proLékaře.cz | 28.3.2024

Diabezita a syndróm spánkového apnoe

Viliam Donič[1], Viera Doničová[2]

[1] *Ústav lekárskej Fyziológie LF Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach*
[2] *Human-Care s.r.o., Interná a diabetologická ambulancia, Košice*

Abstrakt
Diabetes mellitus 2 typu (DM2T) aj obštrukčné spánkové apnoe (OSA) predstavuje medicínsky problém, ktorý sa dotýka širokého okruhu špecialistov. Patofyziologický mechanizmus prepojenia medzi DM2T a OSA je doteraz nejasný. Prevalencia OSA je medzi populáciou 5–15 %, avšak výskyt OSA medzi pacientmi s DM2T, alebo u výrazne obéznych dosahuje 50–80 %. Predpokladá sa, že práve centrálna obezita a intermitentná hypoxia v tukovom tkanive spája navzájom DM2T a OSA. Výskum diabezity sa zameriava na úlohu tukového tkaniva a na pôsobky z neho uvoľňované. Používajú sa tkanivové kultúry, zvieracie modely a prebiehajú klinické štúdie u ľudí. Avšak výsledky sú často protichodné a ich interpretácia je zložitá. V práci chceme upozorniť na význam faktorov v patogenéze DM2T, ktorými sú obezita a hypoxia spojená s OSA. Priblížiť najnovšie teórie a hypotézy, ktoré sa snažia vysvetliť doposiaľ skryté vzťahy a mechanizmy.

Kľúčové slová: CPAP – diabezita – DM2T – hypoxia – inzulínová rezistencia – obezita – OSA

Diabesity and sleep apnoea syndrome

Abstract
Type 2 diabetes mellitus (DM2T) and obstruction sleep apnoea (OSA) represent a medical problem which involves a wide range of physician specialties. The nature of the pathophysiological mechanism underlying the link between DM2T and OSA is still unclear. Prevalence of OSA among the population ranges from 5–15 %, but incidence of OSA among the patients with DM2T or obese individuals reaches 50–80 %. It is assumed that central obesity and intermittent hypoxia in adipose tissue creates the link between DM2T and OSA. The research into diabesity focuses on the role of adipose tissue and agents released from it. There are tissue cultures and animal models used and clinical studies in humans are conducted. However the results are often contradictory and their interpretation is complicated. The aim of this study is to highlight the role of the factors of obesity and hypoxia connected with by OSA in the pathogenesis of DM2T. It includes the latest theories and hypotheses which try to explain some hitherto hidden links and mechanisms.

Key words: CPAP – diabesity – hypoxia – insulin resistance – obesity – OSA – DM2T

Úvod

Diabetes mellitus 2 typu (DM2T) rovnako ako aj obštrukčné spánkové apnoe (OSA) predstavuje medicínsky problém, ktorý sa dotýka širokého okruhu špecialistov. Chrápanie nie je iba neškodný akustický problém, ktorý ruší okolie, ale vedie k OSA a ku intermitentnej hypoxémii, sympatikotónii a ku prerušovanému spánku. OSA môže spôsobiť poruchy srdcového rytmu, hypertenziu, predčasnú aterosklerózu, zástavu srdca, mozgovú porážku a mnohé ďalšie zdravotné problémy vrátane diabetes mellitus typu 2 (DM2T). Chrápe asi 45 % mužskej populácie a až 5 % z nich je kvôli tomu v ohrození života. Problémy s chrápaním sa zvyčajne zhoršujú s pribúdajúcim vekom a stúpajúcou telesnou hmotnosťou človeka.

Patofyziologický mechanizmus, ktorý vzájomne prepája DM2T a OSA zostáva doteraz nejasný. V populácii stúpa výskyt obezity, DM2T aj OSA. Bolo zistené, že prevalencia OSA je medzi populáciou 5–15 %, avšak výskyt OSA medzi pacientmi s DM2T alebo u výrazne obéznych dosahuje 50–80 %. U týchto ľudí bola zistená inzulínová rezistencia, pričom poruchu funkcie B-buniek pankreasu bolo možné pozorovať oveľa skôr, ako sa objavila klinicky významná hyperglykémia.

