

DISTURBI DEL SONNO E SINDROME METABOLICA

Laura Gianotti

Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

Dipartimento di Medicina Interna

Università di Torino

SONNO

GH
ACTH/cortisolo
Insulina
Leptina
Ghrelin
TSH
LH/FSH
Prolattina
Melatonina

GHRH
CRH
Ghrelin
SS
Prolattina
Galanina
GH
Ormoni steroidei
Interleuchine

ORMONI

Disturbi del sonno e alterazioni endocrine-metaboliche : le evidenze nell'uomo provengono da

- 
- 1) Il modello sperimentale è rappresentato dalla frammentazione e deprivazione programmata del sonno.
 - 2) Il modello clinico-patologico è rappresentato dai disturbi del sonno.

Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function

K. Spiegel, R. Leproult, E. Van Cauter, Lancet 1999

Summary

Background Chronic sleep debt is becoming increasingly common and affects millions of people in more-developed countries. Sleep debt is currently believed to have no

La tolleranza al glucosio si riduce mentre i livelli di cortisolo serali aumentano in condizioni di deprivazione di sonno rispetto alla condizione di sonno normale.

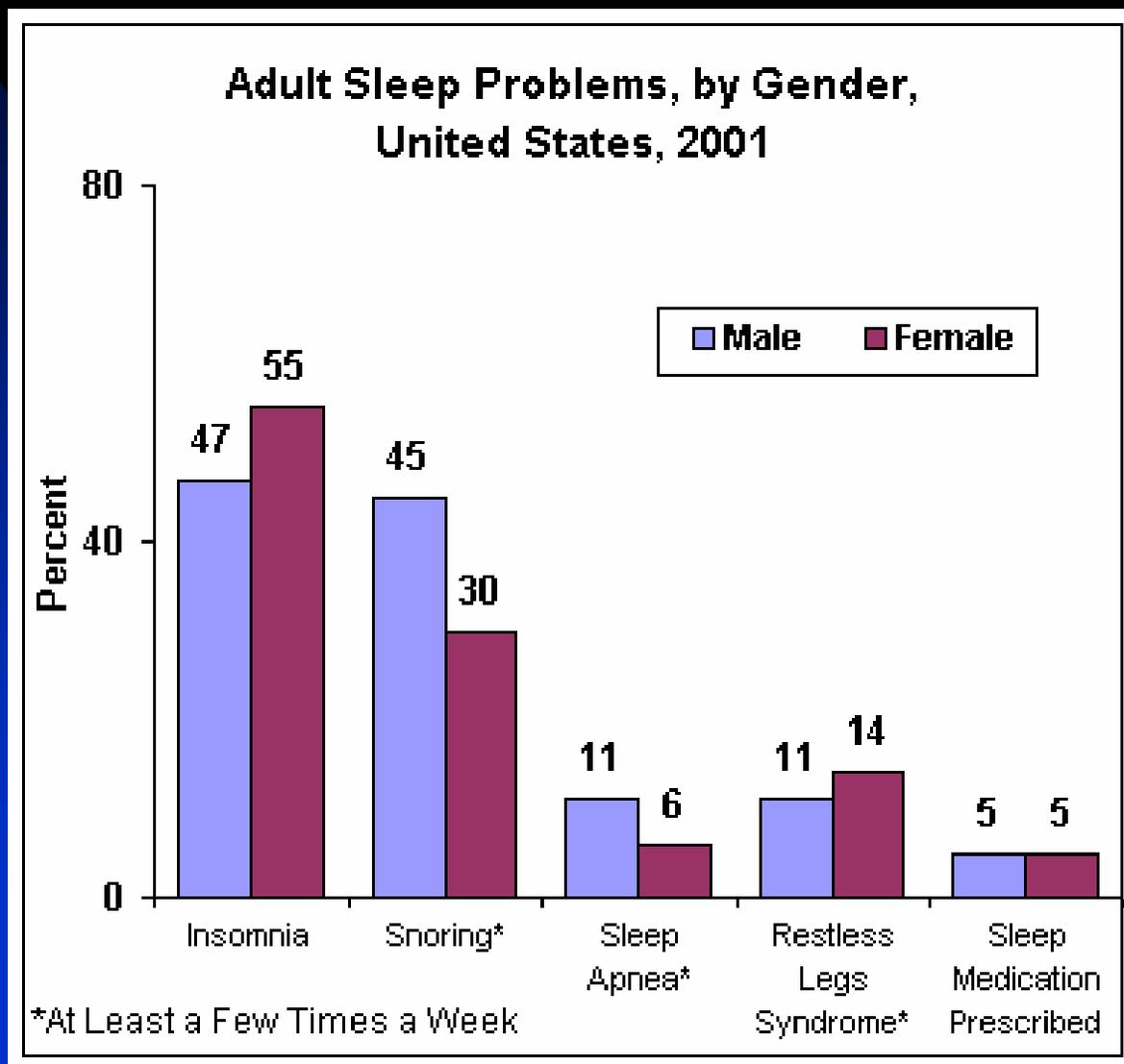
bed had been restricted to 4 h per night for 6 nights. We compared the sleep-debt condition with measurements taken at the end of a sleep-recovery period when participants were allowed 12 h in bed per night for 6 nights.

La carenza di sonno esercita un impatto importante sul metabolismo dei carboidrati e sulle funzioni endocrine, inducendo alterazioni endocrino-metaboliche sovrapponibili a quelle che si osservano nell'invecchiamento.

carbohydrate metabolism and endocrine function. The effects are similar to those seen in normal ageing and, therefore, sleep debt may increase the severity of age-related chronic disorders.

Lancet 1999 **354**: 1435–39

I principali disturbi del sonno: prevalenza nella popolazione americana



I Disturbi Respiratori del Sonno

Peso



Insufficienza respiratoria



OSAS



UARS



Russio persistente



Russio intermittente



Normale



Gravità

Sindrome dell'apnea ostruttiva notturna (OSAS)

