36. Rosmond R. Stress induced disturbances of the HPA axis: a pathway to Type 2 diabetes? *Med Sci Monit* 2003; 9(2): Ra35–Ra39.
37. da Rosa DP, Forgiarini LF, Baronio D et al. Simulating sleep apnea by exposure to intermittent hypoxia induces inflammation in the lung and liver. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 879419. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2012/879419>>.
38. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279(1): H234–H237.
39. Briancón-Marjolle A, Weiszenstein M, Henri M et al. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7: 25. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13098-015-0018-3>>.
40. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest* 2010; 137(1): 95–101. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-0791>>.
41. Gonnissen HK, Hursel R, Rutters F et al. Effects of sleep fragmentation on appetite and related hormone concentrations over 24 h in healthy men. *Br J Nutr* 2013; 109(4): 748–756. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1017/S0007114512001894>>.
42. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA et al. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(3): 1044–1049. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0706446105>>.
43. Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP et al. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Sci Transl Med* 2012; 4(129): 129ra43. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3003200>>.
44. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365(9464): 1046–1053.
45. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalan-Serra P et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(9): 909–916. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201203-0448OC>>.
46. Jennum P, Tonnesen P, Ibsen R et al. All-cause mortality from obstructive sleep apnea in male and female patients with and without continuous positive airway pressure treatment: a registry study with 10 years of follow-up. *Nat Sci Sleep* 2015; 7: 43–50. eCollection 2015. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/NSS.S75166>>.
47. Pallayova M, Donic V, Tomori Z. Beneficial effects of severe sleep apnea therapy on nocturnal glucose control in persons with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81(1): e8–e11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2008.03.012>>.
48. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L et al. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005; 165(4): 447–452.
49. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM et al. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007; 62(11): 969–974.
50. Shaw JE, Punjabi NM, Naughton MT et al. The Effect of Treatment of Obstructive Sleep Apnea on Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(4): 486–492. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201511-2260OC>>.
51. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nppcr.2015.5>>.
52. Pamidi S, Wroblewski K, Stepien M et al. Eight Hours of Nightly Continuous Positive Airway Pressure Treatment of Obstructive Sleep Apnea Improves Glucose Metabolism in Patients with Prediabetes. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(1): 96–105. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201408-1564OC>>.
53. 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(5): 617b–625b. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5665/sleep.1816>>.
54. 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(2): 115–120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201209-081OC>>. Erratum in *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10(3): 279.
55. Botros N, Concato J, Mohsenin V et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med* 2009; 122(12): 1122–1127. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.04.026>>.
56. Young T, Evans L, Finn L et al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20(9): 705–706.
57. Chung F, Subramanyam R, Liao P et al. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth* 2012; 108(5): 768–775. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aes022>>.
58. Pataka A, Daskalopoulou E, Kalamaras G et al. Evaluation of five different questionnaires for assessing sleep apnea syndrome in a sleep clinic. *Sleep Med* 2014; 15(7): 776–781. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.03.012>>.
59. Erman MK, Stewart D, Einhorn D et al. Validation of the ApneaLink for the screening of sleep apnea: a novel and simple single-channel recording device. *J Clin Sleep Med* 2007; 3(4): 387–392.
60. Westlake K, Polak J. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Type 2 Diabetes Patients – Questionnaires Are Not Good Enough. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016; 7:124. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2016.00124>>.

doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D.

✉ jan.polak@lf3.cuni.cz

II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
www.fnkv.cz

Doručeno do redakce 31. 8. 2016

Přijato po recenzi 12. 10. 2016