Experimentálne a na klinických štúdiách bolo dokázané, že OSA doprevádzané intermitentnou hypoxiou vedie ku vzniku inzulínovej rezistencie, hyperglykémie, artériovej hypertenzie a dyslipoproteinémie, čo označujeme oko metabolický syndróm (MeS).

Liečba OSA pomocou aplikácie kontinuálneho pozitívneho tlaku do dýchacích ciest (CPAP) u ľudí vedie ku zlepšeniu kardiovaskulárnych následkov, avšak u DM2T sú jej dlhodobé účinky na metabolizmus glukózy ne-

proLékaře.cz | 28.3.2024

uspokojivé. Z toho vyplýva, že pri DM2T nepostačuje odstrániť iba hypoxiu pomocou CPAP pre zlepšenie glukózovej tolerancie. Možným vysvetlením je, že intermitentná hypoxia spustí signálnu kaskádu na molekulárnej úrovni, ktorá zapríčiní pretrvávanie porúch glukózovej tolerancie aj po odstránení hypoxie. Preto sa výskum zameral na úlohu tukového tkaniva ako sekrečného orgánu a na účinky hormónov (leptín, adiponektín), cytokínov (adipokínov) a ďalších látok, ktoré sa z neho uvoľňujú za podmienok, normoxie, pretrvávajúcej hypoxie a intermitentnej hypoxie rôznej intenzity a trvania [1]. V súčasnosti v laboratóriách na celom svete prebieha výskum účinkov hypoxie a jej metabolických účinkov. Používajú sa pritom tkanivové kultúry a zvieracie modely. Na klinikách a v Spánkových laboratóriách prebiehajú klinické štúdie u ľudí. Ich cieľom je zabrániť príčinám a následkom vzniku obezity a vývoj nových liekov na chudnutie. Avšak získané výsledky si často vzájomne odporujú, ich medzidruhová prenositeľnosť je otázna a interpretácia zložitá. Niektoré teórie sa snažia vysvetliť príčiny týchto rozporov.

DM2T, OSA a obezita

Obezita je spoločný fenomén, ktorý zhoršuje alebo priamo zapríčiňuje DM2T aj OSA. Experimenty ukázali, že pri obidvoch ochoreniach je dôležitá hlavne distribúcia tuku v organizme. Nezáleží tak na absolútnom množstve tuku, ako na jeho lokalizácii [2].

U DM2T je nebezpečný androgénny typ obezity, pri ktorom sa tuk ukladá na bruchu ako biely tuk. Menej nebezpečným je podkožný tuk, ktorý vykazuje oveľa nižšiu metabolickú aktivitu v porovnaní s bielym tukom na bruchu. Pri OSA sa tuk ukladá okrem na bruchu aj v okolí horných dýchacích ciest, tlačí na ich steny, a tým zvyšuje ich kolapsibilitu. Preto obézni ľudia častejšie chrápu a majú OSA.

Príčina hromadenia tukového tkaniva spočíva v nepomere medzi príjmom potravy a energetickým výdajom. Tento proces je regulovaný hormónmi a niektoré z nich tvorí samotné tukové tkanivo napr. leptín, ktorý vyvoláva v hypotalame pocit nasýtenia. U obéznych klesá citlivosť na leptín, preto pocit nasýtenia sa u nich nedostaví a pokračujú v nadmernom príjme potravy. Sekrécia hormónov podlieha cirkadiánnym rytmom. OSA spôsobuje prerušovaný nekvalitný spánok a má priamy dopad na hladinu hormónov v krvi. Nedostatok rastového hormónu a ďalších znižuje odbúravanie tukov a podporuje vznik obezity [2].

OSA a bariatrické operácie

Je takmer pravidlom, že všetci morbidne obézni pacienti chrápu a majú OSA. Pre nich je riešením obezity bariatrická operácia – chirurgická redukcia objemu žalúdka s odstránením nadbytočného abdominálneho tuku.