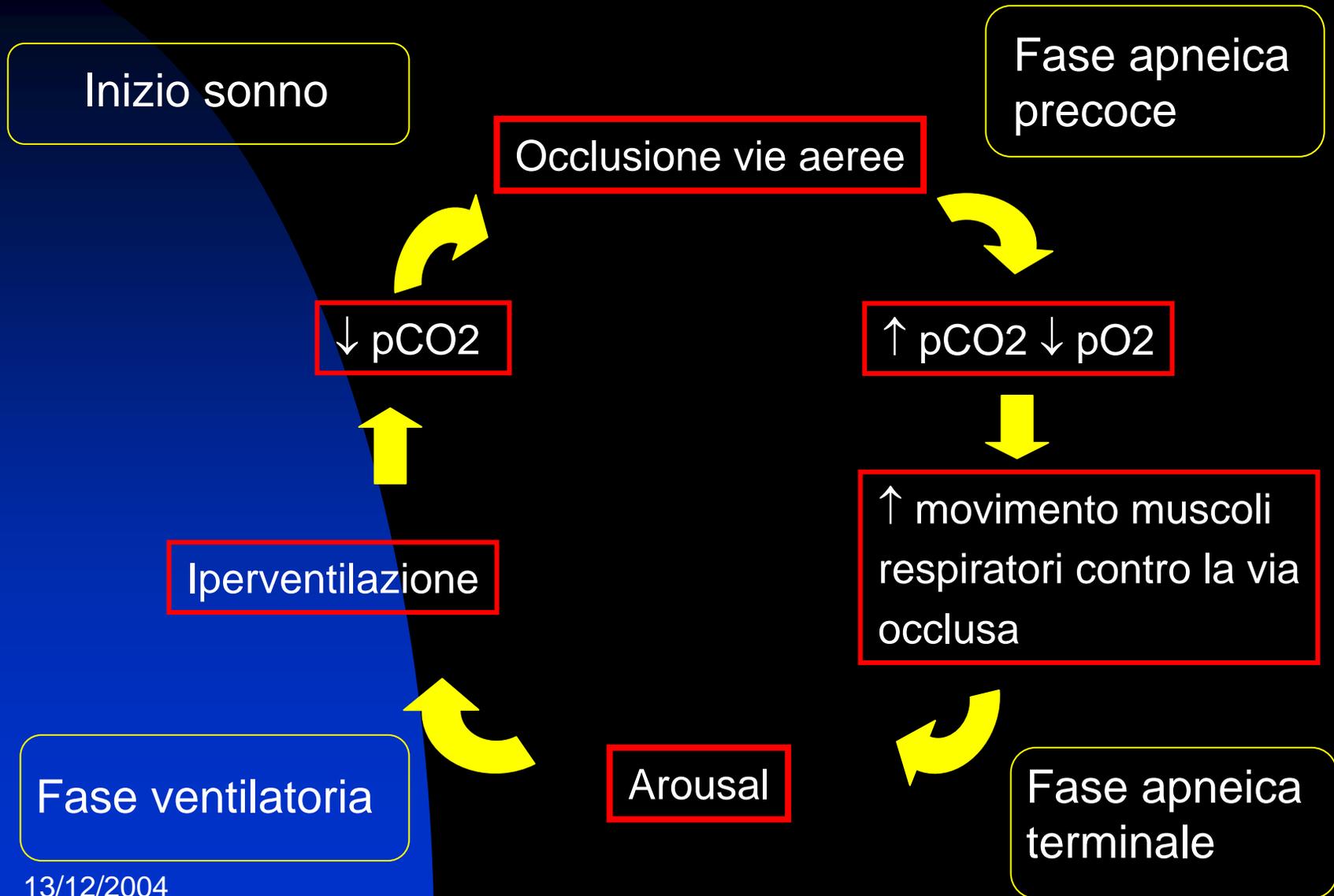
- ✓ Disturbo caratterizzato da ripetuti episodi di apnea durante il sonno.
- ✓ Apnea ostruttiva notturna: periodica cessazione (apnea) o riduzione (ipopnea) del flusso di aria attraverso le vie aeree superiori con persistenza dello sforzo inspiratorio del diaframma e di altri muscoli respiratori.
- ✓ Apnea: completa cessazione dell'afflusso di aria per >10 secondi con riduzione saturazione Hb di ossigeno $> 4\%$
- ✓ L'indice apnea/ipopnea (AHI index) : entità del disturbo (n° episodi per ora di sonno)
 - **AHI 5-15 lieve**
 - **AHI 15-30 moderato**
 - **AHI >30 severo**



OSAS - Eziologia

- Anomala instabilità delle vie aeree superiori durante il sonno → collasso con ostruzione totale o parziale.
 - Alterazioni strutturali del segmento faringeo (calibro vie respiratorie, anomalità del controllo muscolare)
 - Alterazioni del controllo ventilatorio

Meccanismo di Apnea e Arousal



OSAS - Prevalenza

- Score AHI >5 in popolazione > 60 aa
 - 9% femmine
 - 24% maschi
- Score AHI > 5 e sonnolenza diurna in popolazione > 60 aa
 - 2% femmine
 - 4-6% maschi
- ◆ Sesso maschile e obesità risultano strettamente associati a DRS
- ◆ Russio abituale in entrambi i sessi si associa a prevalenza aumentata di AHI >15
- ◆ Prevalenza nelle donne aumenta dopo la menopausa

Young T et al., The occurrence of sleep-disordered breathing among middle aged adults. NEJM 1993, 328: 1230-1235.

OSAS – conseguenze cliniche

- **Alterazioni comportamentali**
 - ◆ Astenia
 - ◆ Sonnolenza diurna
 - ◆ Peggioramento delle attività diurne
- **Alterazioni cardio-circolatorie**
 - ◆ Alterazione regolazione autonoma
 - ◆ Aritmie
 - ◆ Ipertensione
 - ◆ Cardiopatia-ischemica
 - ◆ Stroke
 - ◆ Ipertensione polmonare
- **Alterazioni endocrino-metaboliche**
 - ◆ Insulino-resistenza
 - ◆ Deficit GH
 - ◆ Ipercortisolismo?
 - ◆ Obesità

Increased mortality among sleepy snorers: a prospective population based study

Eva Lindberg, Christer Janson, Kurt Svärdsudd, Thorarinn Gislason, Jerker Hetta, Gunnar Boman

