

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Ist das obstruktive

Schlafapnoesyndrom ein Risikofaktor

für das metabolische Syndrom?

Valipour A, Ruis M, Burghuber OC

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2008; 12

(2), 31-33

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Ist das obstruktive Schlafapnoesyndrom ein Risikofaktor für das metabolische Syndrom?

A. Valipour, M. Ruis, O. C. Burghuber

■ Einleitung

Nach der Erstbeschreibung des Schlafapnoesyndroms Ende der 1960er Jahre kam es zu einer regelrechten Publikationsflut zum Thema mit einer Vielzahl von klinischen und experimentellen Untersuchungen, die sich eindringlich mit den zugrunde liegenden Mechanismen und den Folgen dieses Krankheitsbildes auseinandersetzen. Die wohl häufigste Form einer Schlafatemstörung ist das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) mit einer Prävalenz von 2–4 % bei Frauen und 4–7 % bei Männern ab dem 35. Lebensjahr [1]. Klinisch ist das OSAS durch lautes Schnarchen mit nächtlichen „Atemaussetzern“ (Apnoen) und exzessive Tagesmüdigkeit charakterisiert. Adipositas ist der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms.

Pathophysiologisch definiert sich das OSAS durch einen Tonusverlust der oro- und hypopharyngealen Muskulatur mit einem daraus resultierenden partiellen (Hypopnoe) oder kompletten (Apnoe) Verschluss der oberen Atemwege und konsekutiven Sauerstoffsäuerungen im Schlaf. Die Atemfluss-limitationen können in Einzelfällen bis zu 60 Sekunden andauern und in schweren Fällen sogar bis zu 80 Mal pro Stunde auftreten. Apnoe und Hypopnoe werden in der Regel von einer kortikalen Weckreaktion beendet, die zu einer Erhöhung des Muskeltonus der oberen Atemwege führt. Die Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose OSAS erfordert eine ambulante oder stationäre nächtliche Untersuchung von Atemfluss, Atembewegungen des Thorax und Abdomen, Sauerstoffsättigung und Lageposition (Polygraphie). Die Schlafarchitektur kann jedoch lediglich mittels Polysomnographie inklusive EEG und Videoüberwachung, vorzugsweise im stationären Setting, beurteilt werden. Die Anzahl von Apnoe und Hypopnoe pro Stunde Schlaf (AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index) definiert den Schweregrad der Erkrankung.

Therapie der Wahl bei symptomatischem obstruktivem Schlafapnoesyndrom ist neben der obligatorisch erforderlichen Gewichtsreduktion der Einsatz der CPAP-Maskentherapie. Dabei führt eine kontinuierliche Überdruckapplikation (positive Druckbeatmung via Nasen- oder Nasen-Mundmaske) zu einer pneumatischen Schienung der oberen Atemwege. Weitere Therapiemöglichkeiten sind die Korrektur anatomischer Fehlstellungen durch mandibuläre Protrusionshilfen oder HNO-operative Maßnahmen und/oder Lagetraining.

Neben der typischen klinischen Charakteristik (Adipositas, Schnarchen, nächtliche Atemaussetzer, Tagesmüdigkeit) findet sich bei vielen Patienten mit OSAS auch ein metabolisches Syndrom [2, 3]. Abbildung 1 zeigt die potentiellen Mechanismen auf, die als Risikofaktoren für Komponenten des metabolischen Syndroms bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom propagiert werden. Im Folgenden wer-

den die Zusammenhänge zwischen dem Krankheitsbild OSAS und dem metabolischen Syndrom anhand der vorhandenen Literatur diskutiert und zusammengefasst.