Po operácii u mnohých dochádza ku zlepšeniu polysomnografických (PSG) parametrov charakterizujúcich stupeň závažnosti OSA. Apnoe hypopnoe index (AHI) predstavuje počet zástav dýchania alebo významný pokles dýchania počas 1 hodiny spánku. Avšak nie u každého pacienta po bariatrickej operácii dôjde k zlepšeniu AHI. To znamená, že v patogenéze OSA hrajú významnú úlohu okrem obezity aj iné mechanizmy.

Hľadali sa biomarkery, ktoré by pomohli dopredu predvídať úspešnosť bariatrickej operácie. Zistilo sa, že samotné adipocity uvoľňujú do krvi mediátory zápalu, interleukín 6 (IL6) a TNF alfa, ktoré spôsobujú v organizme chronický zápal, poškodzujú endotel ciev a sú schopné iniciovať vznik aterosklerózy. C reaktívny proteín sa začal používať ako indikátor metabolickej závažnosti OSA a rizika aterosklerózy [1].

Samotná prítomnosť nadmerného množstva tuku v organizme zhoršuje kvalitu spánku. To znamená, že tukové tkanivo prostredníctvom látok uvoľňovaných do krvi je schopné na diaľku ovplyvniť fungovanie centrálneho nervového systému (CNS) [3].

Tukové tkanivo a z neho uvoľňované látky

Práce Polotského [4] z Johns Hopkins University v Baltimore, MD, USA na myškách vystavených intermitentnej hypoxii ukázali, že produkcia zápalových mediátorov tukovým tkanivom sa zvýšila, ale pri dlhodobej kontinuálnej hypoxii sa znížila. U myšiek vystavených chronickej pretrvávajúcej hypoxii došlo k poklesu hmotnosti. Chronická hypoxia viditeľne redukovala množstvo tukového tkaniva, ale aj veľkosť tukových buniek a znížil sa aj zápal v tukovom tkanive [5]. To znamená, že pri dlhodobej hypoxii dochádza k aktivácii obranných mechanizmov, ktoré bránia negatívnym účinkom hypoxie.

Takým faktorom sa javí hypoxia induced factor 1 (HIF1), ktorý je ústredným činiteľom v kaskáde signálnych molekúl, ktoré sprostredkujú adaptáciu a odpoveď na chronickú pretrvávajúcu hypoxiu v tukovom tkanive. HIF1 ako transkripčný faktor aktivuje expresiu génov, ktoré kódujú proteíny ako erytropoetín (EPOP), vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF), indukovanú nitric oxyd syntetázu, transportéry glukózy, glykolytické enzýmy ako aj gény zasahujúce do metabolizmu železa a prežívania buniek [6].

Pri intermitentnej hypoxii a reoxygenácii (IHR), ktorá je typická pre OSA, táto odpoveď chýba. Dochádza k zvýšenej tvorbe voľných kyslíkových radikálov (ROS) a zníženiu HIF1α. ROS prostredníctvom nukleárneho faktora (NFkB) aktivujú tvorbu tumor necrosis factor TNFα. Takto IHR udržiava prozápalový efekt v adipocytoch. Význam molekulárnej odpovede hormonálnej a metabolickej aktivity tukového tkaniva na (IHR) rastie. Boli objavené nové hormóny (adiponektín), metabolické cesty a látky (adipokíny) pomocou ktorých tukové tkanivo reguluje apoptózu, novotvorbu ciev a energetický metabolizmus. Pochopenie uvedených mechanizmov umožní pohľad do vnútra patofyziologických ciest pri OSA [7].

Tukové tkanivo človeka, pokiaľ je vystavené hypoxii, uvoľňuje vo zvýšenej miere voľné mastné kyseliny (free fatty acids – FFA) [8] .

proLékaře.cz | 28.3.2024

Veľkosť tukových buniek a jej význam

Veľkosť a množstvo buniek v tukovom tkanive vyjadrujú dva pojmy: hypertrofia a hyperplázia. Veľkosť tukových buniek závisí od množstva tuku a od rýchlosti prírastku hmotnosti [1].

Štíhly človek má málo tuku a tukové bunky sú malé, ich cievne zásobenie a perfúzia krvou je dobrá. Keď začne priberať, bunky sa začnú zväčšovať (hypertrofia) a ich perfúzia zhoršovať. U obéznych sú bunky veľmi veľké a dochádza v nich ku relatívnej hypoperfúzii a odumieraniu.

Experimentálne zvieratá zvyčajne priberajú oveľa rýchlejšie ako človek. Preto tukové bunky u nich sú veľké a majú relatívne nízky počet mitochondrií. Ku veľkým bunkám sa ťažko dostáva kyslík pretože cievne zásobenie je riedke a kyslík musí difundovať na väčšiu vzdialenosť v porovnaní s malými bunkami. To znamená, že od kapiláry vzdialené tukové bunky trpia aj za normálnych okolností hypoxiou. Pritom v kapilárach je krv nasýtená dostatočným množstvom kyslíka, pretože menej mitochondrií odoberá menej kyslíka. Tým odpadá stimulačný účinok hypoxie sprostredkovaný VEGF na angiogenézu. Preto sieť krvných kapilár zásobujúca hypertrofované tukové bunky zostáva riedka, čo ďalej zhoršuje hypoxiu v tukovom tkanive [2].

Výsledkom je, že postihnuté tukové bunky odumierajú a podliehajú apoptóze. Zápalové mediátory sa z nich uvoľňujú a dostávajú do cirkulácie. Týmto mechanizmom je možné vysvetliť, prečo nadmerné množstvo tuku spôsobuje chronický zápal a zvýšenú hladinu zápalových markerov. Tento mechanizmus je potrebné brať do úvahy pri porovnávaní výsledkov experimentov na zvieratách a u ľudí.

DM2T s OSA a liečba CPAP

Doposiaľ bolo publikovaných veľa prác, ktoré poukazujú na nepriaznivý účinok OSA na reguláciu hladiny glukózy [3,9–11]. Bolo dokázané, že OSA doprevádzané intermitentnou hypoxiou vedie ku vzniku inzulínovej rezistencie, hyperglykémie a ku vzniku DM2T.

V roku 2008 náš výskumný tím publikoval ako jeden z prvých na svete prácu Pallayová, Donič, Tomori „Beneficial effects of severe sleep apnea therapy on nocturnal glucose control in person with type 2 diabetes mellitus", v ktorej sme ukázali okamžitý krátkodobý priaznivý účinok liečby OSA pomocou aplikácie kontinuálneho pozitívneho tlaku do dýchacích ciest (CPAP) na výkyvy hladín glykémie u pacientov s DM2T liečených perorálnymi antidiabetikami [9].

Práca je často citovaná a cenená preto, že sme prvý zaznamenali okamžité zmeny glykémie počas spánku, bdelého stavu, pred a po liečbe CPAP, metódu kontinuálneho monitorovania glykémie (CGMS), súčasne s celonočnou polysomnografiou u každého pacienta.

O 5 mesiacov po nás publikovali Dawson et al z La Jolla v Californii podobnú prácu „CPAP Therapy of Obstructive Sleep Apnea in Type 2 Diabetics Improves Glycemic Control During Sleep" u diabetických pacientov s OSA, CGMS a na CPAP liečbe, v ktorej potvrdili naše výsledky [10].

Hypoxia a inzulínová rezistencia

Pracovisko Johns Hopkins Asthma and Alergic center v Baltimore, MD, USA, s ktorým spolupracujeme, je považované za lídra v biomedicínskom výskume v oblasti účinkov hypoxie na metabolizmus glukózy. Prace Polotského et al na leptín deficientných obéznych myšiach vystavených 12 týždňov intermitentnej hypoxii ukázali, že sa u nich vyvinula porucha glukózovej tolerancie [4].