Thorax 1998, 53:631

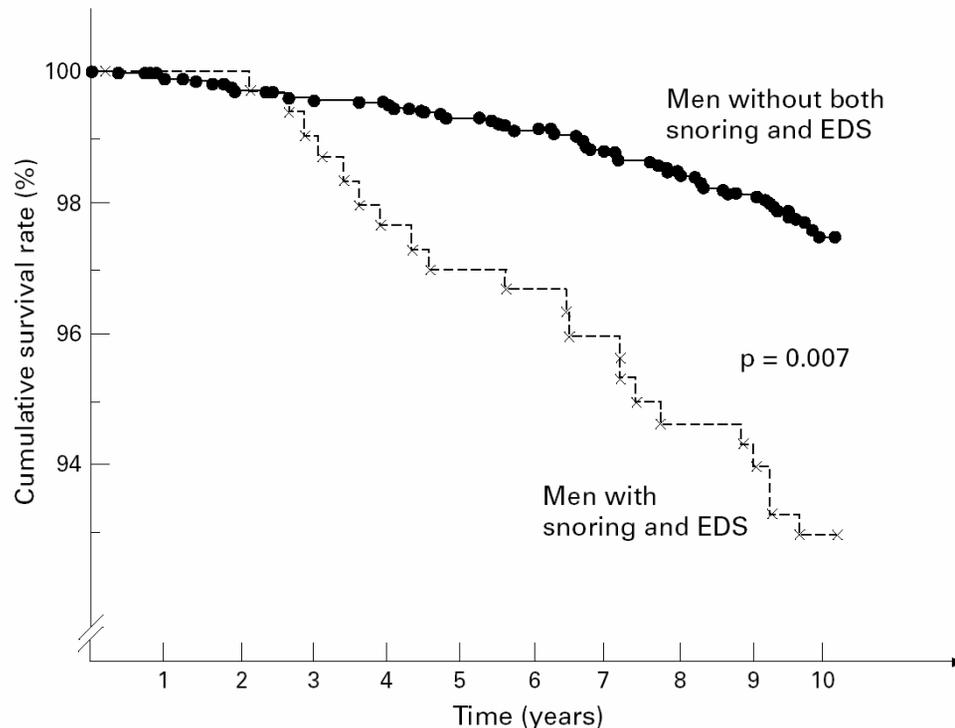
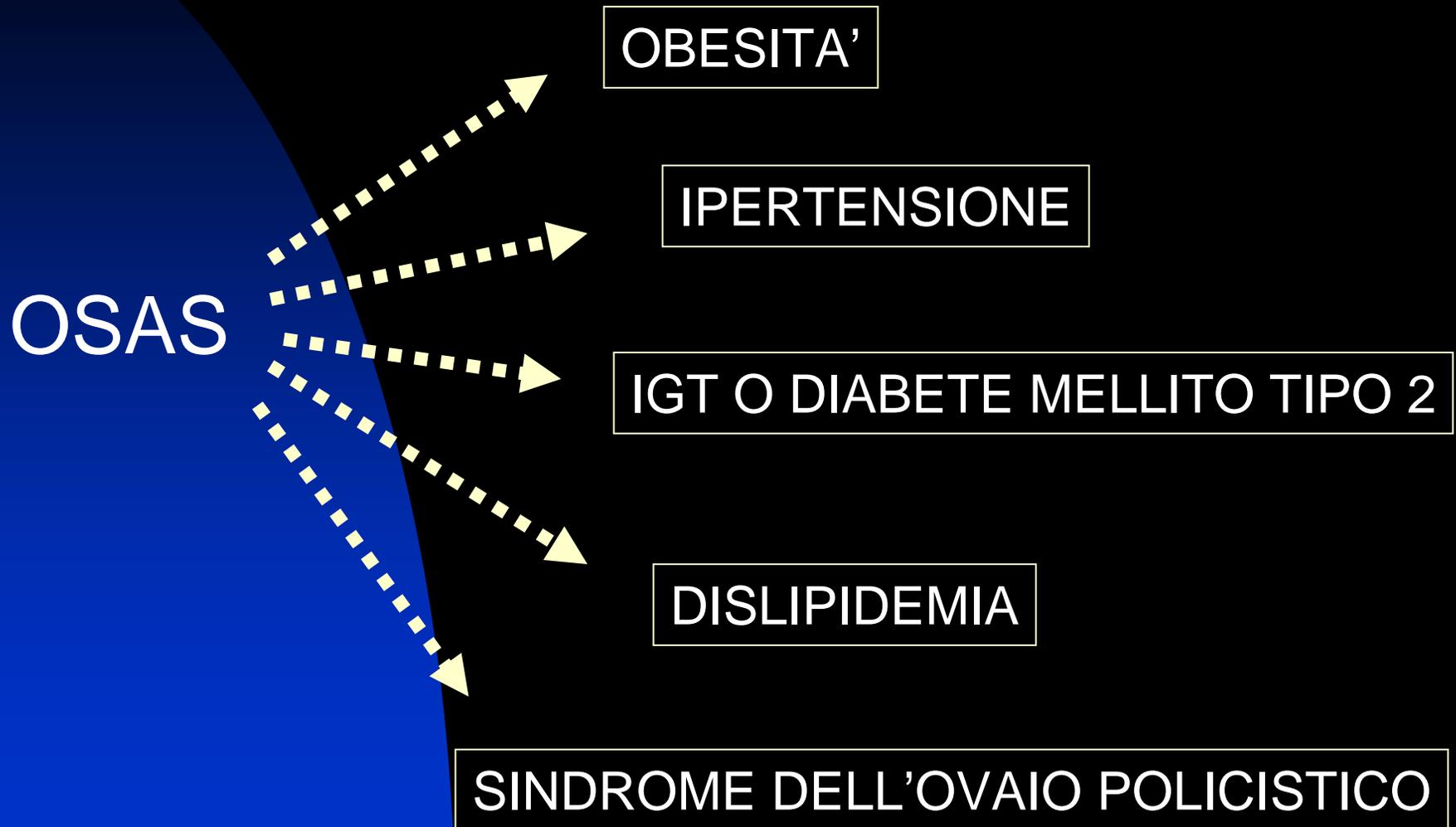


Figure 2 Survival analysis of men aged 30–59 years in 1984 who reported snoring and excessive daytime sleepiness (EDS) or without both snoring and EDS at baseline.

OSAS e SINDROME METABOLICA



OSAS e Obesità

- Prevalenza di OSAS in soggetti con BMI > 30 varia dal 40 al 60%.
- L'adiposità viscerale è il fattore di rischio più importante per sviluppo OSAS.
- La circonferenza del collo è un forte predittore di OSAS tra gli obesi.
- Il calo ponderale riduce la gravità dell'OSAS.
- Osas non trattato si associa a ulteriore e progressivo aumento peso.

OSAS e Ipertensione

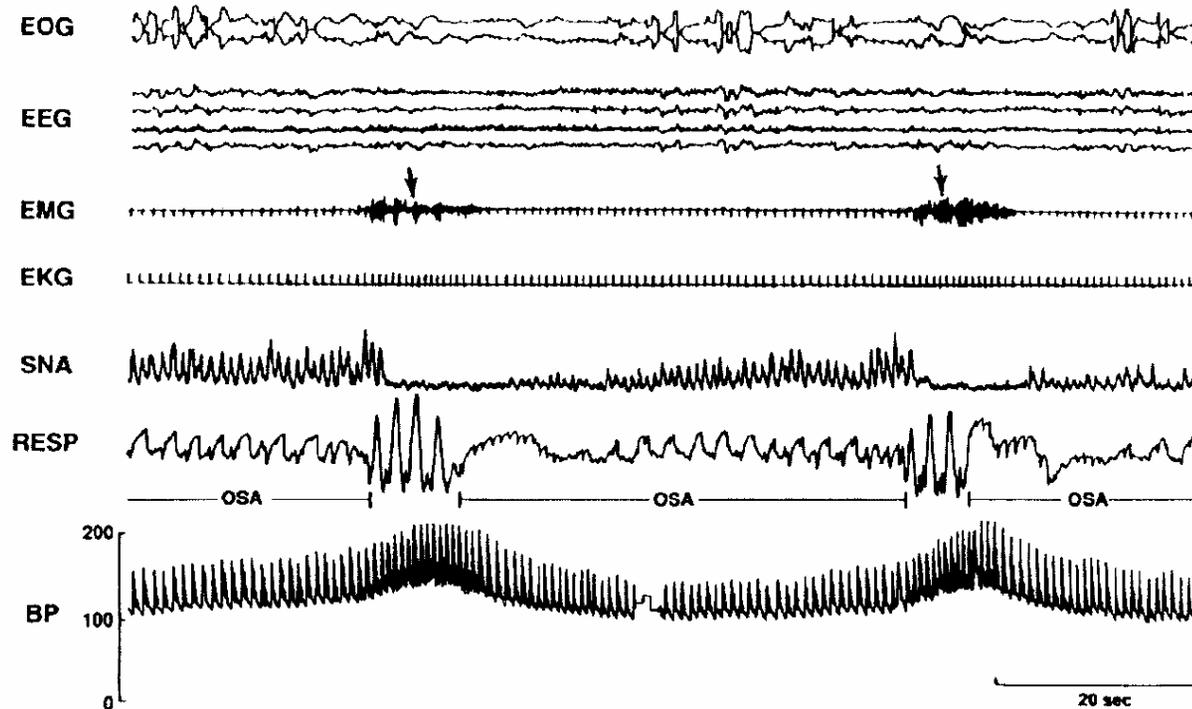
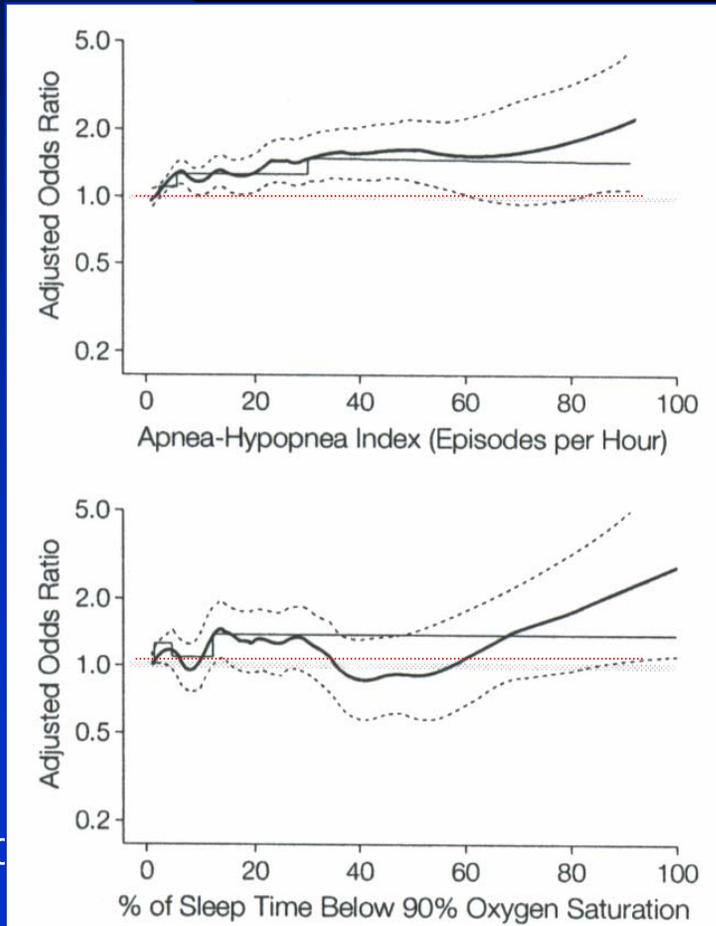


Figure 2. Recordings of the electrooculogram (EOG), electroencephalogram (EEG), electromyogram (EMG), electrocardiogram (EKG), sympathetic nerve activity (SNA), respiration (RESP), and blood pressure (BP) in a patient with OSA during rapid eye movement sleep. BP surges at the end of the apneic periods. Reprinted with permission from reference 6.

Association of sleep-disorder breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study.

Nieto FJ et al. For The Sleep Heart Health Study.
JAMA 2000, 283:1829-1836

- Studio trasversale in 6132 soggetti di età >40 anni



Probabilità di ipertensione aumenta in relazione a indice AHI e a % sonno con $SO_2 < 90\%$ indipendentemente da età, BMI, circonferenza collo, WHR e razza

The New England Journal of Medicine

© Copyright, 2000, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 342

MAY 11, 2000

NUMBER 19



PROSPECTIVE STUDY OF THE ASSOCIATION BETWEEN SLEEP-DISORDERED BREATHING AND HYPERTENSION

PAUL E. PEPPARD, PH.D., TERRY YOUNG, PH.D., MARI PALTA, PH.D., AND JAMES SKATRUD, M.D.

- ✓ Studio prospettico.
- ✓ 709 partecipanti del Wisconsin Sleep Cohort Study sottoposti a polisonnografia.
- ✓ Calcolo di Odds Ratio per ipertensione a 4 anni, controllando per età, sesso, fumo, alcool, BMI, circonferenza addominale, e presenza di ipertensione alla baseline.

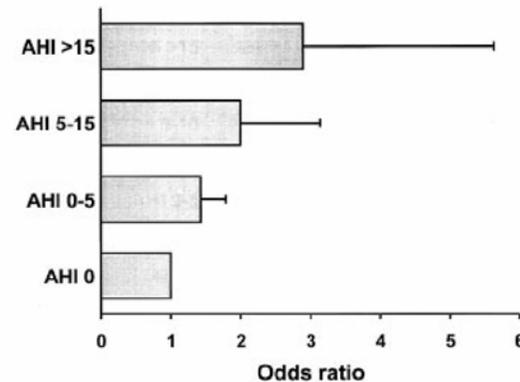
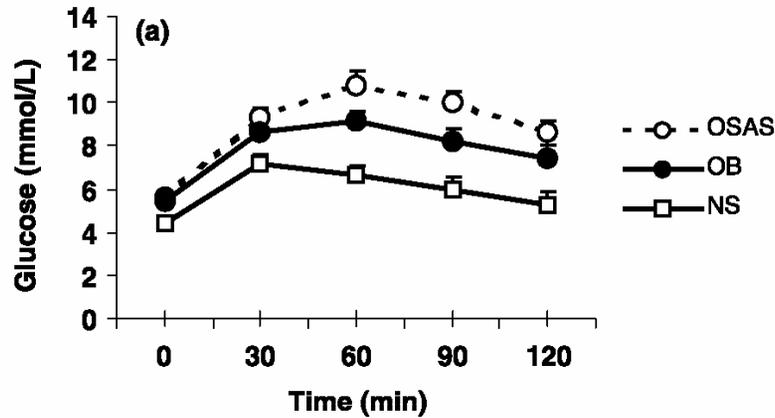


Figure 1. Adjusted odds ratios for the presence of incident hypertension at 4-year follow-up according to the presence of sleep-disordered breathing (AHI) at baseline. Data are shown as odds ratio (line bars indicate lower and upper 95% confidence intervals). *P* for trend=0.002. Based on data from Peppard et al.¹⁰ (Copyright © 2000. *New England Journal of Medicine*. All rights reserved. Reproduced with permission.)

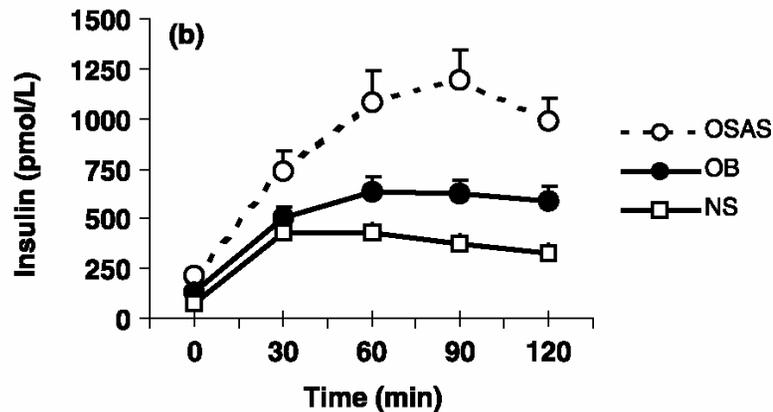
OSAS e IGT/DIABETE

- Prevalenza aumentata di apnee ostruttive notturne e DRS in Diabete Mellito tipo 2
 - Mondin S et al. Ann Neurol 1985
 - Brooks et al, JCEM 1994
- 70% di diabetici obesi presenta OSA medio-severa

L'OSAS compromette la tolleranza glicidica indipendentemente dalle variabili antropometriche



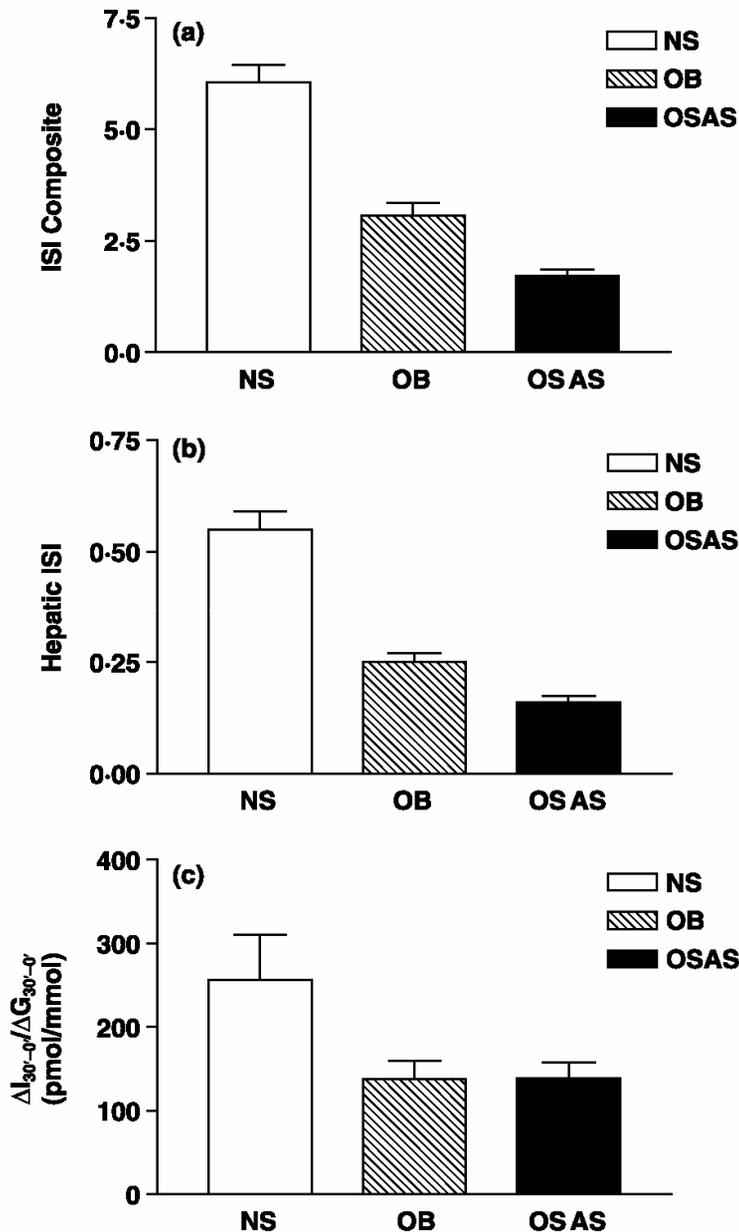
a) Livelli di glucosio dopo OGTT in soggetti con OSAS, obesità semplice e soggetti normali



b) Livelli di insulinemia dopo OGTT in soggetti con OSAS, obesità semplice e soggetti normali

L'OSAS si associa a compromissione degli indici di sensibilità e secrezione insulinica

*Tassone et al,
Clinical Endocrinology 2003*



Livelli di ISI totale, ISI epatico e $\Delta I_{30-0} / \Delta G_{30-0}$ in soggetti normali, obesi semplici e obesi con OSAS

ISI totale/composite = stima composta (epatica e periferica) della sensibilità insulinica

$\Delta I_{30-0} / \Delta G_{30-0}$ = stima della secrezione insulinica precoce

Sleep-Disordered Breathing, Glucose Intolerance, and Insulin Resistance

The Sleep Heart Health Study

Naresh M. Punjabi¹, Eyal Shahar², Susan Redline³, Daniel J. Gottlieb⁴, Rachel Givelber⁵, and Helaine E. Resnick⁶ for the Sleep Heart Health Study Investigators

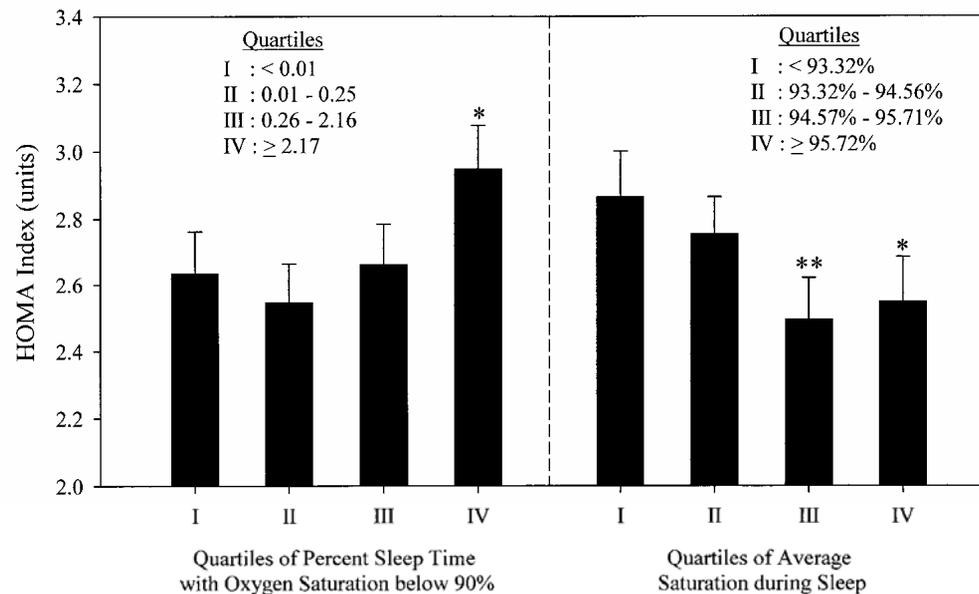


FIGURE 2. Adjusted mean value of the homeostasis model assessment (HOMA) index according to two different indices of sleep-related hypoxemia (12-month time window; $n = 1,067$), Sleep Heart Health Study, 1994–1999. Data were adjusted for age, gender, smoking status, body mass index, waist circumference, and self-reported sleep duration. * $p = 0.04$ and ** $p = 0.01$ for comparisons with the first quartile. Bars, standard error.

Continuous Positive Airway Pressure Treatment Rapidly Improves Insulin Sensitivity in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Igor A. Harsch, Simin Pour Schahin, Martin Radespiel-Tröger, Oliver Weintz, Holger Jahrei, Florian S. Fuchs, Gunther H. Wiest, Eckhart G. Hahn, Tobias Lohmann, Peter C. Konturek, and Joachim H. Ficker

Department of Medicine I; Department of Medical Informatics, Biometrics, and Epidemiology, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen; Department of Medicine 3, Klinikum Nürnberg, Nuremberg, Germany

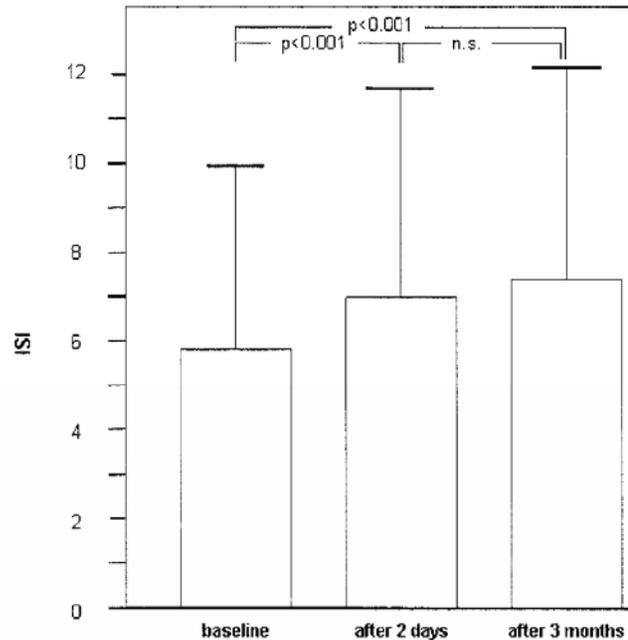


Figure 1. Improvement in the insulin sensitivity index (ISI) at baseline, 2 days, and 3 months after onset of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment in 31 patients. The insulin sensitivity index is given in $\mu\text{mol}/\text{kg} \cdot \text{min}$.

Ipossia e Insulino-resistenza

- **Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice.**

Polotsky et al., J Physiol 2003.

- **Hypoxia causes glucose intolerance in humans.**

Oltmanns et al., A. J Respir Crit care Med 2004

L'OSAS è caratterizzata da alterazioni endocrine e di fattori pro-infiammatori favorevoli l'insulino-resistenza

Concomitant Impairment of Growth Hormone Secretion and Peripheral Sensitivity in Obese Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

L. GIANOTTI, S. PIVETTI, F. LANFRANCO, F. TASSONE, F. NAVONE, E. VITTORI, R. ROSSETTO, C. GAUNA, S. DESTEFANIS, S. GROTTOLI, R. DE GIORGI, V. GAI, E. GHIGO, AND M. MACCARIO

Division of Endocrinology (L.G., F.L., F.T., R.R., C.G., S.D., S.G., E.G., M.M.), Department of Internal Medicine, University of Turin, 10126 Turin, Italy; and Emergency Department–Emergency Medicine (S.P., F.N., E.V., R.D.G., V.G.), Azienda Ospedaliera

To clarify the sleep apnea s OSAS (OSA) a obesity (OB) ied: 1) the GH g iv); and 2) t a very low d $\mu\text{g}/\text{kg}$ sc per GHRH in OS was lower th were lower t

13 pazienti maschi adulti obesi con OSAS

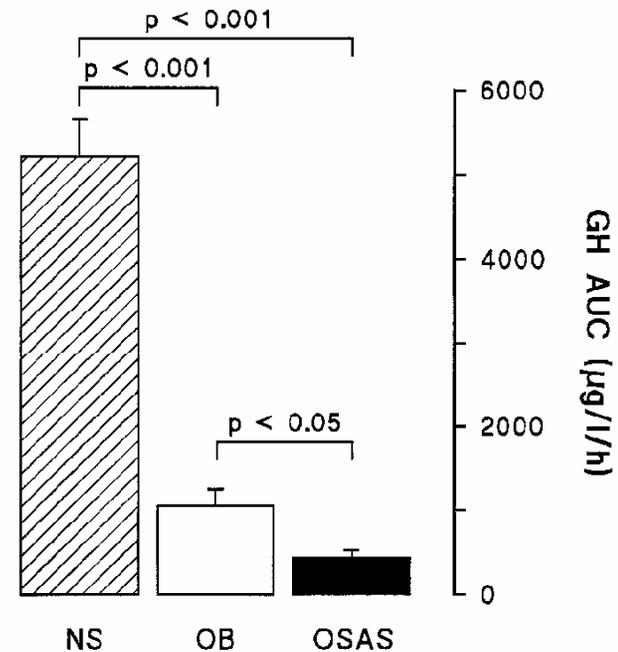
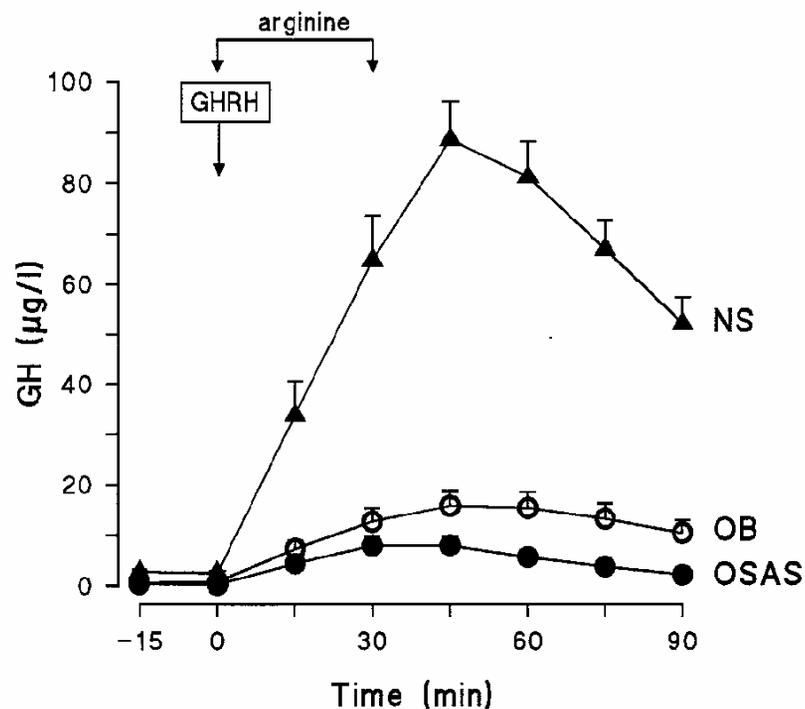
15 pazienti maschi adulti obesi senza OSAS

10 soggetti normali adulti

- 1) Secrezione stimolata di GH (test arginina+GHRH)
- 2) Trattamento con rhGH a bassa dose per 4 giorni (IGF-I, IGFBP-3, Glicemia, IRI)

OSA a very e and basal than in OB in levels in now a more acy of so- sitivity to SAS is con- cretion and 7, 2002)

I pazienti obesi con OSAS presentano una peculiare compromissione della secrezione di GH ...



Gianotti L, Pivetti S, Lanfranco F et al, JCEM 2002

... ed una riduzione della sensibilità periferica al GH

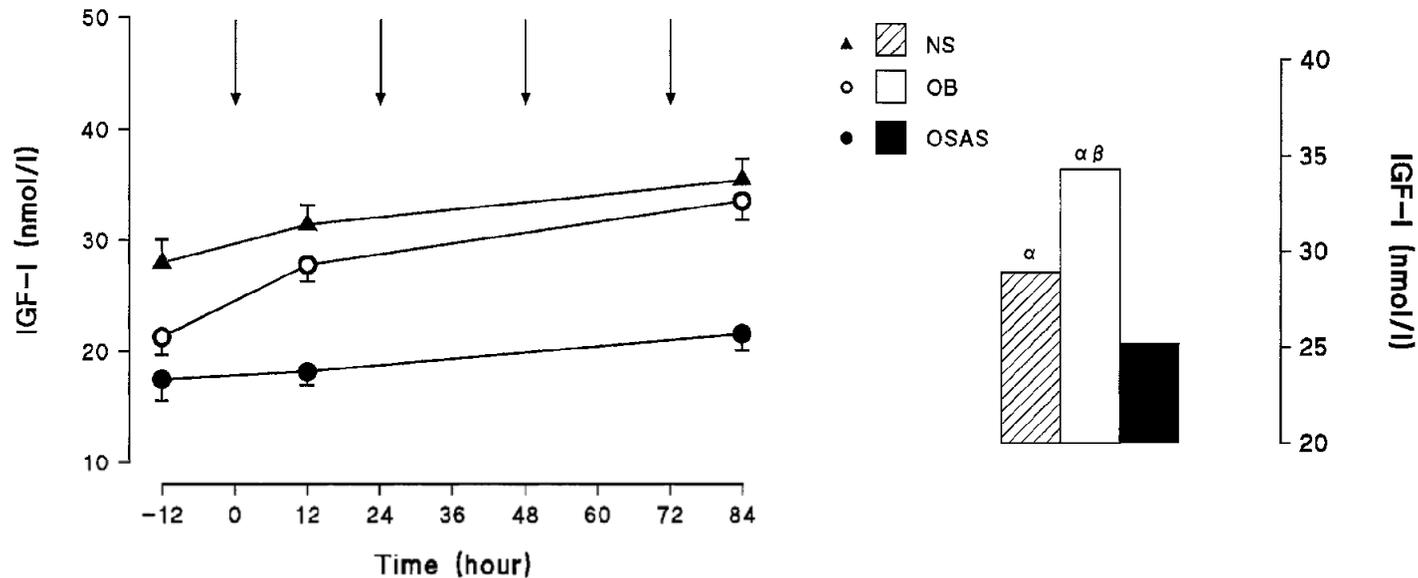
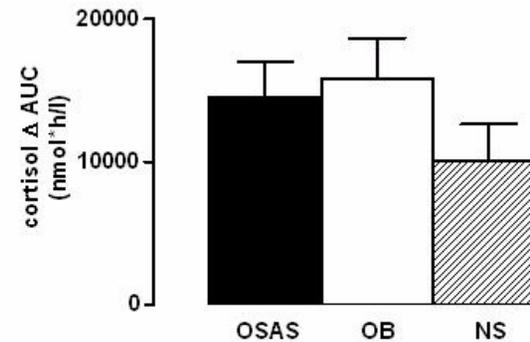
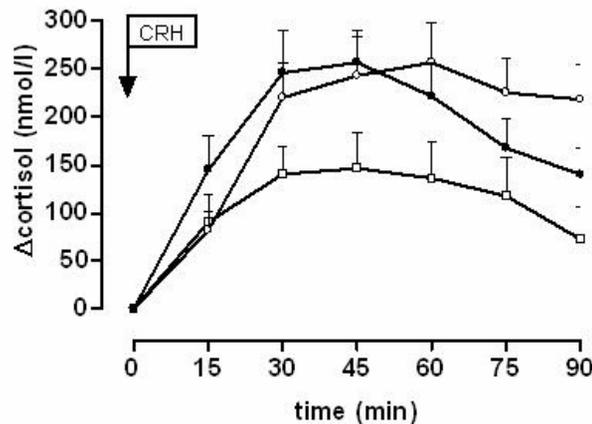
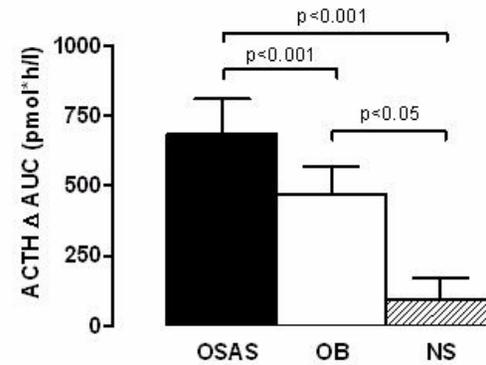
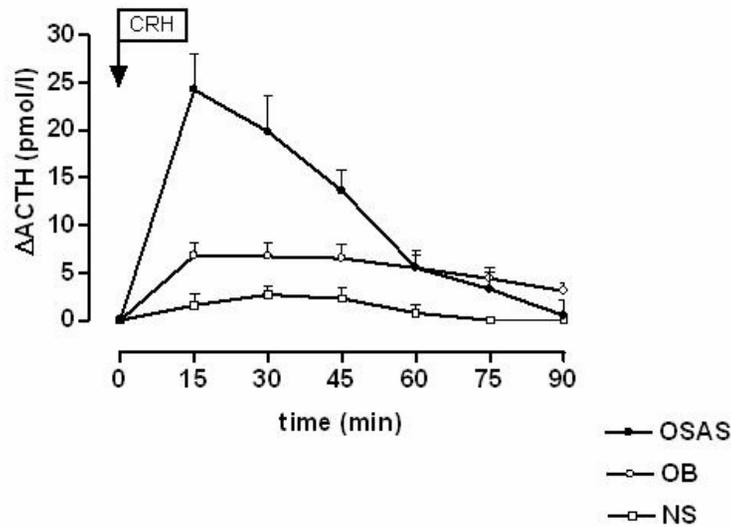


FIG. 3. IGF-I levels before and 12 h after the first and last rhGH administration ($5 \mu\text{g}/\text{kg}$ sc per day for 4 d) in NS, OB, and OSA. *Left*, the absolute curves of IGF-I response; *right*, the IGF-I response after the last rhGH dose after adjusting for basal values. *Arrows* represent rhGH administrations. α , $P < 0.001$ vs. OSA; β , $P < 0.05$ vs. NS.

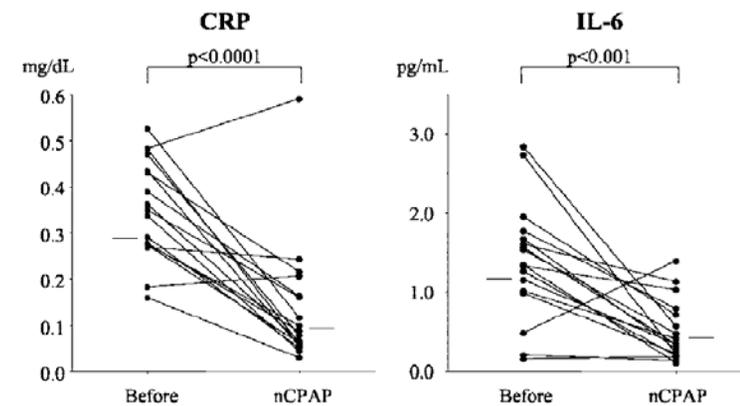
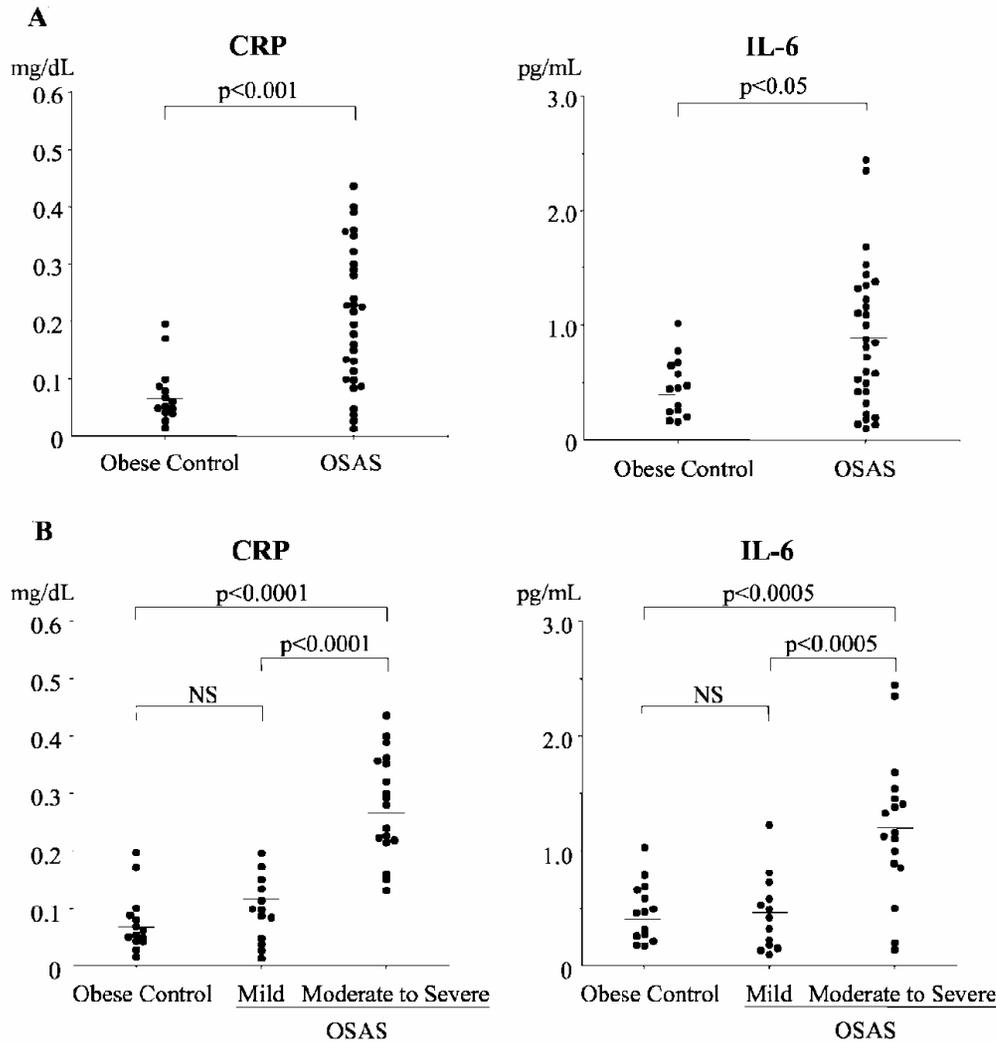
Gianotti L, Pivetti S, Lanfranco F et al, JCEM 2002

I pazienti obesi con OSAS presentano una peculiare alterazione della funzione corticotropa



Livelli sierici di
proteina C-reattiva e
IL-6 in soggetti obesi
di controllo e soggetti
con OSAS

*Yokoe T et al.,
Circulation 2003*



OSAS e Lipidi

L'OSAS si differenzia rispetto all'obesità semplice per un distinto profilo di rischio cardio-vascolare

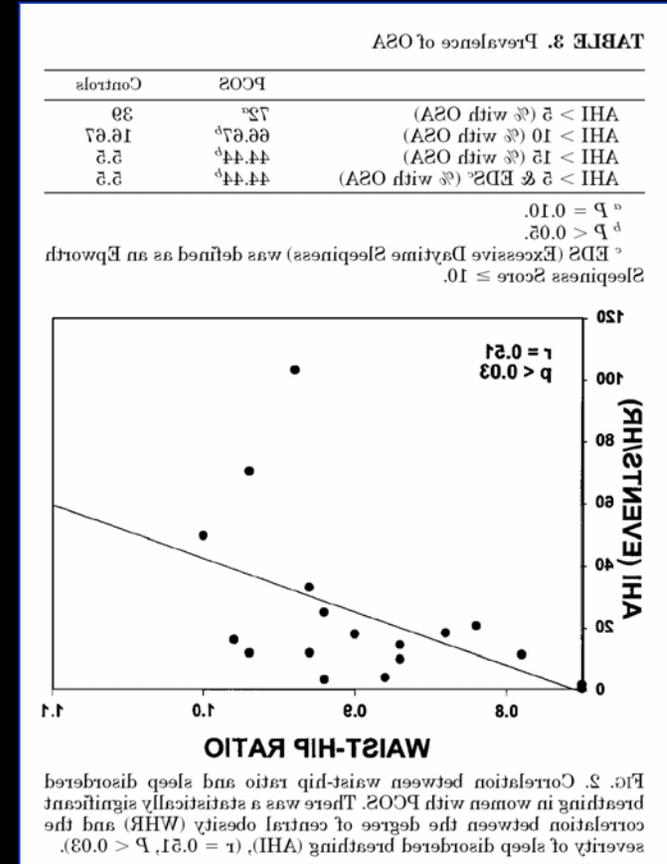
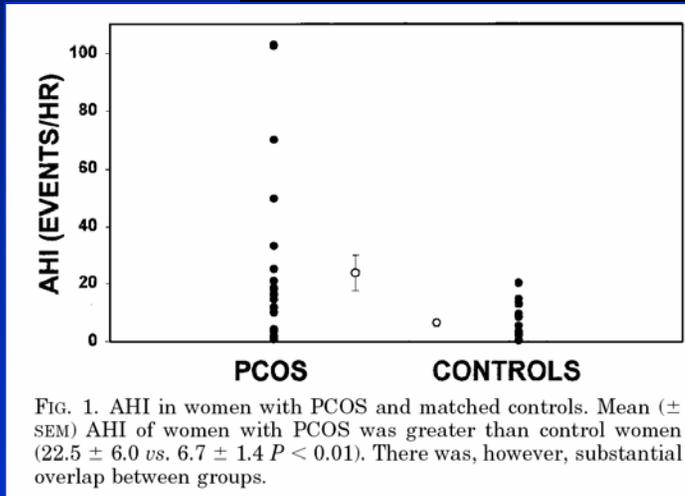
Table 2—Metabolic Parameters in the OSA Group and Control Group*

Serum Concentrations	OSA Subjects (n = 30)	Control Subjects (n = 30)	p Value
Leptin, ng/mL	9.18 ± 4.24	6.54 ± 3.81	0.001
Glucose, mmol/L	5.7 ± 1.7	5.3 ± 0.7	NS
Insulin, ng/mL	0.39 ± 0.17	0.26 ± 0.13	0.003
Insulin/glucose ratio	0.07:0.04	0.05:0.03	0.01
Cholesterol, mmol/L	5.2 ± 0.9	4.8 ± 1.0	NS
≥ 5.2 mmol/L	14 (47)	11 (37)	NS
LDL cholesterol, mmol/L	3.4 ± 0.7	3.1 ± 0.9	NS
≥ 3.4 mmol/L	14 (47)	10 (33)	NS
HDL cholesterol, mmol/L	1.10 ± 0.35	1.12 ± 0.29	NS
≤ 0.9 mmol/L	19 (63)	22 (73)	NS
TC/HDL cholesterol ratio	5.1:1.6	4.5:1.3	NS
≥ 5.0	15 (50)	7 (23)	0.032
Triglyceride, mmol/L	1.6 ± 0.6	1.2 ± 0.6	0.028
≥ 2 mmol/L	10 (33)	2 (7)	0.01

*Values are given as mean ± SD or No. (%) unless otherwise indicated. NS = not significant.

OSAS e PCOS

Increased Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome.
 FOGEL et al, *J Clin Endocrinol Metab* 2001



OSAS

```
graph LR; OSAS --> OBESITA'; OSAS --> IPERTENSIONE; OSAS --> IGT["IGT O DIABETE MELLITO TIPO 2"]; OSAS --> DISLIPIDEMIA;
```

OBESITA'

IPERTENSIONE

IGT O DIABETE MELLITO TIPO 2

DISLIPIDEMIA

Clinical research

Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome[☆]

Steven R. Coughlin, Lynn Mawdsley, Julie A. Mugarza,
Peter M. A. Calverley, John P. H. Wilding*

L'OSAS è associata a ipertensione, iperinsulinemia, ipertrigliceridemia, riduzione colesterolo HDL, aumentato rapporto colesterolo/HDL e ad aumento di HOMA index, indipendentemente da età, BMI, fumo, alcoolici.

L'OSAS ha probabilità 9 volte superiore di sviluppare la sindrome metabolica rispetto alla popolazione di controllo.

Conclusioni

- L'OSAS si associa frequentemente a ipertensione, obesità, dislipidemia, IGT o diabete, PCOS.
- Tra i soggetti obesi, ipertesi o con PCOS la prevalenza di OSAS è superiore rispetto alla popolazione normale.
- L'OSAS si associa a peculiari alterazioni endocrine, di citochine e fattori proinfiammatori che compromettono la sensibilità insulinica.
- L'OSAS si associa, indipendentemente da età e BMI, alla sindrome metabolica.

OSAS è una conseguenza dell'obesità



**OSAS è una manifestazione
della sindrome metabolica**



**OSAS concorre alla patogenesi
della sindrome metabolica ?**

*Il sonno non può essere considerato un lusso
ma una componente essenziale di uno stile di vita sano.*



Un ringraziamento a

Franco Camanni

Ezio Ghigo

Emanuela Arvat

Mauro Maccario

Francesco Tassone

Fabio Lanfranco

Sonia Pivetti e Valerio Gai (Medicina
d'Urgenza, Ospedale Molinette)

e a voi per l'attenzione.