■ OSAS und Adipositas

Ungefähr 70 % der OSAS-Patienten sind adipös und ca. 40 % einer Adipositaspopulation leiden unter einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom. Eine Gewichtszunahme von 10 kg bewirkt ein mehrfach erhöhtes Risiko (Odds Ratio > 5), an OSAS zu erkranken bzw. ein vorbestehendes OSAS zu verstärken [4]. Umgekehrt führt eine Gewichtsabnahme von 10 % des Körpergewichts zu einer 26%-igen Verbesserung des AHI bei Patienten mit OSAS [5]. Die mit OSAS verbundene Adipositas erweist sich in vielen Fällen jedoch bedauerlicherweise als therapieresistent bzw. therapierefraktär, vielmehr noch gibt es Hinweise, dass Patienten mit OSAS aufgrund der begleitenden Tagesmüdigkeit und der daraus resultierenden Inaktivität noch weiter an Gewicht zunehmen [6]. Neben der subkutanen Fettverteilung im Halsbereich, wobei in der klinischen Praxis häufig der Nackenumfang als Surrogatparameter verwendet wird, gilt das Ausmaß der viszeralen Fettmasse als ein weiterer sehr potenter Prädiktor für den Schweregrad eines OSAS. In einer Studie von Vgontzas et al. [7] konnten die Autoren mittels computertomographischer Analysen eine gute Korrelation zwischen dem viszeralen Fettgewebsanteil, dem Schweregrad des OSAS und der begleitenden Tagesmüdigkeit feststellen.

Vice versa kann durch eine suffiziente CPAP-Maskentherapie eine Reduktion der viszeralen, jedoch nicht der subkutanen Fettmasse erzielt werden [8]. Die Auswirkungen der Beatmungstherapie auf die viszerale Fettmasse dürften somit auch systemische Stoffwechselprozesse beeinflussen und weit über die mechanische Schienung der oberen Atemwege hinausge-

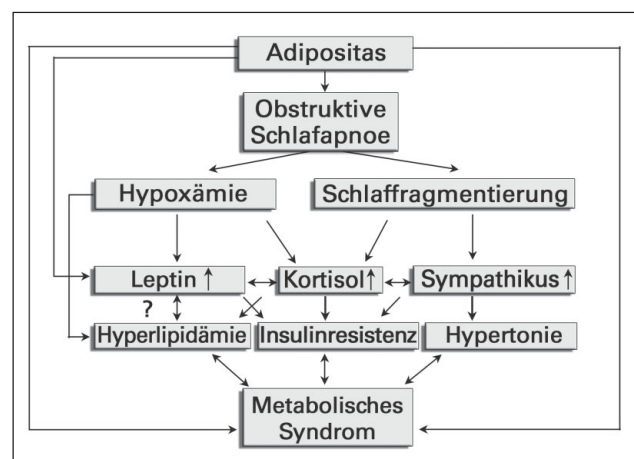


Abbildung 1: Risikofaktoren des metabolischen Syndroms beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom.

hen. Die durch CPAP-Therapie erzielte Normalisierung der nächtlichen Sauerstoffsättigung bei Patienten mit OSAS wirkt sich auch auf andere Bereiche des Fettstoffwechsels aus. Steiropoulos et al. [9] konnten in einer rezenten Arbeit eine Verbesserung des Lipidprofils mittels CPAP-Therapie in Abhängigkeit von der Patientencompliance demonstrieren. Andere kürzlich veröffentlichte Studien untersuchten den Einfluss nächtlicher Hypoxien bei OSAS auf zirkulierende Leptinspiegel. Leptin ist ein Proteohormon, das von Adipozyten produziert und abgegeben wird. Leptin hemmt das Auftreten von Hungergefühlen und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Fettstoffwechsels von Menschen. Zirkulierende Leptinspiegel sind bei OSAS in erster Linie als Ausdruck der Adipositas-assoziierten Leptinresistenz zu verstehen [10]. Erhöhte Leptinspiegel finden sich jedoch auch bei normalgewichtigen Patienten mit OSAS [11]. Eine entsprechende Therapie mittels CPAP führt selbst bei Ausbleiben von Gewichtsveränderungen zu einer Reduktion der Leptinspiegel [12]. Letztere Beobachtung entspricht einer Tendenz zur „Normalisierung“ der metabolischen Dysregulation mittels regelmäßiger Anwendung der nächtlichen Maskenbeatmung.