Ukázalo sa, že dlhodobá liečba OSA pomocou CPAP vedie ku zlepšeniu kardiovaskulárnych následkov, avšak u diabetes mellitus sú jej dlhodobé účinky na metabolizmus glukózy neuspokojivé. Predpokladá sa, že prítomnosť centrálnej obezity a hypoxie v tukovom tkanive kombinuje a spája v sebe patofyziologické mechanizmy, ktoré vedú k inzulínovej rezistencii a ku vzniku DM2T [3].

Z toho vyplýva, že pri DM2T nepostačuje odstrániť iba hypoxiu pomocou CPAP pre zlepšenie glukózovej tolerancie. Možným vysvetlením je, že intermitentná hypoxia spustí signálnu kaskádu na molekulárnej úrovni, ktorá zapríčiní pretrvávanie porúch glukózovej tolerancie aj po odstránení hypoxie. Niektorí autori sa snažia vysvetliť tento jav a patofyziologický mechanizmus vidia v pretrvávajúcich účinkoch voľných mastných kyselín FFA uvoľnených vo zvýšenej miere počas hypoxie [8].

FFA sa môžu viazať na receptory a účinkovať ako spúšťač signálnej kaskády vedúcej ku inzulínovej rezistencii v bunkách svalov. Predpokladajú, že by bolo vhodné ako doplnok liečby CPAP u DM2T pacientov aplikovať cielenú farmakologickú liečbu zameranú na inhibíciu lipolýzy, alebo na zvýšenie oxidácie FFA v svaloch preparátmi ako acipimox a metformín, a tým zabrániť vzniku inzulínovej rezistencie [8].

Pokiaľ sa preukáže tento mechanizmus účinku FFA, obidva lieky by sa mohli začať používať u obéznych diabetikov s OSA ako doplnok CPAP liečby.

Budúce smery výskumu

Multidisciplinárny problém porúch dýchania počas spánku a význam OSA je stále medzi lekármi, ktorí sa zaoberajú obezitou a chorobami spojnými s obezitou, nedocenený. Zmena v chápaní významu OSA im umožní uskutočnenie lepších klinických štúdií u pacientov s nadváhou a obezitou.

Z biologického hľadiska je dôležité charakterizovať odpoveď adipocitov na hypoxiu v závislosti od trvania a intenzity hypoxie. Aká dlhá musí byť hypoxia, aby vyvolala odpoveď v adipocitoch [1]?

Nekvalitný spánok ovplyvňuje inzulínovú rezistenciu, štúdium úlohy centrálneho nervového systému pri zmenách hormónov zúčastňujúcich sa na regulácii energetického metabolizmu môže priniesť nový pohľad na vzťah spánku a metabolizmu.

Veľa adipokínov má centrálny aj periférny účinok, ale ako ich funkciu ovplyvňuje spánková deprivície alebo nekvalitný spánok, doposiaľ nepoznáme [1].

Diskusia

Obštrukčné spánkové apnoe a diabetes mellitus 2 typu sú časté chronické ochorenia, ktoré majú závažné kli-

proLékaře.cz | 28.3.2024

nické, epidemiologické a celospoločenské následky. Výskum počas posledných dvoch desaťročí ukázal, že obštrukčné spánkové apnoe prostredníctvom účinkov intermitentnej hypoxemie a fragmentácie spánku môže ako nezávislý faktor prispieť ku vzniku inzulínovej rezistencie, glukózovej intolerancie a ku vzniku diabetes mellitus 2. typu [11].

Na druhej strane diabetes mellitus môže zvýšiť predispozíciu, alebo urýchliť rozvoj obštrukčného a centrálneho spánkového apnoe, pravdepodobne prostredníctvom zhoršenia periférnej neuropatie, poruchami regulácie ventilácie a neurálnej kontroly priechodnosti horných dýchacích ciest [9,11–12].

Prečo nás musí zaujímať hypoxia v tukovom tkanive? Bola zistená u obéznych zvierat. Môže aktivovať rozličné metabolické cesty a signálne dráhy v závislosti od charakteristiky hypoxie. Intermitentná hypoxia pri OSA nasadá na už prítomnú hypoxiu tukového tkaniva spôsobeného obezitou, čo vedie k metabolickým poruchám pozorovaným u pacientov s OSA [1,13].

Je niekoľko klasických modulátorov inzulínovej rezistencie, ako sú zvýšená aktivita sympatika, hypotalamo-hypofýzarno-adrenálna os, kontraregulačné hormóny. Všetky sa uplatňujú pri OSA. Expozícia intermitentnej hypoxii u potkanov vyvolá u nich zvýšenie hladín kortizolu [1].

Záver

Z uvedeného vyplýva, že vzťahy medzi OSA a DM2T sú zložité. Na základe súčasných poznatkov môžeme s istotou povedať, že OSA môže viesť k zhoršeniu DM2T. Metabolický syndróm tvorí styčnú plochu medzi DM2T a OSA. Zníženie abdominálneho tukového tkaniva má benefičný efekt na prevenciu zápalu a poškodenia ciev tak pri OSA ako aj pri DM2T. Pri liečbe diabetického pacienta s diabetom rezistentným k inzulínu je potrebné brať do úvahy, že zhoršenie jeho stavu môže byť zapríčinené OSA a intermitentnou hypoxiou a vice versa. Včasná diagnostika a ventilačná liečba OSA pomocou CPAP u diabetických pacientov odstránením intermitentnej hypoxémie zasahuje do vnútra patofyziologických mechanizmov, ktoré zhoršujú na molekulárnej úrovni inzulínovú rezistenciu a vedú k rozvoju diabetes mellitus. Avšak vysvetlenie všetkých patofyziologických mechanizmov a dejov odohrávajúcich sa v tukovom tkanive v súvislosti s diabezitou a OSA si vyžaduje ďalší výskum.

Literatúra

1. Bonsignore MR, Eckel J. ERS Meeting Report. Metabolic aspects of obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir Rev 2009; 18(112): 113–124.

2. Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM et al. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 2012; 39(3): 746–767.

3. Pallayova MD, Banerjee D, Taheri S. Novel insights into metabolic sequelae of obstructive sleep apnoea: a link between hypoxic stress and chronic diabetes complications. Diabetes Res Clin Pract 2014; 104(2): 197–205.

4. Polotsky VY, Li J, Punjabi NM et al. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. J Physiol 2003; 552(Pt 1): 253–264.

5. van den Borst B, Schols AM, de Theije C et al., Characterization of the inflammatory and metabolic profile of adipose tissue in a mouse model of chronic hypoxia. J Appl Physiol (1985) 2013; 114(11): 1619–1628.

6. Huang, LE, Bunn LH. Hypoxia-inducible factor and its biomedical relevance. J Biol Chem 2003; 278(22): 19575–19578.

7. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. Circulation 2005; 112(17): 2660–2667.

8. 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.

9. Pallayova MV, 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>.

10. Dawson A, Abel SL, Loving RT et al. CPAP therapy of obstructive sleep apnea in type 2 diabetics improves glycemic control during sleep. J Clin Sleep Med 2008; 4(6): 538–542.

11. Aurora RN, Punjabi NM. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional association. Lancet Respir Med 2013; 1(4): 329–338.

12. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. J Appl Physiol (1985) 2005; 99(4): 1592–1599.

13. Goossens GH, Bizzarri A, Venteclef N et al. Increased adipose tissue oxygen tension in obese compared with lean men is accompanied by insulin resistance, impaired adipose tissue capillarization, and inflammation. Circulation 2011; 124(1): 67–76.

prof. MUDr. Viliam Donič, PhD.
✉ **viliam.donic@upjs.sk**

Ústav lekárskej fyziológie LF Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

www.upjs.cz

Doručené do redakcie 1. 2. 2016
Prijaté po recenzii 16. 2. 201