■ OSAS und der Glukosestoffwechsel

Ob die Krankheitsdiagnose OSAS unabhängig vom Body Mass Index (BMI) ein erhöhtes Risiko für Diabetes darstellt war lange Zeit umstritten, jedoch scheint sich die Evidenz für einen direkten Einfluss von OSAS auf den Glukosestoffwechsel zu verdichten. In einer der ersten Studien zu diesem Thema beobachteten die Autoren bei Patienten mit OSAS eine Hyperinsulinämie und Hyperglykämie im Vergleich zu adipösen Kontrollen ohne OSAS [7]. Punjabi et al. [13] erweiterten diese Erkenntnisse und fanden einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Schlafapnoestörung und der Störung des Glukosestoffwechsels. Konsekutive klinische Untersuchungen an größeren Studienkohorten bestätigten das erhöhte Diabetes-Risiko für Patienten mit nachgewiesener OSAS. So konnten Reichmuth et al. [14] eine Diabetesprävalenz von knapp 15 % bei Patienten mit OSAS feststellen, während in einer gewichtskontrollierten Patientengruppe die Prävalenz bei lediglich 3 % lag.

Während die Adipositas *per se* bereits zu einer peripheren Insulinresistenz führt, tragen intermittierende nächtliche Hypoxien über die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und die vermehrte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine weiter bei zu einer Verschlechterung von Hyperinsulinämie, Insulinresistenz und Hyperglykämie [15]. Auf molekularer Ebene dürfte ein durch intermittierende Hypoxie aktivierter „hypoxia-inducible Factor-1“ (HIF-1) eine eigene Rolle spielen. HIF-1 ist für die Expression einer Vielzahl von glykolytischen Enzymen und Glukosetransportersystemen verantwortlich, über die ein direkter Link zwischen repetitiver nächtlicher Hypoxämie und Glukosestoffwechselstörung entstehen könnte [16]. Ein weiterer Mechanismus, der Auswirkungen auf die Blutzuckerhomöostase ausübt, ist die für das OSAS typisch gestörte Schlafarchitektur. In experimentellen Versuchen von Spiegel et al. [17] konnte eine künstlich hervorgerufene Schlafrestriktion (4 Stunden/Nacht für 6 Nächte) selbst bei gesunden Probanden zu einer deutlichen Glukoseintoleranz führen. Die Autoren

dieser Arbeit beobachteten auch eine deutlich vermehrte Kortisolausschüttung und propagierten in Übereinstimmung mit anderen Studien eine durch wiederholte Weckreaktionen oder Schlafrestriktion ausgelöste Aktivierung der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenachse.

Im Hinblick auf die verfügbare Evidenz eines durch CPAP-Therapie beeinflussten Glukosestoffwechsels finden sich in der Literatur variable Ergebnisse, die vor allem durch unterschiedliche Methodik und Definition der Outcome-Parameter (Glukosespiegel im Blut, Insulinspiegel, HOMA-Index, Insulinresistenz, hyperinsulinämischer CLAMP) zu erklären sind. Die wohl größte Studie zu dieser Fragestellung wurde von Harsch et al. [18] durchgeführt. Die Autoren konnten mittels der validierten „hyperinsulinemic euglycemic clamp“-Technik bereits nach 2 Tagen CPAP-Maskentherapie eine gebesserte Insulinsensitivität bei Patienten mit OSAS nachweisen. Bemerkenswerterweise zeigten nicht-adipöse Patienten mit OSAS in dieser Studie einen besseren Effekt in Hinblick auf die Insulinsensitivität im Vergleich zu adipösen Patienten. Der günstige Effekt der Maskentherapie war nach 3 Monaten Behandlungszeit unverändert nachweisbar.

■ OSAS und kardiovaskuläre Erkrankungen

Bereits früh durchgeführte hämodynamische Aufzeichnungen im Schlaf eines OSAS-Patienten demonstrierten stark schwankende Werte von Blutdruck und Herzfrequenz als Folge apnoe-assoziiert repetitiver Hypoxämie und wiederholter Weckreaktionen („arousals“) mit konsekutiver Katecholaminausschüttung. Diese zunächst nur akute und meist reversible Stimulierung der Sympathikusaktivierung führt über die Dauer des Krankheitsbildes zu einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse.

Peppard et al. [19] dokumentierten in einer Longitudinalstudie über einen Zeitraum von 4 Jahren die Wahrscheinlichkeit neu auftretender Hypertoniefälle in einer mittels Polysomnographie diagnostizierten Population mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom. Die Autoren dieser Arbeit konnten einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des OSAS und der Inzidenz einer Hypertonie nachweisen, wobei die Assoziation zwischen den beiden Erkrankungen unabhängig vom zugrunde liegenden BMI, Geschlecht, Alter, Alkohol- und Zigarettenkonsum nachweisbar war. Konsekutive Folgestudien zeigten, dass mittels einer suffizienten Masken-CPAP-Therapie eine deutliche Verbesserung der hypertonen Blutdruckregulation zu erzielen war [20], wodurch der pathophysiologische Link zwischen beiden Erkrankungen nochmals bekräftigt wurde. In vielen Fällen ist mittels CPAP-Therapie sogar eine Normalisierung des nächtlichen Blutdruckverhaltens von einem „non-dipper“ zum „dipper“ möglich [21].

Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko für Patienten mit OSAS geht jedoch über die Hypertonie hinaus. Wiederholter oxidativer Stress, systemische Inflammation, endotheliale Dysfunktion sowie eine Erhöhung prothrombotischer Marker bei Patienten mit OSAS lassen bei dieser Population auch ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall vermuten [22]. Tatsächlich konnte in einer prospektiven Untersuchung einer

spanischen Arbeitsgruppe [23] über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren demonstriert werden, dass Patienten mit moderatem bis schwerem OSAS ein deutlich erhöhtes Risiko für fatale und nicht-fatale kardiovaskuläre Ereignisse haben. Ähnliche Ergebnisse wurden für isolierte zerebrovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit OSAS nachgewiesen [24]. Im Vergleich findet sich in der mittels CPAP-Therapie behandelten Patientenpopulation ein deutlich niedrigeres kardiovaskuläres Risiko [23].

Zusammenfassung

Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom leiden in vielen Fällen an zumindest einer, wenn nicht an allen Komponenten des metabolischen Syndroms. Anlässlich der beschriebenen pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen den beiden Krankheitsbildern und den daraus resultierenden kardiovaskulären Komplikationen scheint eine vermehrte Bewusstseinsbildung zur Früherkennung und Therapie einer Schlafapnoestörung bei vielen Patienten mit metabolischem Syndrom gerechtfertigt. *Vice versa* ist es erforderlich, die häufig begleitende metabolische Dysregulation bei OSAS in einem interdisziplinären Setting zu behandeln.

Literatur:

- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217–39.
- Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735–41.
- Kono M, Koichiro T, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of the metabolic syndrome. *Chest* 2007; 131: 1387–92.
- Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2408–13.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284: 3015–21.
- Phillips BG, Hisel TM, Kato M, Pesek CA, Dyken ME, Narkiewicz K, Somers VK. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 1999; 17: 1297–300.
- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1151–8.
- Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, Mishima M, Nakamura T, Nakao K, Ohi M. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999; 100: 706–12.
- Steiropoulos P, Tsara V, Nena E, Filiti C, Kataropoulou M, Froudarakis M, Christaki P, Bours D. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2007; 132: 843–51.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriaciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292–5.
- Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005; 127: 716–21.
- Sanner BM, Kollhosser P, Buechner N, Zidek W, Tepel M. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2004; 23: 601–4.
- Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 677–82.
- Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1590–5.
- Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1998–2007.
- Minchenko O, Opentanova I, Minchenko D, Ogura T, Esumi H. Hypoxia induces transcription of 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-4 gene via hypoxia-inducible factor-1alpha activation. *FEBS Lett* 2004; 576: 14–20.
- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354: 1435–9.
- Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Tröger M, Weintz O, Jahreiss 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: 156–62.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378–84.
- Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 68–73.
- Akashiba T, Minemura H, Yamamoto H, Kosaka N, Saito O, Horie T. Nasal continuous positive airway pressure changes blood pressure „non-dippers“ to „dippers“ in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 849–53.
- Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 369–75.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. 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: 1046–53.
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034–41.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Arschang Valipour

I. Interne Lungenabteilung

Otto-Wagner-Spital

A-1140 Wien, Sanatoriumsstraße 2

E-Mail: arschang.valipour@wienkav.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung