

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Assoziation von schlafbezogenen Atmungsstörungen und Komponenten des metabolischen
Syndroms - eine Querschnittsanalyse der DIAbetes COhoRtE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Kaya Neumann

2019

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Assoziation von schlafbezogenen Atmungsstörungen und Komponenten des metabolischen
Syndroms - eine Querschnittsanalyse der DIAbetes COhoRtE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Kaya Neumann

2019

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Arzt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. York Zausig

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Mai 2020

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	9
1.1 Das metabolische Syndrom und seine Komponenten	9
1.1.1 Definition des metabolischen Syndroms.....	9
1.1.2 Pathophysiologie.....	12
1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen.....	13
1.2.1 Diagnostik	13
1.2.2 Formen schlafbezogener Atmungsstörungen	14
1.3 Pathophysiologische Veränderungen infolge schlafbezogener Atmungsstörungen	17
1.3.1 Aktivierung des sympathischen Nervensystems.....	17
1.3.2 Oxidativer Stress.....	18
1.3.3 Inflammation	19
1.3.4 Endokrinologische Aspekte	20
1.4 Schlafbezogene Atmungsstörungen und das metabolische Syndrom	21
1.4.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen und Hypertonie	21
1.4.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen und viszerale Adipositas.....	23
1.4.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen und Dyslipidämie	24
1.4.4 Schlafbezogene Atmungsstörungen und Veränderungen im Glukosemetabolismus	24
1.5 Fragestellung	26
2 Methoden	27
2.1 Studiendesign	27
2.2 Studienpopulation	29
2.2.1 Rekrutierung	29
2.2.2 Einschlusskriterien	29
2.2.3 Ausschlusskriterien	30
2.3 Datenerfassung.....	31
2.3.1 Monitoring für schlafbezogene Atmungsstörungen.....	31
2.3.2 Erhebung metabolischer Parameter	32
2.3.3 Definition des metabolischen Syndroms.....	33
2.4 Statistische Analyse	34

3	Ergebnisse	35
3.1	Baselinecharakteristika	35
3.2	Baselinecharakteristika im Vergleich zwischen Patienten ohne und mit schlafbezogener Atmungsstörung.....	37
3.3	Vergleich metabolischer Parameter zwischen den Schweregraden einer schlafbezogenen Atmungsstörung.....	39
3.4	Assoziation zwischen schlafbezogener Atmungsstörung, metabolischem Syndrom und NCEP-Kriterien in der SDB Sub-Studie.....	41
3.4.1	Prävalenz der NCEP-Kriterien und des metabolischen Syndroms in der SDB Sub-Studie	41
3.4.2	Assoziation zwischen metabolischem Syndrom und schlafbezogener Atmungsstörung	43
3.4.3	Assoziation zwischen dem Schweregrad einer schlafbezogenen Atmungsstörung und der Prävalenz des MS sowie der NCEP-Kriterien	44
3.4.4	Logistische Regressionsanalyse	46
4	Diskussion.....	48
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	48
4.2	Vergleich der Ergebnisse mit vorherigen Studien	48
4.2.1	Metabolische Parameter	48
4.2.2	Hypertonie.....	51
4.2.3	Viszerale Adipositas	52
4.2.4	Dyslipidämie.....	54
4.2.5	Pathologische Glukosetoleranz	55
4.2.6	Das metabolische Syndrom.....	57
4.2.7	Tagesmüdigkeit und metabolisches Syndrom	60
4.2.8	Schlafbezogene Atmungsstörungen als Komponente des metabolischen Syndroms?.....	61
4.3	Stärken und Limitationen der Arbeit	67
4.4	Klinische Relevanz.....	68
5	Zusammenfassung.....	69
6	Literaturverzeichnis	70
7	Danksagung	

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Flussdiagramm der DIACORE-SDB Sub-Studie, übersetzt nach [117]	28
Abbildung 2. Prävalenz des metabolischen Syndroms und der NCEP-Kriterien (außer erhöhte Nüchtern glukose) bei Teilnehmern mit keiner/milder, moderater und schwerer SBAS, übersetzt nach [121].....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Definitionen des metabolischen Syndroms	11
Tabelle 2. Baselinecharakteristika, übersetzt nach [121]	36
Tabelle 3. Vergleich der Baselinecharakteristika zwischen Patienten ohne und mit schlafbezogener Atmungsstörung	38
Tabelle 4. Vergleich metabolischer Parameter zwischen den Schweregraden einer schlafbezogenen Atmungsstörung, übersetzt nach [121].....	40
Tabelle 5. Prävalenz des metabolischen Syndroms und der NCEP-Kriterien	42
Tabelle 6. Prävalenz der NCEP-Kriterien und einer schlafbezogenen Atmungsstörung bei Patienten mit metabolischem Syndrom	42
Tabelle 7. Assoziation zwischen schlafbezogener Atmungsstörung, metabolischem Syndrom und NCEP-Kriterien	43
Tabelle 8. Logistische Regression, übersetzt nach [121].....	47
Tabelle 9. Vorherige Studien zur Assoziation zwischen schlafbezogener Atmungsstörung und metabolischem Syndrom, modifiziert nach [121].....	63

Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ASV	adaptive Servoventilation
BMI	Body-Mass-Index
CPAP	continuous positive airway pressure; kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CSA	Zentrale Schlafapnoe
DIACORE	DIAbetes COhoRtE
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid - Synthase
ESS	Epworth Sleepiness Scale
ET	Endothelin
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL-Cholesterin	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HOMA-Index	Homeostasis Model Assessment
HPA-Achse	hypothalamic–pituitary–adrenal axis; Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenrinden-Achse
IDF	International Diabetes Federation
IH	Intermittierende Hypoxie
IL-6	Interleukin-6
MS	Metabolisches Syndrom
NADPH-Oxidase	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat- Oxidase
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Programm Adult Treatment Panel III
NO	Stickstoffmonoxid
ODI	Oxygen-Desaturation-Index
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PDGF-B	platelet-derived growth factor-B
PSG	Polysomnographie

RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RDI	Respiratory-Disturbance-Index
REM-Schlaf	Rapid Eye Movement Schlaf
ROS	reactive oxygen species; reaktive Sauerstoffspezies
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung
SDB	Sleep disordered breathing
SWS	Slow Wave Sleep
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Das metabolische Syndrom und seine Komponenten

Aufgrund der zunehmenden Prävalenz von Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) ist die Häufigkeit des metabolischen Syndroms (MS) innerhalb der letzten Jahre weltweit gestiegen [1, 2]. In Deutschland beträgt die Prävalenz eines MS etwa 20% [3, 4]. In den Vereinigten Staaten haben etwa 40% der über 60-jährigen Bevölkerung ein MS [5, 6] und auch in asiatischen Ländern wird ein deutlicher Anstieg des Syndroms verzeichnet [6].

1.1.1 Definition des metabolischen Syndroms

Das MS beschreibt einen Symptomkomplex aus den kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie, viszerale Adipositas, Dyslipidämie und pathologische Glukosetoleranz [1, 7]. Es haben sich verschiedene Definitionen etabliert, die auf diesen Kriterien basieren. Im Folgenden werden die drei bekanntesten und am häufigsten angewandten Definitionen [8] dargestellt (Tabelle 1.).

1998 verfasste die World Health Organization (WHO) eine erste Definition des MS, welche entsprechend neuer Erkenntnisse angepasst werden sollte [1, 9]. Hierbei gilt eine Glukoseintoleranz, eine gestörte Glukosetoleranz, ein Diabetes mellitus oder eine Insulinresistenz als obligates Kriterium [9]. Ein metabolisches Syndrom liegt vor, wenn zudem mindestens zwei der Kriterien Hypertonie, Adipositas, Dyslipidämie und Mikroalbuminurie erfüllt sind [9]. Da die Erfassung einer Insulinresistenz sowie einer Mikroalbuminurie mit einem erhöhten Aufwand verbunden sind, stellen die Kriterien der National Cholesterol Education Programm Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), welche 2001 veröffentlicht wurden, eine praktikable Alternative für den klinischen Alltag dar [1]. Die Definition eines MS beruht ebenfalls auf den klinischen Befunden Hypertonie, viszerale Adipositas, Dyslipidämie und pathologische Glukosetoleranz, jedoch ist für letztere Komponente lediglich die Erfassung der Nüchternglukose nötig [1, 7].

Die bisherigen Definitionen spiegeln das Risiko für kardiovaskuläre Folgekrankheiten und einen DM2 allerdings nicht für alle Bevölkerungsgruppen adäquat wider, da sich vor allem die Grenzwerte für eine Adipositas zwischen Ethnien unterscheiden [1, 10].

So ist insbesondere in asiatischen Populationen das Risiko für Folgekrankheiten, im Vergleich zu Europäern, bereits bei einer geringer ausgeprägten Adipositas erhöht [1, 10]. Um diesem Unterschied gerecht zu werden, veröffentlichte die International Diabetes Federation eine Definition, welche die Grenzwerte für einen erhöhten Taillenumfang nach Ethnien differenziert [10]. Zudem wird die Bedeutung der viszeralen Adipositas hervorgehoben, indem diese Komponente als essentiell gilt [10].

Das Ziel ist es, anhand des MS Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und einen DM2 zu eruieren [10, 11]. Bis heute stehen die Definitionen zur Diskussion [11].

Tabelle 1. Definitionen des metabolischen Syndroms

<p>World Health Organization [12]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Obligat: pathologische Glukosetoleranz, Glukoseintoleranz, pathologische Nüchternglukose oder DM2 und/oder Insulinresistenz <p>Plus mindestens zwei der Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Waist-Hip-Ratio >0,9 (m) bzw. >0,85 (f) und/oder BMI >30 kg/m² • Triglyzeride ≥150 mg/dl und/oder HDL-Cholesterin <35 mg/dl (m) bzw. <39 mg/dl (f) • Blutdruck ≥140/90 mmHg • Mikroalbuminurie: Urin-Albumin-Exkretionsrate ≥20 µg/min oder Albumin-Kreatinin-Quotient ≥30 mg/g
<p>NCEP-ATPIII-Criteria [7]</p>	<p>Für die Diagnose eines MS müssen mindestens drei Kriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taillenumfang >102 cm (m) bzw. >88 cm (f) • Triglyzeride ≥150 mg/dl • Blutdruck ≥130/ ≥85 mmHg • HDL-Cholesterin <40 mg/dl (m) bzw. <50 mg/dl (f) • Nüchternglukose ≥110 mg/dl
<p>International Diabetes Federation [10]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Obligat: erhöhter Taillenumfang nach Ethnizität [für Europäer >94 cm (m) bzw. >80 cm (f)] <p>Plus mindestens zwei der Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Triglyzeride >150 mg/dl • HDL-Cholesterin <40 mg/dl (m) bzw. <50 mg/dl (f) • Blutdruck ≥130/≥85 mmHg • Nüchternglukose ≥100 mg/dl oder DM2

DM2: Diabetes mellitus Typ 2; HDL-Cholesterin: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin;

MS: metabolisches Syndrom; m: männlich; f: weiblich

1.1.2 Pathophysiologie

Als zugrunde liegender Pathomechanismus des MS gilt die Insulinresistenz, welche durch einen Überschuss freier Fettsäuren induziert wird [1]. Diese werden vom Speicherfett sezerniert oder stammen aus dem Abbau triglyzeridreicher Lipoproteine und reduzieren die Wirksamkeit des Insulins, indem sie die Insulin-vermittelte Glukoseaufnahme im Skelettmuskel hemmen und die Insulinsignalkaskade beeinflussen [1, 13]. Während Insulin eine antilipolytische Wirkung hat, kommt es bei einer Insulinresistenz zu einer gesteigerten Lipolyse und konsekutiv zu einer Erhöhung der frei zirkulierenden Fettsäuren [1, 13]. Zugleich wird die hepatische Glukose- und Triglyzeridsekretion stimuliert, die mit einer verstärkten Sekretion des Very-Low-Density-Lipoproteins und einer Reduktion des High-Density-Lipoprotein (HDL) - Cholesterins einhergeht [1, 14]. Um der abnehmenden Wirksamkeit des Insulins und dem steigenden Substratangebot entgegenzuwirken, wird die Insulinsekretion des Pankreas angeregt [15]. Aggraviert durch den toxischen Effekt von Lipiden und Glukose versagt dieser Kompensationsmechanismus langfristig und resultiert in einer Dysfunktion der β -Zellen [1, 13, 15].

Die Insulinresistenz führt zu einer Hyperglykämie und fördert letztlich die Entwicklung eines DM2 und einer Adipositas [15]. Zudem begünstigen die vasokonstriktiven Eigenschaften der freien Fettsäuren sowie die Insulin-vermittelte Stimulation des sympathischen Nervensystems eine Hypertonie [1]. Es gilt demnach die Auffassung, dass die Insulinresistenz den übrigen Komponenten des MS vorangeht [16].

Ein weiterer Aspekt ist die mit steigender viszeraler Fettmasse erhöhte Sekretion der proinflammatorischen Zytokine Interleukin (IL)-6 und Tumornekrosefaktor (TNF)- α , die zur Entwicklung einer Insulinresistenz beitragen und über Stimulation der Lipolyse die Zirkulation freier Fettsäuren erhöhen [1, 6, 17]. Gleichzeitig wird Adiponectin, welches antiinflammatorisch wirkt und die Insulinsensitivität fördert, vermindert aus den Adipozyten sezerniert [1, 6, 17]. Die Konsequenz ist eine chronische, geringgradige Inflammation, die mit einer Insulinresistenz und der Manifestation eines MS assoziiert ist [1, 6, 17].

Das MS erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen sowie einen DM2 und geht mit einer erhöhten Gesamtmortalität einher [18, 19]. Zudem ist es unter anderem eng assoziiert mit einer Hyperurikämie, einer Cholelithiasis sowie der Prävalenz einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis [1, 6, 16].

1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen

1.2.1 Diagnostik

Das Leitsymptom einer SBAS ist eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit aufgrund derer die Patienten in ihrer Aufmerksamkeit und in sozialen Aktivitäten deutlich eingeschränkt sind [20–22]. Weiterhin berichten die Patienten und deren Partner von einem unruhigen Schlaf, Schnarchen und Apnoen des Patienten [20–22]. Zudem werden psychosoziale Faktoren sowie Vorerkrankungen erfragt und eine Medikamenten- und Noxenanamnese erhoben [20, 21]. Zusätzlich werden anhand von validierten Fragebögen weitere Informationen über die Schwere der Symptome, insbesondere der Tagesmüdigkeit und der konsekutiv eingeschränkten Lebensqualität, erfasst [20, 21]. In der weiterführenden Untersuchung werden mögliche Folge- und Begleiterkrankungen einer SBAS evaluiert. Bei Verdacht auf eine obstruktive Schlafapnoe (OSA) richtet sich das Augenmerk zusätzlich auf Pathologien im Bereich der oberen Atemwege und des Gesichtsschädels [20, 21].

Darüber hinaus spielt die apparative Diagnostik eine bedeutende Rolle. Als Goldstandard gilt die Polysomnographie, bei der neben Parametern der Atmung, unter anderem Atemfluss und Sauerstoffsättigung, eine Elektroenzephalographie, eine Elektrokulographie und eine Elektromyographie sowie eine Elektrokardiographie aufgezeichnet werden [20, 21]. Mittels Videoanalyse können die Bewegungen des Patienten beurteilt und von pathologischen Bewegungsmustern und weiteren Differentialdiagnosen abgegrenzt werden [20, 21]. Neben einer stationären Polysomnographie werden im Rahmen einer ambulanten Evaluation einer SBAS portable Polygraphie-Systeme mit einer reduzierten Anzahl an Kanälen eingesetzt [21, 23–25].

1.2.2 Formen schlafbezogener Atmungsstörungen

SBAS werden in obstruktive Atmungsstörungen und Atmungsstörungen ohne Obstruktion unterteilt, zu denen die zentrale Schlafapnoe (CSA) gehört. Bei beiden Formen SBAS kommt es zu Weckreaktionen, so genannten Arousals, die die Apnoen terminieren und dadurch den Schlaf der Patienten beeinträchtigen [22, 26, 27]. Die Folgen sind unter anderem eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit, neurokognitive Störungen und ein erhöhtes Unfallrisiko [26, 27]. Darüber hinaus gehen SBAS mit einem erhöhten cerebro- und kardiovaskulärem Risiko einher [28–32].

Die häufigste Form SBAS ist die OSA [33], von der etwa 3-7% der Männer und 2-5% der Frauen in der Allgemeinbevölkerung betroffen sind [34]. Risikofaktoren sind vor allem das männliche Geschlecht, eine Adipositas und ein höheres Lebensalter [34]. Charakteristisch für die OSA ist ein vorübergehender Verschluss der oberen Atemwege bei erhaltener Atemanstrengung [22, 26]. Im Allgemeinen ist die Durchgängigkeit der oberen Atemwege ein komplexes Zusammenspiel aus Kräften, die einen Kollaps fördern und jenen die diesem entgegenwirken [26]. Dabei begünstigen der inspiratorische Unterdruck sowie ein zusätzlicher außerhalb des Lumens einwirkender Druck auf die oberen Atemwege deren Okklusion [26]. Da der menschliche Pharynx aufgrund der Entwicklung der Sprache wenig knöchern gestützt ist, wirkt neben dem longitudinalen Zug des Lungenvolumens hauptsächlich die Aktivität der Pharynxmuskulatur den prokollaptischen Kräften entgegen [26]. Bildgebende Verfahren haben gezeigt, dass bei Patienten mit OSA das pharyngeale Lumen unter anderem infolge einer Makroglossie, Mikrognathie oder aufgrund von Fettablagerungen verringert ist [22, 26, 34, 35]. Diese Faktoren erhöhen sowohl den extraluminale Druck als auch den inspiratorischen Unterdruck, wodurch ein Kollaps der oberen Atemwege begünstigt wird [22, 26, 34, 35]. Auch eine Hypervolämie, beispielsweise durch eine Herzinsuffizienz oder eine terminale Niereninsuffizienz, induziert durch eine nächtliche Flüssigkeitsverschiebung von der unteren Extremität in den Nacken eine Einengung des Pharynx [36]. Kann die Muskulatur diesen prokollaptischen Kräften nicht suffizient entgegenwirken, ist ein vorübergehender Verschluss der oberen Atemwege die Konsequenz [22, 26].

Die Therapie ist abhängig von den subjektiven Beschwerden, dem Schweregrad der OSA und den Begleiterkrankungen des Patienten [20, 21]. Zu den therapeutischen Maßnahmen gehören die Gewichtsreduktion sowie die Positivdrucktherapie, wobei sich die Therapie mit einem kontinuierlichem positiven Atemwegsdruck (CPAP) etabliert hat [20, 21, 37, 38]. Dieser wird über eine Nasen-, Mund- oder Mund-Nasen-Maske appliziert und wirkt mittels pneumatischer Schienung einem Kollaps der oberen Atemwege entgegen [20, 38]. Eine CPAP-Therapie reduziert somit den AHI und hat positive Effekte auf Schlafqualität und Tagesfunktion der Patienten [21, 38–42]. Obwohl es Belege gibt, dass durch eine Positivdrucktherapie der Blutdruck gesenkt werden kann, ist bislang kein hinreichender Effekt bezüglich einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos nachgewiesen worden [21, 39, 41–44].

Neben der CPAP-Therapie existieren weitere Therapieoptionen: Bei Patienten mit milder bis moderater OSA können, um einen Kollaps der Atemwege zu verhindern, Unterkieferprotrusionsschienen eingesetzt werden [21, 45]. Diese sind hinsichtlich Tagesschläfrigkeit und Hypertonie ebenso zielführend wie eine CPAP-Therapie und werden von den Patienten häufig besser akzeptiert [21, 45]. Darüber hinaus sind operative Verfahren möglich: Nennenswert ist in diesem Zusammenhang die Adenotonsillektomie, welche vor allem zur Therapie der OSA im Kindesalter empfohlen wird [45]. Weitere operative Therapien, wie eine Osteotomie oder eine Uvula-Palato-Pharyngo-Plastik zur Erweiterung des Pharynx, können bei anatomischer Indikation in Erwägung gezogen werden [21, 45].

Die zentrale Schlafapnoe beschreibt SBAS, bei denen es aufgrund einer Fehlregulation des Atmungsantriebes zu einem Sistieren der Atembewegung und konsekutiver Apnoe kommt [22, 27]. Dadurch werden Arousals induziert, welche die Apnoen terminieren [22, 27]. Eine besondere Unterform ist die CSA mit Cheynes-Stoke-Respiration, die durch ein Crescendo/Decrescendo-Atmungsmuster gekennzeichnet ist und im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz auftritt [22, 27, 46].

Da die CSA häufig mit einer Linksherzinsuffizienz vergesellschaftet ist, konzentriert sich die Behandlung zunächst auf die Optimierung der Therapie der Herzinsuffizienz [27, 46]. Des Weiteren kann pharmakologisch der Atemantrieb stimuliert werden [27]. Auch der Einsatz einer Positivdrucktherapie ist möglich, wobei im Hinblick auf eine

Reduktion der zentralen Apnoen und Hypopnoen die adaptive Servoventilation (ASV) anderen Beatmungsformen überlegen ist [21, 27, 46]. Bei einer ASV-Therapie erhält der Patient eine seiner Spontanatmung angepasste inspiratorische Druckunterstützung, welche kontinuierlich angepasst wird [27]. Aus einer randomisierten Studie ging allerdings hervor, dass eine Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (<45%) eine Kontraindikation für eine ASV-Therapie darstellt [21, 46, 47]. Aus diesem Grund ist vor Einleitung einer ASV-Therapie die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nötig [21].

1.3 Pathophysiologische Veränderungen infolge schlafbezogener Atmungsstörungen

Rezidivierende Apnoen, entweder durch Obstruktion der oberen Atemwege oder aufgrund pathologischer Aktivität des zentralen Nervensystems, können zu einem drastischen Abfall der Sauerstoffsättigung führen [48]. Der Zyklus aus Hypoxie und Reoxidation durch Wiederaufnahme einer effizienten Atmung wird als intermittierende Hypoxie (IH) bezeichnet, welche als Hauptfaktor für pathologische Veränderungen im Metabolismus gilt [14, 49].

1.3.1 Aktivierung des sympathischen Nervensystems

Die Aktivität des sympathischen Nervensystems unterliegt dem Einfluss aus Chemo- und Baroreflex. Die Hochregulierung des Chemoreflexes und die gleichzeitige Herabregulierung des Baroreflexes durch IH gelten als zentraler Mechanismus, der zur Dysregulation des Sympathikus bei Patienten mit SBAS führt [50].

Der Chemoreflex, welcher bei Hypoxie oder Hyperkapnie über zentrale Chemosensoren im Hirnstamm und periphere Chemosensoren in den Glomera carotica generiert wird, löst eine Hyperventilation und die Stimulation des sympathischen Nervensystems aus [51, 52]. Dabei sorgt die Hyperventilation für eine verbesserte Oxygenierung des Blutes und die sympathisch gesteuerte Vasokonstriktion für eine Umverteilung desselben in lebenswichtige Organe [51, 52]. Gleichzeitig wird über eine Minderung der Herzfrequenz der kardiale Sauerstoffverbrauch gesenkt [51, 52].

Die chronische Exposition gegenüber IH führt zur Sensibilisierung der peripheren Chemosensoren, welche daraufhin bei akuter Hypoxie mit einer verstärkten Aktivierung des Sympathikus reagieren [50, 51]. Darüber hinaus hat die chronische IH eine verstärkte Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) zur Folge, welche über eine Langzeitverstärkung der sensorischen Aktivität des Glomus caroticum zur persistierenden Erhöhung des Sympathikotonus bei SBAS beitragen [50, 53].

Der herabgesetzte Baroreflex, welcher physiologisch durch Dehnung der Barorezeptoren eine gesteigerte vagale und herabgesetzte sympathische Reaktion bewirkt, trägt zusätzlich zu einem erhöhten Sympathikotonus bei [50–52, 54].

Schließlich führt auch die Fragmentierung des Schlafs aufgrund rezidivierender Arousals zu einer erhöhten Aktivität des Sympathikus [14, 55].

1.3.2 Oxidativer Stress

Im Zuge des physiologischen Sauerstoffmetabolismus entstehen reaktive Sauerstoffspezies (ROS), die aufgrund freier ungepaarter Elektronen hochreaktiv sind und deshalb durch antioxidativ wirkende Vitamine und Enzyme eliminiert werden müssen. Wird jedoch die Eliminationskapazität durch eine gesteigerte Produktion von ROS überschritten, entsteht oxidativer Stress, der Biomoleküle nachhaltig schädigt und Auswirkungen auf Genexpression und Enzymfunktionen hat [14, 56].

Hypoxie-induzierte Pathomechanismen begünstigen die Überproduktion an ROS bei SBAS. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang die Stimulation von Leukozyten durch Hypoxie und Zytokine [14, 49, 56], die Dysregulation von Transkriptionsfaktoren, die an Redoxprozessen beteiligt sind [48, 49, 56] und die katabole Stoffwechsellage mit erhöhter Zirkulation freier Fettsäuren [14]. Ein weiterer Faktor ist die Stimulation der Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADPH)-Oxidase unter anderem durch Zytokine und Angiotensin II, welches durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) bei SBAS sezerniert wird [14, 56]. Zudem produzieren die Mitochondrien bei Hypoxie vermehrt ROS, jedoch wurde dieser Mechanismus in Bezug auf eine OSA bisher nicht ausreichend untersucht [56]. Außerdem wird diskutiert, ob die Hypoxie bei SBAS solche Ausmaße erreicht, dass es zu einer Reperfusionverletzung mit darauffolgender ROS-Generierung bei Reoxygenierung kommt, wie es bei thrombotischen Ereignissen oder Infarkten der Fall ist [14, 56].

ROS tragen über die Oxidation von Lipiden sowie der Expression von Adhäsionsmolekülen, Wachstumsfaktoren und Zytokinen wesentlich zur endothelialen Dysfunktion bei, die mit kardiovaskulären Erkrankungen bei Patienten mit SBAS assoziiert ist [49, 56, 57]. Zudem kann oxidativer Stress zum Untergang von β -Zellen sowie über Änderungen in der Insulinsignalkaskade zu einer Insulinresistenz führen und wird daher mit der Pathogenese eines DM2 in Verbindung gebracht [58, 59].

1.3.3 Inflammation

Oxidativer Stress und Hypoxie induzieren über die Synthese von Zytokinen eine inflammatorische Reaktion. So sind bei Patienten mit SBAS erhöhte Serumlevel von IL-6 und TNF- α nachgewiesen worden, die mit einem erhöhten kardiovaskulärem Risiko und metabolischen Veränderungen einhergehen [49, 60–63].

Zytokine stimulieren Leukozyten und Endothelzellen zur Expression von Adhäsionsmolekülen, welche die Interaktion zwischen Leukozyten und Endothel verstärken [56, 64]. Begünstigt durch weitere chemoattraktive Signale kommt es schließlich zur Invasion der Intima mit Bildung arteriosklerotischer Läsionen [56, 64]. In Bezug auf metabolische Veränderungen sind proinflammatorische Zytokine mit einer Insulinresistenz assoziiert [17, 61, 65].

Vgontzas et al. beobachteten neben einer deutlichen Erhöhung der Zytokine, einen veränderten zirkadianen Rhythmus der Sekretion bei Patienten mit exzessiver Tagesmüdigkeit [62]. Bei gesunden Probanden findet sich ein Peak der Zytokinsekretion zwischen 1.00 Uhr und 2.00 Uhr, dem Beginn des Slow Wave Schlafs (SWS) [62, 66]. Dieser Peak war bei Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit auf 6.00 Uhr / 7.00 Uhr verschoben, woraus die Autoren auf einen pathophysiologischen Einfluss der Zytokine auf Schläfrigkeit und Fatigue bei diesen Patienten schlossen [62].

1.3.4 Endokrinologische Aspekte

SBAS sind mit einigen endokrinologischen Veränderungen assoziiert [67]. Im Folgenden wird näher auf die Hormone eingegangen, die an der Energiehomöostase und Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt sind.

Eine wichtige Rolle in diesem Zusammenhang spielt Leptin, welches von Adipozyten produziert wird und über Rezeptoren im Ncl. arcuatus des Hypothalamus ein Sättigungsgefühl induziert. Einige Studien haben bei Patienten mit SBAS einen deutlich erhöhten Leptinspiegel nachgewiesen, der auf eine Leptinresistenz schließen lässt [37, 61, 68, 69]. Die Folge ist eine vermehrte Nahrungsaufnahme mit Prädisposition zur Adipositas [37, 61, 68, 69]. Zugleich verstärkt Leptin die Aktivität des sympathischen Nervensystems und könnte somit eine Hypertonie begünstigen [61, 68, 70, 71]. Als mögliche Ursache für die Hyperleptinämie werden die Aktivität des sympathischen Nervensystems, die viszerale Adipositas sowie der Einfluss proinflammatorischer Zytokine diskutiert [61, 68].

Ein weiteres von Adipozyten sezerniertes Hormon ist Adiponectin, welches eine antiinflammatorische Wirkung hat und zusätzlich den Glukose- und Lipidstoffwechsel positiv beeinflusst, bei Patienten mit OSA jedoch vermindert ist [37].

Des Weiteren wird durch Hypoxie und Schlafragmentierung die Sekretion des Wachstumshormons verringert, wodurch der Lipidstoffwechsel beeinflusst wird und zu einer Adipositas prädisponiert [70, 72].

Schließlich führt Schlafentzug zur erhöhten Ausschüttung von Ghrelin, welches den Appetit stimuliert und damit zu Übergewicht und Verschlechterung der OSA-Symptomatik beiträgt [37, 73].

Der Zusammenhang zwischen SBAS und den Hormonen des Glukosestoffwechsels wird in den folgenden Kapiteln dargestellt.

1.4 Schlafbezogene Atmungsstörungen und das metabolische Syndrom

1.4.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen und Hypertonie

SBAS sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert, insbesondere einer Hypertonie [28, 29, 31, 32, 44, 74, 75]. Etwa 60% der Patienten mit SBAS weisen eine Hypertonie auf, gleichzeitig liegt bei etwa 30% der Hypertonie-Patienten eine SBAS vor [44]. Zudem gilt die OSA als Risikofaktor für eine resistente Hypertonie [74, 76].

Wiederholte Apnoen und Hypopnoen mit konsekutiven Arousals führen bei Patienten mit SBAS zu Schwankungen der hämodynamischen Parameter, die sich in einem fehlenden Absinken des nächtlichen Blutdrucks und einer erhöhten Blutdruckvariabilität äußern [44, 74, 77]. Dabei fällt zu Beginn einer Apnoe der Blutdruck zunächst ab, steigt daraufhin wieder kontinuierlich an und erreicht einen Peak mit Wiedereinsetzen der Atmung [44]. Ein Anstieg des systolischen Blutdrucks um 15-80 mmHg ist hierbei möglich [44].

Als wesentlicher Pathomechanismus gilt die IH, welche das sympathische Nervensystem stimuliert [44, 50, 74]. Zusätzlich kommt es durch den hochregulierten Chemo- sowie den herabgesetzten Baroreflex zu einer Steigerung der sympathischen Aktivität mit konsekutiver Vasokonstriktion [50–52, 54]. Als Ursache für eine Hypertonie am Tag gilt die persistierende Aktivierung des sympathischen Nervensystems infolge chronischer IH [50, 53].

Darüber hinaus wird infolge IH über renale sympathische Fasern das RAAS stimuliert, welches die Freisetzung von Renin bedingt und mit einer Erhöhung des Angiotensin II einhergeht [78, 79]. Auch dieses hat einen stark vasokonstriktiven Effekt, regt langfristig den vaskulären Umbau an und ist dadurch mit einer chronischen Hypertension assoziiert [78, 79].

Auch das Endothel ist mittels parakriner Sekretion vasoaktiver Substanzen an der Regulation des vaskulären Tonus beteiligt. In diesem Zusammenhang sind Endothelin (ET)-1, ein potenter Vasokonstriktor mit langdauerndem Effekt auf den vaskulären Tonus und Stickstoffmonoxid (NO), ein starker Vasodilatator, zu nennen.

Gjorup et al. wiesen bei Patienten mit OSA im Vergleich zu gesunden Probanden erhöhte Plasmaspiegel des ET-1 sowie einen erhöhten Blutdruck nach, was einen

pathophysiologischen Einfluss dieses vasokonstriktiven Peptids auf die Generierung einer Hypertonie nahelegt [80]. Als Ursache für die vermehrte Freisetzung von ET-1 wird die Hypoxie angesehen, welche die Transkription vasoaktiver Peptide induziert [80, 81]. Analog zum ET-1 wird infolge einer Hypoxie die Freisetzung des platelet-derived growth factor (PDGF)-B gesteigert, welcher zusätzlich zum vasokonstriktiven auch einen mitogenen Effekt aufweist und daher die Proliferation der vaskulären glatten Muskelzellen fördert [81]. Demnach kommt es bei kurzer Exposition gegenüber Hypoxie zu einem erhöhten Vasotonus und langfristig zu einem irreversiblen vaskulären Umbau infolge mitogener Faktoren [81].

NO wird von der endothelialen NO-Synthase (eNOS) produziert und wirkt nicht nur vasodilatatorisch, sondern zugleich antiproliferativ und inhibiert die Expression von ET-1 und PDGF-B [81]. Bei Patienten mit SBAS ist die Zirkulation von NO reduziert [82], was auf die verminderte Expression der eNOS, bedingt durch den Einfluss von Hypoxie und ROS, zurückgeführt wird [56, 81, 82].

Wie bereits dargestellt, kommt es auch durch oxidativen Stress und inflammatorische Prozesse, die mit einer gesteigerten Produktion von Adhäsionsmolekülen einhergehen, zu endothelialen Schäden [56, 64].

Langfristig führt der Einfluss von Hypoxie, oxidativem Stress und Inflammation zur endothelialen Dysfunktion mit einer Dysbalance zwischen Vasokonstriktion und Vasodilatation sowie irreversiblen Gefäßveränderungen [56, 57, 81, 83]. Bei Patienten mit OSA ist in diesem Zusammenhang eine herabgesetzte endothel-abhängige Vasodilatation der Widerstandsgefäße [84] und eine erhöhte Sensibilität der Gefäßwand gegenüber vasokonstriktiven Einflüssen beschrieben worden [83].

1.4.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen und viszerale Adipositas

SBAS sind häufig mit einer Adipositas vergesellschaftet, wobei eine wechselseitige Beziehung vorliegt. Bedeutsam ist in diesem Zusammenhang weniger die Gesamtfettmasse des Körpers, sondern vielmehr die Ansammlung viszeralen Fettgewebes, welche durch die Maße des Taillenumfangs widergespiegelt wird [61, 85].

Auf der einen Seite ist die Adipositas ein bekannter Risikofaktor für eine OSA [37, 86]. Die Akkumulation viszeralen Fettgewebes nämlich führt zur Anhebung des Zwerchfells, wodurch das Lungenvolumen reduziert und die pharyngeale Durchgängigkeit verringert wird [86]. Außerdem ist aufgrund einer erhöhten Thoraxrigidität ein verstärkter Einsatz der inspiratorischen Muskulatur nötig [86]. Dies führt zur Generierung eines Unterdrucks, der einen pharyngealen Kollaps bewirken kann [86]. Zusätzlich engen Fettablagerungen in den oberen Atemwegen das Lumen des Pharynx ein und begünstigen dessen Okklusion [35]. Eine Gewichtsreduktion kann folglich die Apnoe-Ereignisse reduzieren und sich somit positiv auf den Schlaf auswirken [87, 88].

Auf der anderen Seite fördern SBAS eine viszerale Adipositas. Infolge von Hypoxie, Schlafragmentierung und Arousals werden das sympathische Nervensystem und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- (HPA-) Achse angeregt [14, 89, 90]. Die Folge ist eine erhöhte Ausschüttung von Catecholaminen und Cortisol, wodurch eine katabole Stoffwechsellage mit erhöhter Zirkulation von Glukose und Lipiden induziert wird [17, 71]. Langfristig führt dies zur Akkumulation viszeralen Fettgewebes und zu einer Insulinresistenz [17, 71].

Das viszerale Fettgewebe spielt aufgrund seiner metabolischen und endokrinen Aktivität eine zentrale Rolle bezüglich der Manifestation eines MS sowie eines DM2 und erhöht das kardiovaskuläre Risiko [6, 17, 91, 92]. Pathogenetisch von Bedeutung sind die gesteigerte Lipolyse sowie die Sekretion inflammatorischer und prothrombotischer Zytokine [6, 17, 91, 92].

1.4.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen und Dyslipidämie

Die Dyslipidämie setzt sich zusammen aus einem erhöhtem Serumspiegel der Nüchterntriglyzeride und / oder einem reduzierten HDL-Cholesterin.

Die chronische IH wird als Hauptfaktor angesehen, der bei OSA Patienten zur Dyslipidämie führt [93, 94]. Zum einen nimmt die IH Einfluss auf hepatische Transkriptionswege und erhöht zum anderen die Zirkulation freier Fettsäuren infolge der Aktivität des sympathischen Nervensystems [14, 93, 94]. Beide Faktoren regen die Synthese von Triglyzeriden und triglyzeridreichen Lipoproteinen an, welche gleichzeitig mit einer Reduktion des HDL-Cholesterins einhergeht [1, 14, 94]. Die Dyslipidämie stellt einen bedeutenden Risikofaktor für eine Arteriosklerose dar [93, 94].

1.4.4 Schlafbezogene Atmungsstörungen und Veränderungen im Glukosemetabolismus

Obwohl die Adipositas als Hauptfaktor einer Insulinresistenz angesehen wird [91], geht aus epidemiologischen Studien hervor, dass SBAS unabhängig von Modulatoren eine Insulinresistenz begünstigen [95–97].

Im Schlaf kommt es zu einer Reduktion des Sympathikotonus, einer Erhöhung des Parasympathikotonus und einer Hemmung der corticotropen Aktivität [98]. Somit spielt eine Beeinträchtigung des Schlafes eine wichtige Rolle in Bezug auf pathologische Veränderungen im Glukosemetabolismus [55, 98–100]. Tasali et al. unterdrückten bei jungen, gesunden Probanden den SWS und beobachteten eine herabgesetzte Insulinsensitivität, ohne einen kompensatorischen Anstieg der Insulinfreisetzung feststellen zu können [98]. Somit kamen die Autoren zu dem Schluss, dass dem SWS eine wesentliche Bedeutung für die Glukosehomöostase zukommt und eine Reduktion des SWS zu einem erhöhten Risiko für DM2 beitragen könnte [98]. Auch Stamatakis und Punjabi führten in einem Kollektiv ohne DM2 durch auditive und mechanische Stimuli artifizielle Arousals herbei und induzierten dadurch eine Abnahme des SWS und REM-Schlafs [55]. Schließlich berichteten die Autoren von einer Reduktion der Insulinsensitivität sowie einem Anstieg des Cortisols und des Sympathikotonus [55].

Cortisol und das sympathische Nervensystem haben wesentliche Auswirkungen auf den Glukosemetabolismus: Der Sympathikus fördert die hepatische Glukoneogenese und Glykogenolyse sowohl über direkte Innervation als auch über die Ausschüttung von Adrenalin, welches zusätzlich das Pankreas zur Freisetzung von Glukagon anregt [71]. Gleichzeitig werden die Insulinsekretion und die Insulin vermittelte Glukoseaufnahme gehemmt [71]. Auch Cortisol beeinflusst die Insulinsensitivität, steigert die hepatische Glukoneogenese und hemmt die Insulinfreisetzung [101].

Weitere Faktoren, die eine Insulinresistenz begünstigen sind proinflammatorische Zytokine [17, 61, 65] und oxidativer Stress, der zum Untergang von β -Zellen des Pankreas führt und die Insulinsignalkaskade beeinflusst [58, 59].

1.5 Fragestellung

Die Prävalenz des DM2 ist global ansteigend und wird vermutlich bis 2040 etwa 10,4% der Weltbevölkerung betreffen [102]. Eng damit verbunden ist die zunehmende Häufigkeit des MS [1]. Aufgrund der gemeinsamen Risikofaktoren Lebensalter und Adipositas ist die OSA eine häufige Komorbidität bei Typ-2-Diabetikern [103–106]. So belegen Studien, dass bei 23-70% der Patienten mit DM2 eine zumindest moderate OSA vorliegt [105].

SBAS sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Hypertonie, Schlaganfall und kardiovaskuläre Komplikationen [28–31, 44, 75]. Zudem legen Untersuchungen nahe, dass SBAS infolge intermittierender Hypoxie, oxidativem Stress und einer gesteigerten Aktivität des sympathischen Nervensystems zur metabolischen Dysfunktion führen und die Entwicklung eines MS begünstigen [14]. Aus Studien geht hervor, dass 23-87% der Patienten mit SBAS ein MS aufweisen [107]. Die Koinzidenz von SBAS und MS aggraviert das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen [108, 109].

Die Prävalenz eines DM2 oder einer pathologischen Glukosetoleranz war in bisherigen Studien, die die Assoziation zwischen einer SBAS und einem MS analysierten, mit 5-33% [63, 107, 110–115] eher gering. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob eine unabhängige Assoziation zwischen einer SBAS und dem MS sowie dessen Komponenten in einem Kollektiv aus Patienten mit DM2 vorliegt.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Die untersuchten Patienten waren Teilnehmer der DIAbetes COhoRtE- (DIACORE-) Sleep disordered breathing (SDB) Sub-Studie. DIACORE ist eine prospektive Kohortenstudie, die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) erfasst, um die Entwicklung und Progression diabetischer Spätfolgen, insbesondere renaler Komplikationen, zu ermitteln [116]. Die Untersuchung der Teilnehmer erfolgte nach standardisierten Protokollen, bestehend aus einem online Fragebogen, einer körperlichen Untersuchung mit Messung anthropometrischer Parameter und der Anlage einer Biodatenbank [116]. Die Studie ist auf ein Follow-up von zehn Jahren ausgelegt [116].

1036 Personen wurden zur Teilnahme an der DIACORE-SDB Sub-Studie eingeladen; von diesen erklärten sich 721 Teilnehmer einverstanden und erhielten ein Monitoring für SBAS mit einem 2-Kanal-Monitor (ApneaLink, ResMed®, Australia, Sydney) [117]. Vollständige Daten des Monitorings lagen bei 679 Teilnehmern (94% der 721 getesteten Personen) vor [117].

Aufgrund unvollständiger Daten für den Taillenumfang und die Nüchterntriglyzeride wurden 671 Teilnehmer der SDB Sub-Studie auf das Vorliegen einer Adipositas, 678 auf das einer Hypertriglyzeridämie und 677 Teilnehmer auf die Prävalenz eines metabolischen Syndroms analysiert. Die vorliegende Arbeit beruht auf einer Querschnittsanalyse der Baselinedaten.

Alle Patienten erklärten sich nach ausführlicher Aufklärung schriftlich einverstanden. Das Protokoll, das Verfahren zum Datenschutz und die Studienabläufe wurden von der Ethikkommission der teilnehmenden Institutionen geprüft und stehen im Einklang mit der Deklaration von Helsinki.

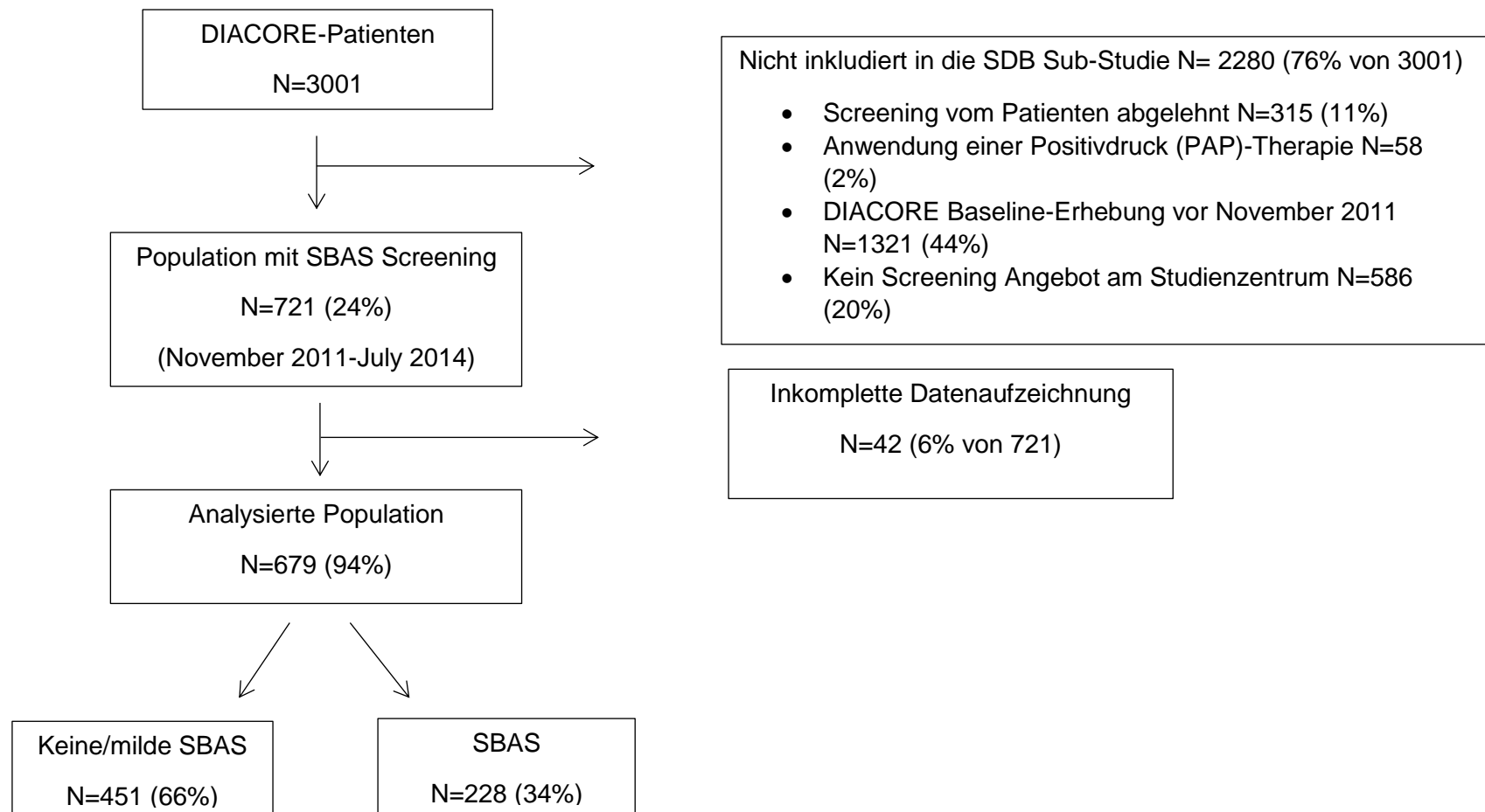


Abbildung 1. Flussdiagramm der DIACORE-SDB Sub-Studie, übersetzt nach [117]

2.2 Studienpopulation

2.2.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in den Regionen um Mannheim und Regensburg über Krankenkassen, Hausärzte und niedergelassene Diabetologen, die eine schriftliche Einladung und einen Studienflyer an Patienten mit DM2 sendeten. Diese konnten sich entweder telefonisch oder postalisch an ein Studienzentrum wenden, um einen Termin zu vereinbaren. Zusätzlich wurden Patienten mit DM2 eingeladen, die kürzlich in der Inneren Medizin in einem der beiden Studienzentren behandelt wurden [116]. Die Teilnahme an der SDB Sub-Studie war nur am Studienzentrum in Regensburg möglich.

2.2.2 Einschlusskriterien

Es galten folgende Voraussetzungen für eine Teilnahme [116]:

- Lebensalter von mindestens 18 Jahren,
- Fähigkeit, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben,
- Kaukasische Abstammung und
- Prävalenz eines DM2, definiert als mindestens zwei Messungen einer Nüchtern glukose ≥ 126 mg/dl, einem 2-Stunden-Blutzuckerwert im oralen Glukosetoleranztest > 200 mg/dl oder der Einnahme einer blutzucker-senkenden Medikation.

2.2.3 Ausschlusskriterien

Bei Vorliegen eines der folgenden Kriterien, war eine Teilnahme ausgeschlossen [116]:

- Chronisches Nierenersatzverfahren (Hämodialyse, Peritonealdialyse, Transplantation),
- Aktive Malignität in den letzten fünf Jahren (ausgenommen Basalzellkarzinom) oder in den letzten zwei Jahren bei Prostatakarzinom,
- Autoimmunerkrankungen mit möglichen Auswirkungen auf die renale Funktion,
- Hämochromatose,
- Pankreativer Diabetes mellitus,
- Diabetes mellitus Typ 1,
- Akute Infektion oder Fieber,
- Schwangerschaft,
- Chronische Virushepatitis,
- HIV-Infektion
- Positive airway pressure (PAP)-Therapie bei Teilnahme an der DIACORE-SDB Sub-Studie [117] .

2.3 Datenerfassung

2.3.1 Monitoring für schlafbezogene Atmungsstörungen

Das Monitoring für eine schlafbezogene Atmungsstörung erfolgte mit dem 2-Kanal Monitor ApneaLink (ResMed®, Australia, Sydney), bestehend aus einer Nasenkanüle zur Messung des Atemflusses und einem Sauerstoff-Clip zur Dokumentation der Sauerstoffsättigung. ApneaLink ist durch zahlreiche Studien validiert [23–25] und wurde in der SDB Sub-Studie anstelle einer Polysomnographie (PSG) verwendet. Die Studienteilnehmer wurden von Fachkräften des DIACORE-Teams über den Gebrauch unterrichtet.

Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), die mittlere und minimale Sauerstoffsättigung sowie der Oxygen-Desaturation-Index wurden erhoben. Die aufgezeichneten Daten wurden, analog zur Standardeinstellung des Gerätes, wie folgt interpretiert: eine Hypopnoe wurde definiert als eine Atemflussverminderung $\geq 50\text{--}80\%$ gegenüber der Baseline für ≥ 10 Sekunden, eine Apnoe als eine Atemflussverminderung $\geq 80\%$ für ≥ 10 Sekunden; ein Abfall der Sauerstoffsättigung $\geq 4\%$ galt als Entsättigung [117]. Die Diagnose einer SBAS wurde ab einem AHI ≥ 15 gestellt. Anhand des AHI wurde eine Einteilung bezüglich des Schweregrades in keine oder milde (AHI < 15), moderate (≥ 15 und < 30) und schwere (AHI ≥ 30) SBAS vorgenommen [21]. Eine Differenzierung zwischen obstruktiver und zentraler SBAS war aufgrund des fehlenden Brustgurtes nicht möglich.

Mithilfe der Epworth Sleepiness Scale (ESS) wurde die subjektive Tagesschläfrigkeit bestimmt. Hierbei schätzten die Patienten die Wahrscheinlichkeit ein, in verschiedenen Alltagssituationen einzuschlafen. Ein Wert ≥ 11 galt als ausgeprägte Tagesschläfrigkeit [118].

2.3.2 Erhebung metabolischer Parameter

Die Messung von Blutdruck und Herzfrequenz erfolgte mit einem Monitor, nachdem der Patient für mindestens fünf Minuten gesessen hatte. Das Gewicht wurde in leichter Kleidung mit einer digitalen Waage gemessen, die Körpergröße ohne Schuhe mithilfe eines Stadiometers. Der Taillenumfang wurde definiert als der schmalste Umfang zwischen dem oberen Beckenkamm und dem unteren Rippenbogen. Bei starker Adipositas, wurde die Mitte zwischen oberem Beckenkamm und unterem Rippenbogen gemessen. Die Blutentnahme (serum gel, EDTA, sodium fluoride (Starstedt, Germany) und Paxgene tubes (PreAnalytix GmbH, Switzerland)) für die Biodatenbank erfolgte, nachdem der Patient für 15 Minuten gesessen hatte [116].

2.3.3 Definition des metabolischen Syndroms

Ein MS, definiert nach den Kriterien des National Cholesterol Education Programm Adult Treatment Panel III (NCEP ATPIII) [7], lag vor, wenn mindestens drei der folgenden Kriterien erfüllt waren:

- Viszerale Adipositas, definiert als ein Taillenumfang >102 cm bei Männern bzw. >88 cm bei Frauen,
- eine Hypertonie, definiert als ein Blutdruck von $\geq 130/85$ mmHg oder eine antihypertensive Therapie sowie
- Hypertriglyzeridämie, definiert als Nüchterntriglyzeride >150 mg/dl oder eine triglyzeridsenkende Therapie
- ein HDL-Cholesterin <40 mg/dl bei Männern bzw. <50 mg/dl bei Frauen,
- eine pathologische Glukosetoleranz mit einem Nüchternglukosewert ≥ 110 mg/dl.

Da alle Patienten der SDB Sub-Studie einen DM2 aufwiesen, wurde das Kriterium erhöhte Nüchternglukose in weiteren Analysen nicht berücksichtigt.

2.4 Statistische Analyse

Deskriptive Daten sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD). Der Vergleich der Baselinecharakteristika erfolgte bei kontinuierlichen Variablen mittels t-Test bei unverbundenen Stichproben. Bei kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Metabolische Parameter wurden zwischen den Schweregraden einer SBAS (keine/mild, moderat und schwere SBAS) mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) und einer post-hoc Analyse (Bonferroni) verglichen. Der Einfluss des AHI auf die Präsenz eines MS sowie der NCEP-Kriterien erfolgte mit logistischen Regressionsanalysen. Adjustiert wurde für die Modulatoren Alter, Geschlecht, Adipositas und Insulinresistenz. Diese wurde anhand des Homeostasis Model Assessment (HOMA)-Index gemessen, welcher durch vorherige Studien validiert ist [119, 120]. Eine Adipositas wurde definiert als Body-Mass-Index (BMI) ≥ 30 kg/m². Die Ergebnisse sind angegeben als Odds Ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (95%CI). Ein p-Wert $< 0,05$ galt als signifikant. Die statistische Analyse erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics 23.0 (SPSS 23.0, IBM SPSS Statistics, Armonk, New York, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Baselinecharakteristika

679 Patienten, 412 (61%) davon männlich, erhielten ein vollständiges Monitoring auf schlafbezogene Atmungsstörungen. Die Patienten waren durchschnittlich $65,6 \pm 8,8$ Jahre alt und wiesen im Mittel einen AHI von $14 \pm 13/h$ auf. Mit einem BMI von durchschnittlich $31,2 \pm 5,5 \text{ kg/m}^2$ und einem Taillenumfang von $100,8 \pm 16,6 \text{ cm}$ waren die Studienteilnehmer überwiegend adipös. Die Patienten hatten im Durchschnitt seit $10,2 \pm 8,0$ Jahren einen DM2 und wiesen zur Baseline einen HbA1c von $6,8 \pm 1,1 \%$ und eine erhöhte Insulinresistenz mit einem HOMA-Index von $6,2 \pm 7,5$ auf. Die Medikamentenanamnese ergab, dass 547 Patienten (81%) antihypertensiv therapiert wurden und 318 (47%) eine cholesterinsenkende Therapie erhielten. Der DM2 wurde bei 575 (85%) Patienten medikamentös behandelt, 181 (27%) erhielten eine Insulintherapie (Tabelle 2.) [121].

Tabelle 2. Baselinecharakteristika, übersetzt nach [121]

	N=679
Alter (Jahre)	65,6 ± 8,8
Geschlecht, männlich (n [%])	412 (61%)
AHI/h	14 ± 13
Metabolische Parameter	
Taillenumfang (cm)	100,8 ± 16,6
BMI (kg/m ²)	31,2 ± 5,5
Systolischer Blutdruck (mmHg)	138 ± 18
diastolischer Blutdruck (mmHg)	75 ± 10
HDL (mg/dl)	52,8 ± 14,9
Triglyzerides (mg/dl)	171,4 ± 131,5
Diabetesparameter	
Diabetesdauer (Jahre)	10,2 ± 8,0
HbA1c (%)	6,8 ± 1,1
(mmol/mol)	51 ± 12
HOMA-Index*	6,2 ± 7,5
Medikation N(%)	
Blutdruckmedikation	
Blutdruckmedikation insgesamt	547 (81%)
ACE-Hemmer	280 (41%)
Angiotensinrezeptorblocker	164 (24%)
Reninhibitoren	3 (<1%)
Calciumkanalblocker	191 (28%)
Betablocker	322 (47%)
Diuretika	267 (39%)
Fettstoffwechsel	
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer	318 (47%)
Diabetesmedikation	
Diabetesmedikation insgesamt	575 (85%)
Biguanid	459 (68%)
Inkretin	153 (23%)
Sulfonylharnstoff	127 (19%)
Glinid	26 (4%)
Alpha-Glukosidasehemmer	9 (1%)
Exenatid	6 (1%)
Insulin	181 (27%)

Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung oder n(%).

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; BMI: Body-Maß-Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; HOMA: Homeostasis Model Assessment (nüchtern, Anwendung von Langzeitinsulin); DM2: Diabetes mellitus Typ 2; HDL: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; *413 Patienten

3.2 Baselinecharakteristika im Vergleich zwischen Patienten ohne und mit schlafbezogener Atmungsstörung

228 (34%) Teilnehmer der SDB Sub-Studie wiesen eine SBAS auf (Abbildung 1.). Der Vergleich der Baselinecharakteristika der Teilnehmer ohne und mit SBAS ergab, dass die Patienten mit SBAS vorwiegend männlich (54% vs 74%; $p < 0,001$) und signifikant älter waren ($64,8 \pm 9,2$ vs. $67,1 \pm 7,9$; $p = 0,002$). Bei Betrachtung metabolischer Parameter zeigte sich, dass die Patienten mit SBAS adipöser waren, gemessen an einem signifikant höheren BMI ($30,4 \pm 5,1$ vs. $32,1 \pm 5,8$; $p < 0,001$), Taillenumfang ($98,8 \pm 16,4$ vs. $104,9 \pm 16,4$; $p < 0,001$) und Waist-Hip-Ratio (WHR) ($0,95 \pm 0,08$ vs. $0,98 \pm 0,07$; $p < 0,001$). Zudem wiesen diese einen signifikant höheren systolischen Blutdruck (137 ± 18 vs. 140 ± 18 ; $p = 0,013$) sowie ein signifikant niedrigeres HDL-Cholesterin ($54,0 \pm 15,5$ vs. $50,6 \pm 13,4$; $p = 0,005$) auf. Patienten mit SBAS waren signifikant länger an einem DM2 erkrankt ($9,5 \pm 7,4$ vs. $11,4 \pm 9,0$; $p = 0,008$) (Tabelle 3.).

Tabelle 3. Vergleich der Baselinecharakteristika zwischen Patienten ohne und mit schlafbezogener Atmungsstörung

	Keine/milde SBAS (AHI<15) N=451	SBAS (AHI≥15) N=228	p-Wert
Mittlere SpO2 (%)	92,7 ± 1,9	91,5 ± 2,2	<0,001
Männliches Geschlecht (n[%])	243 (54%)	169 (74%)	<0,001
Alter (Jahre)	64,8 ± 9,2	67,1±7,9	0,002
Taillenumfang (cm)	98,8 ± 16,4	104,9 ± 16,4	<0,001
Waist-Hip-Ratio	0,95 ± 0,08	0,98 ± 0,07	<0,001
BMI (kg/m ²)	30,4 ± 5,1	32,1 ± 5,8	<0,001
Systolischer Blutdruck (mmHg)	137± 18	140 ± 18	0,013
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	74 ± 10	75 ± 10	0,191
HDL (mg/dl)	54,0 ± 15,5	50,6 ± 13,4	0,005
Triglyzeride (mg/dl)	165,7±125,1	182,7 ± 143,0	0,112
Erkrankungsdauer DM2 (Jahre)	9,5 ± 7,4	11,4 ± 9,0	0,008
HbA1c (%)	6,8 ± 1,1	6,8 ± 1,1	0,908
HOMA-Index*	5,6 ± 5,9	7,0 ± 9,6	0,113

Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung oder n(%).

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; BMI: Body-Maß-Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; HOMA: Homeostasis Model Assessment (nüchtern, Anwendung von Langzeitinsulin); DM2: Diabetes mellitus Typ 2; HDL: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; *413 Patienten

3.3 Vergleich metabolischer Parameter zwischen den Schweregraden einer schlafbezogenen Atmungsstörung

Nach dem Vergleich der Baselinecharakteristika zwischen Patienten ohne und mit SBAS wird im Folgenden auf die metabolischen Parameter in Abhängigkeit des Schweregrades der SBAS eingegangen. Dabei wiesen 163 (24%) aller positiv getesteten Patienten eine moderate (AHI 15-29) und 65 (10%) eine schwere (AHI \geq 30) SBAS auf. Die Analyse zeigte, dass Patienten mit einer schwereren SBAS einen signifikant größeren Taillenumfang ($98,8 \pm 16,4$ vs. $102,3 \pm 16,1$ vs. $111,5 \pm 15,4$; $p < 0,001$), einen signifikant höheren BMI ($30,4 \pm 5,1$ vs. $31,3 \pm 5,2$ vs. $34,0 \pm 6,8$; $p < 0,001$) sowie eine signifikant höhere WHR ($0,95 \pm 0,08$ vs. $0,98 \pm 0,07$ vs. $1,00 \pm 0,08$; $p < 0,001$) aufwiesen. Der systolische Blutdruck stieg mit zunehmendem Schweregrad signifikant (137 ± 18 vs. 140 ± 19 vs. 141 ± 17 ; $p = 0,041$). Das HDL-Cholesterin war signifikant erniedrigt ($54,0 \pm 15,5$ vs. $51,0 \pm 13,6$ vs. $49,6 \pm 12,9$; $p = 0,016$) [121]. Insgesamt erhöhte sich die Anzahl der NCEP-Kriterien mit zunehmender Schwere der SBAS signifikant (3 ± 1 vs. 3 ± 1 vs. 4 ± 1 ; $p = 0,009$). Nach ESS lag bei den Teilnehmern keine exzessive Tagesmüdigkeit vor (Tabelle 4.).

In der Post-hoc-Analyse zeigten sich signifikante Unterschiede im Taillenumfang zwischen moderater vs. schwerer SBAS ($p < 0,001$) und keiner/milder vs. schwerer SBAS ($p < 0,001$). Für die WHR ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen keiner/milder vs. moderater SBAS ($p < 0,001$) sowie keine/milde vs. schwere SBAS ($p < 0,001$). Der BMI unterschied sich signifikant zwischen moderater vs. schwerer SBAS ($p = 0,002$) sowie keine/milde vs. schwere SBAS ($p < 0,001$). Die Anzahl der NCEP-Kriterien war bei Patienten mit schwerer SBAS im Vergleich zu jenen mit keiner/milder SBAS signifikant erhöht ($p = 0,013$) (Tabelle 4.).

Tabelle 4. Vergleich metabolischer Parameter zwischen den Schweregraden einer schlafbezogenen Atmungsstörung, übersetzt nach [121]

	keine/ milde SBAS (N=451)	Moderate SBAS (N=163)	Schwere SBAS (N=65)	p-Wert (ANOVA)	Keine/milde vs. moderate SBAS	Moderate vs. schwere SBAS	Keine/milde vs. Schwere SBAS
AHI/h	7±4	21±4	46±12	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Taillenumfang (cm)	98,8 ± 16,4	102,3 ± 16,1	111,5 ± 15,4	<0,001	0,054	<0,001	<0,001
Waist-Hip-Ratio	0,95 ± 0,08	0,98 ± 0,07	1,00 ± 0,08	<0,001	<0,001	0,093	<0,001
BMI (kg/m ²)	30,4 ± 5,1	31,3 ± 5,2	34,0 ± 6,8	<0,001	0,139	0,002	<0,001
Systolischer Blutdruck (mmHg)	137 ± 18	140 ± 19	141 ± 17	0,041	0,135	1,000	0,179
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	74 ± 10	75 ± 10	76 ± 10	0,393	0,980	1,000	0,794
HDL (mg/dl)	54,0 ± 15,5	51,0 ± 13,6	49,6 ± 12,9	0,016	0,080	1,000	0,080
Triglyzeride (mg/dl)	165,7 ± 125,1	181,1 ± 155,3	186,5 ± 107,0	0,273	0,597	1,000	0,699
HbA1c (%) (mmol/mol)	6,8 ± 1,1 51 ± 12	6,9 ± 1,2 52 ± 13	6,6 ± 0,7 49 ± 7	0,111	0,867	0,110	0,340
HOMA-Index*	5,6 ± 5,9	6,7 ± 9,1	7,9 ± 10,9	0,137	0,607	1,000	0,242
ESS	5 ± 3	5 ± 4	6 ± 3	0,148	1,00	0,863	0,195
Anzahl an NCEP-Kriterien	3 ± 1	3 ± 1	4 ± 1	0,009	0,306	0,350	0,013

Daten sind angegeben als Mittelwert ±Standardabweichung. Darstellung der p-Werte mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA);

Subgruppenanalyse mit Post-hoc-Test (Bonferroni).

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; BMI: Body-Maß-Index; HDL: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; HbA1c: Hämoglobin A1c; HOMA:

Homeostasis Model Assessment (nüchtern, Anwendung von Langzeitinsulin); DM2: Diabetes mellitus Typ 2; ESS: Epworth Sleepiness Scale

*413 Patienten

3.4 Assoziation zwischen schlafbezogener Atmungsstörung, metabolischem Syndrom und NCEP-Kriterien in der SDB Sub-Studie

3.4.1 Prävalenz der NCEP-Kriterien und des metabolischen Syndroms in der SDB Sub-Studie

Nach NCEP-Kriterien erfüllten 617 (91%) Patienten das Kriterium der Hypertonie oder wurden antihypertensiv behandelt, 415 (62%) hatten einen erhöhten Taillenumfang, als Maß der viszeralen Adipositas, 316 (47%) wiesen eine Hypertriglyzeridämie auf oder wurden medikamentös behandelt und bei 186 (27%) zeigte sich ein erniedrigtes HDL-Cholesterin. Insgesamt lag bei 505 (75%) der Patienten der SDB Sub-Studie ein MS vor (Tabelle 5.).

Die Analyse der Prävalenzen der einzelnen NCEP-Kriterien bei Patienten mit MS ergab, dass abgesehen von einem DM2 (100%), die Hypertonie (97%) das häufigste NCEP-Kriterium war, gefolgt von der viszeralen Adipositas (80%) und der Hypertriglyzeridämie (61%). Von den Patienten mit MS hatten 182 (36%) eine SBAS (Tabelle 6.).

Tabelle 5. Prävalenz des metabolischen Syndroms und der NCEP-Kriterien

Metabolisches Syndrom	505 (75%)
Blutdruck $\geq 130/85$ mmHg*	617 (91%)
Taillenumfang >102 cm(m) bzw. >88 cm(f)	415 (62%)
Nüchterntriglyzeride ≥ 150 mg/dl**	316 (47%)
HDL <40 mg/dl (m) bzw. <50 mg/dl (f)	186 (27%)

Daten sind angegeben als n (%).

HDL: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; m: männlich; f: weiblich; * oder antihypertensive Therapie; ** oder triglyzeridsenkende Therapie

Tabelle 6. Prävalenz der NCEP-Kriterien und einer schlafbezogenen Atmungsstörung bei Patienten mit metabolischem Syndrom

Blutdruck $\geq 130/85$ mmHg *	492 (97%)
Taillenumfang >102 cm(m) bzw. >88 cm(f)	397 (80%)
Nüchterntriglyzeride ≥ 150 mg/dl **	309 (61%)
HDL <40 mg/dl (m) bzw. <50 mg/dl (f)	184 (36%)
SBAS	182 (36%)

Daten sind angegeben als n (%).

SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; HDL: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; m:männlich; f: weiblich; * oder antihypertensive Therapie; ** oder triglyzeridsenkende Therapie

3.4.2 Assoziation zwischen metabolischem Syndrom und schlafbezogener Atmungsstörung

Ein MS (72% vs. 80%; OR[95%CI]=1,590[1,082; 2,338]; p=0,018) und eine Hypertonie (89 vs. 95%; OR[95%CI]= 2,515[1,284; 4,926]; p=0,006) waren signifikant häufiger bei Patienten mit SBAS.

Bezüglich einer viszeralen Adipositas, einer Hypertriglyzeridämie und einem reduzierten HDL-Cholesterin ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge mit einer SBAS ermitteln (Tabelle 7.).

Tabelle 7. Assoziation zwischen schlafbezogener Atmungsstörung, metabolischem Syndrom und NCEP-Kriterien

	Keine/ milde SBAS N=451	SBAS N=228	OR(95%CI)	p-Wert
Metabolisches Syndrom	323 (72%)	182 (80%)	1,590 (1,082;2,338)	0,018
Blutdruck $\geq 130/85$ mmHg*	400 (89%)	217 (95%)	2,515 (1,284;4,926)	0,006
Taillenumfang >102 cm (m) bzw. >88 cm (f)	266 (60%)	149 (66%)	1,302 (0,932;1,819)	0,121
Nüchterntriglyzeride ≥ 150 mg/dl **	201 (45%)	115 (50%)	1,261 (0,916;1,735)	0,155
HDL <40 mg/dl (m) bzw. <50 mg/dl (f)	119 (26%)	67 (29%)	1,161 (0,815;1,654)	0,408

Ergebnisse sind dargestellt als n (%) mit unadjustierter odds ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (95%CI) und p-Wert mittels Chi-Quadrat.

SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; HDL: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; m: männlich; f: weiblich; *oder antihypertensive Therapie; **oder triglyzeridsenkende Therapie

3.4.3 Assoziation zwischen dem Schweregrad einer schlafbezogenen

Atmungsstörung und der Prävalenz des MS sowie der NCEP-Kriterien

Die Prävalenz eines MS stieg signifikant mit zunehmendem Schweregrad einer SBAS (72% vs. 79% vs. 85%; $p=0,038$). Ebenso zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere einer SBAS und der Prävalenz einer Hypertonie (89% vs. 94% vs. 99%; $p=0,012$) [121]. Zusätzlich ergab der Post-hoc-Test einen signifikanten Unterschied in der Prävalenz der Hypertonie zwischen keiner/milder vs. schwerer SBAS ($p=0,031$). Ebenfalls steigend war die Prävalenz einer viszeralen Adipositas mit zunehmendem Schweregrad einer SBAS (60% vs. 61% vs. 79%; $p=0,014$) [121]. Der Post-hoc-Test ergab hier einen signifikanten Unterschied zwischen keiner/milder vs. schwerer SBAS ($p=0,011$) sowie moderater vs. schwerer SBAS ($p=0,041$). Für die Kriterien Hypertriglyzeridämie und reduziertes HDL-Cholesterin ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge ableiten (Abbildung 2.).

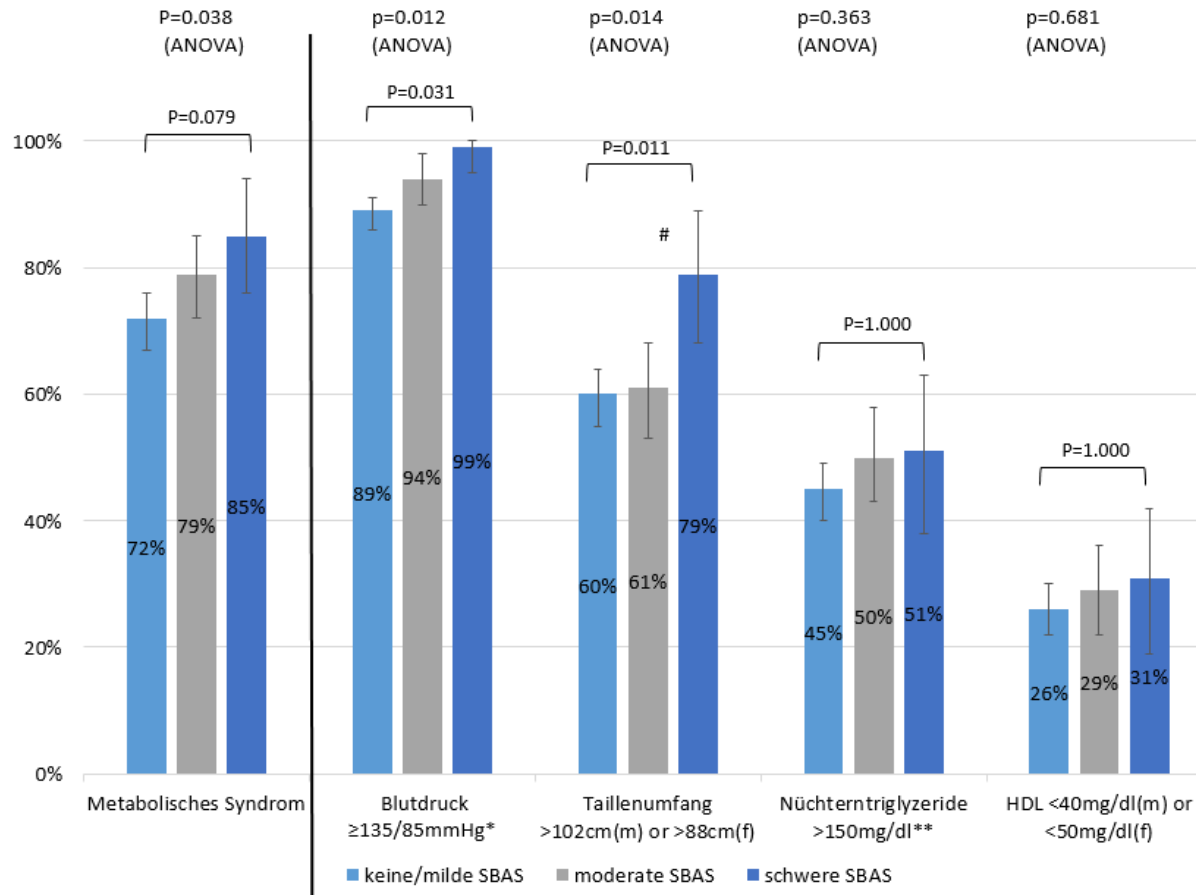


Abbildung 2. Prävalenz des metabolischen Syndroms und der NCEP-Kriterien (außer erhöhte Nüchtern glukose) bei Teilnehmern mit keiner/milder, moderater und schwerer SBAS, übersetzt nach [121]

Vergleich der Prävalenzen mit ANOVA zwischen den Gruppen und post-hoc-test (Bonferroni) zwischen keiner/milder und schwerer SBAS. Ergebnisse sind angegeben mit 95% Konfidenzintervall (95%CI); m: männlich; f: weiblich; *: oder antihypertensive Therapie, **: oder triglyzeridsenkende Therapie, #: signifikanter Unterschied zwischen moderater und schwerer SBAS (p= 0.041).

3.4.4 Logistische Regressionsanalyse

Um den Einfluss des AHI auf die Prävalenz eines MS und der einzelnen Komponenten zu untersuchen, wurden logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Adjustiert wurde für die Co-Variablen Alter (in Dekaden), Geschlecht, Adipositas (definiert als $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) und den HOMA-Index. Es zeigte sich eine signifikante und unabhängige Assoziation zwischen dem AHI und der Prävalenz eines MS ($\text{OR}[\text{95\%CI}] = 1,039[1,011; 1,068]; p = 0,007$). Zusätzlich waren Geschlecht ($\text{OR}[\text{95\%CI}] = 2,477[1,377; 4,457]; p = 0,002$), Adipositas ($\text{OR}[\text{95\%CI}] = 7,505[3,689; 15,268]; p < 0,001$) und der HOMA-Index ($\text{OR}[\text{95\%CI}] = 1,313[1,156; 1,491]; p < 0,001$) signifikant mit einem MS verknüpft. Des Weiteren war ein signifikanter und unabhängiger Einfluss des AHI auf die NCEP-Kriterien viszerale Adipositas ($\text{OR}[\text{95\%CI}] = 1,031[1,006; 1,056]; p = 0,014$), Hypertonie ($\text{OR}[\text{95\% CI}] = 1,049[1,000; 1,100]; p = 0,048$) und Hypertriglyzeridämie ($\text{OR}[\text{95\% CI}] = 1,018[1,002; 1,035]; p = 0,029$) festzustellen (Tabelle 8.) [121].

Tabelle 8. Logistische Regression, übersetzt nach [121]

	Metabolisches Syndrom		Taillenumfang >102cm (m) oder >88cm (f)		Blutdruck ≥130/85 mmHg *		Nüchterntriglyzeride ≥150 mg/dl **		HDL <50mg/dl (m) oder <40mg/dl (f)	
	OR(95%CI)	p- Wert	OR(95%CI)	p- Wert	OR(95%CI)	p- Wert	OR(95%CI)	p- Wert	OR(95%CI)	p- Wert
AHI	1,039(1,011;1,068)	0,007	1,031(1,006;1,056)	0,014	1,049(1,000;1,100)	0,048	1,018(1,002;1,035)	0,029	1,012(0,995;1,030)	0,167
Geschlecht	2,477(1,377;4,457)	0,002	6,874(3,704;12,757)	<0,001	0,620(0,300;1,284)	0,198	0,937(0,611;1,436)	0,765	1,372(0,847;2,222)	0,199
Alter	1,010(0,733;1,392)	0,950	0,973(0,689;1,373)	0,876	1,856(1,253;2,750)	0,002	0,909(0,713;1,161)	0,446	0,763(0,578;1,007)	0,056
Adipositas	7,505(3,689;15,268)	<0,001	21,858(11,129;42,934)	<0,001	1,655(0,733;3,735)	0,225	1,411(0,917;2,172)	0,117	1,243(0,760;2,033)	0,386
HOMA- Index	1,313(1,156;1,491)	<0,001	1,106(1,026;1,192)	0,008	1,147(0,996;1,321)	0,058	1,038(1,004;1,074)	0,029	1,056(1,021;1,093)	0,002

Ergebnisse sind dargestellt als adjustierte odds ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (95%CI) und p-Wert. Die Modulatoren für die logistische Regression waren AHI, Geschlecht (weiblich), Alter (Dekaden), Adipositas (BMI ≥30 kg/m²) und der HOMA-Index.

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; HOMA: Homeostasis Model Assessment (nüchtern, Langzeitinsulin); *oder antihypertensive Medikation; **oder triglyzeridsenkende Medikation

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die vorliegende Arbeit zeigte, dass in einem Kollektiv aus Patienten mit DM2 das MS und dessen Kriterien Hypertonie und viszerale Adipositas mit zunehmendem Schweregrad einer SBAS signifikant häufiger waren. Des Weiteren stellte sich eine unabhängige und signifikante Assoziation zwischen dem AHI und der Prävalenz eines MS sowie der NCEP-Kriterien Hypertonie, viszerale Adipositas und Hypertriglyzeridämie dar [121].

4.2 Vergleich der Ergebnisse mit vorherigen Studien

4.2.1 Metabolische Parameter

Die vorliegende Arbeit zeigte, dass Typ-2-Diabetiker mit SBAS adipöser waren als Patienten ohne SBAS. Zur Beurteilung wurden hierfür der Taillenumfang, der BMI und die Waist-Hip-Ratio (WHR) herangezogen. Damit werden vorherige Studien bestätigt, die ebenfalls einen größeren Taillenumfang und einen höherem BMI bei Patienten mit SBAS im Vergleich zu Teilnehmern ohne SBAS beschrieben [122, 110, 123, 111, 112]. In den Studienpopulationen von Kono et al. und Lin et al. waren lediglich nicht-adipöse Teilnehmer eingeschlossen, definiert anhand der Grenzwerte eines erhöhten Taillenumfangs nach asiatischem Maßstab und einem BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ [113] beziehungsweise BMI $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ [114]. Aufgrund dieser Selektierung wurde in beiden Studien weder ein Unterschied im Taillenumfang noch im BMI zwischen den Gruppen festgestellt. Auch in der Population von Parish et al. ließ sich kein signifikanter Unterschied im BMI zwischen den Patienten mit und ohne SBAS detektieren, obwohl die Teilnehmer mit einem durchschnittlichen BMI von $32.2 \pm 7.7 \text{ kg/m}^2$ adipös waren [115]. Im Unterschied zur SDB Sub-Studie erfolgte die Rekrutierung der Patienten über Schlafkliniken und auch die Patienten, bei denen keine SBAS nachgewiesen wurde, hatten einen höheren BMI (AHI <5 : $32,4 \pm 8,0 \text{ kg/m}^2$ beziehungsweise AHI <10 : $32,0 \text{ kg/m}^2$ vs. AHI <15 in der SDB Sub-Studie: $30,4 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$). Weitere Parameter

bezüglich einer viszeralen Adipositas wurden von den Autoren nicht aufgeführt, jedoch ist in Hinblick auf gesundheitliche Folgen der Adipositas weniger der BMI, sondern vielmehr der Taillenumfang von Bedeutung [85].

Im Einklang zu vorherigen Studien ließ sich ein höherer systolischer Blutdruck bei Patienten mit SBAS feststellen [122, 110, 123, 111–114]. Als zugrundeliegender Pathomechanismus gilt die Hypoxie-induzierte Stimulation des sympathischen Nervensystems [44, 50, 74]. Bezüglich des diastolischen Blutdrucks, ließ sich in der vorliegenden Arbeit kein Unterschied zwischen den Gruppen detektieren. Dieses Ergebnis entspricht den Untersuchungen von einigen vorherigen Studien [122, 110, 113, 114], andere Studien dagegen wiesen einen Zusammenhang zwischen diastolischem Blutdruck und einer SBAS nach [123, 111, 112]. Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit definierten einige Autoren eine SBAS anhand eines $AHI \geq 5$, weshalb kein direkter Vergleich möglich ist [111, 112]. Weiterhin erhielten 81% der Patienten der SDB Sub-Studie eine antihypertensive Therapie. Coughlin et al., deren Patienten nicht medikamentös behandelt wurden, ermittelten sowohl einen höheren systolischen als auch diastolischen Blutdruck bei Patienten mit SBAS [123]. Weitere Studien wiesen einen Zusammenhang zwischen erhöhten diastolischen Blutdruckwerten sowie einer isolierten diastolischen Hypertonie bei Patienten mit OSA nach [77, 124]. Bei der Betreuung von Patienten mit OSA legten die Autoren daher nahe, insbesondere den diastolischen Blutdruck zu betrachten [77].

Bezüglich der Parameter des Lipidstoffwechsels liegen divergente Ergebnisse vor. In der vorliegenden Analyse ließ sich ein signifikant niedrigeres HDL-Cholesterin bei Patienten mit SBAS feststellen, jedoch zeigte sich kein Unterschied im Triglyzeridspiegel. Einige vorherige Studien wiesen einen Zusammenhang zwischen SBAS und dem Lipidprofil, wie einem reduzierten HDL-Cholesterin oder einem erhöhtem Triglyzeridspiegel nach [122, 123, 111–113, 125–127]. Andere Studien hingegen beobachteten diesbezüglich keinen Zusammenhang [110, 114]. Die Diskrepanz zwischen den Studienergebnissen lässt sich zum einen durch unterschiedliche Definitionen einer SBAS, zum anderen durch Unterschiede in Hinblick auf lipidsenkende Medikamente erklären. In den Analysen von Coughlin et al. und Gruber et al., in denen nur Patienten ohne lipidsenkende Medikamente eingeschlossen waren, ließ sich ein signifikant erhöhter Triglyzeridspiegel bei Teilnehmern mit SBAS feststellen [122, 123]. Eine lipidsenkende Therapie maskiert

möglicherweise den Einfluss einer SBAS auf den Lipidstoffwechsel. Weiterhin wird das Lipidprofil von weiteren Komorbiditäten, insbesondere einer Adipositas beeinflusst [127, 128]. Dennoch stellten einige Analysen einen unabhängigen Zusammenhang zwischen Parametern einer SBAS und einer Dyslipidämie dar [122, 113, 125, 127].

Die Studienteilnehmer der SDB Sub-Studie wurden entsprechend ihres AHI etablierten Schweregraden [21] zugeordnet und im Hinblick auf metabolische Parameter analysiert. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Taillenumfangs, der WHR, des BMI und des systolischen Blutdrucks mit steigendem Schweregrad einer SBAS. Entsprechend war eine signifikante Reduktion des HDL-Cholesterins zu verzeichnen. In der Analyse von Peled et al. wurde ebenfalls ein signifikanter Anstieg des BMI mit steigendem Schweregrad einer SBAS ermittelt [63]. Ergänzend zu den vorherigen Analysen, ergaben sich in der Post-hoc-Analyse der vorliegenden Arbeit signifikante Unterschiede bezüglich der Kriterien Taillenumfang, WHR und BMI zwischen den Schweregraden. Diese Ergebnisse legen somit einen Einfluss der Schwere einer SBAS auf das metabolische Profil der Patienten nahe.

4.2.2 Hypertonie

In der vorliegenden Studie erfüllten DM2-Patienten mit einer SBAS signifikant häufiger das Kriterium der Hypertonie nach NCEP-Kriterien. Die Assoziation zwischen dem AHI und der Prävalenz einer Hypertonie erwies sich in einer logistischen Regression als unabhängig von weiteren Modulatoren [121].

Der enge Zusammenhang zwischen SBAS und einer Hypertonie, welche einen bedeutenden kardiovaskulären Risikofaktor darstellt [129–131], ist bereits etabliert und wurde in großen Kohortenstudien beschrieben [32, 44, 75, 132]. In der Sleep Heart Health Study mit mehr als 6000 Teilnehmern, war das Risiko für eine Hypertonie im Vergleich zu Teilnehmern mit einem AHI $<1,5$ unabhängig von Einflussfaktoren, wie Alter, Geschlecht, BMI und WHR für Teilnehmer mit moderater SBAS (AHI 15-29,9) um 25% und mit schwerer SBAS (AHI ≥ 30) um 37% erhöht [32]. Auch Lavie et al. berichteten von einem unabhängigen Zusammenhang zwischen SBAS und einer Hypertonie und ermittelten zudem, dass jedes Apnoe Ereignis pro Stunde das Risiko für eine Hypertonie um 1% erhöhte [75]. Aus einer prospektiven Analyse der Wisconsin Sleep Cohort Study ging hervor, dass sich das Risiko für die Prävalenz einer Hypertonie, unabhängig von bekannten Modulatoren, nach vier Jahren im Vergleich zu Kontrollen bei Patienten mit einer milden SBAS (AHI 5,0-14,9) verdoppelte und mit einer moderaten SBAS (AHI ≥ 15) nahezu verdreifachte [132]. Inzwischen sind SBAS eine anerkannte Ursache für eine Hypertonie [133].

Auch in Vergleichsarbeiten, die das Kriterium Hypertonie, definiert nach NCEP-Kriterien, untersuchten, wurde eine höhere Prävalenz bei Patienten mit SBAS verzeichnet [111–115]. Weiterhin zeigte sich in der SDB Sub-Studie eine signifikante Assoziation zwischen dem Schweregrad einer SBAS und der Prävalenz einer Hypertonie [121]. Dieser Zusammenhang ist auch in vorherigen Studien beschrieben worden [63, 115], erreichte jedoch bei Peled et al., die eine SBAS im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit in vier Schweregrade unterteilten, keine statistische Signifikanz [63]. In der Studie von Tseng et al. ließ sich zwar ein signifikant höherer systolischer Blutdruck bei Patienten mit SBAS feststellen, welcher allerdings nicht einer Hypertonie entsprach. Deshalb verzeichneten die Autoren keinen signifikanten Unterschied dieses Kriteriums zwischen den Patientenkollektiven [110]. Im Vergleich zu den Patienten der SDB Sub-Studie waren die Teilnehmer bei Tseng et al. jünger und zudem erfolgte die Rekrutierung aus der Allgemeinbevölkerung im Rahmen einer

kostenpflichtigen Gesundheitsvorsorgeuntersuchung. Da sich oftmals gesundheitsbewusste Personen zu solch einer Untersuchung entschließen, ist eine Selektionsbias möglich.

Parish et al. postulierten die Hypertonie als zentrale Komponente des MS bei Patienten mit OSA [115]. Da in der SDB Sub-Studie die Hypertonie, abgesehen von einem DM2, mit einer Prävalenz von 97% das häufigste NCEP-Kriterium bei Teilnehmern mit MS darstellte, unterstützt die vorliegende Analyse diese These.

4.2.3 Viszerale Adipositas

Zwischen einer Adipositas und einer SBAS liegt eine wechselseitige Assoziation vor, da insbesondere eine viszerale Adipositas einen Risikofaktor für eine SBAS darstellt [86, 134] und gleichzeitig die Prävalenz einer SBAS zu einer Gewichtszunahme prädisponiert [68, 69, 88]. In Bezug auf kardiovaskuläre Komplikationen ist hierbei allerdings weniger die Gesamtfettmasse, sondern vielmehr ein erhöhter Taillenumfang als Maß der viszeralen Adipositas von Bedeutung [85, 92]. In der vorliegenden Studie war diese Komponente, definiert nach NCEP-Kriterien, bei Typ-2-Diabetikern mit SBAS sowie mit zunehmendem Schweregrad einer SBAS signifikant häufiger. In einer logistischen Regressionsanalyse stellte sich ein unabhängiger Zusammenhang zwischen dem AHI und einer viszeralen Adipositas dar [121].

Kongruent zu diesen Ergebnissen, wurde der Zusammenhang zwischen SBAS und einer zentralen Adipositas auch in vorherigen Studien nachgewiesen [110–112]. Ebenfalls beschrieben ist die Assoziation zum Schweregrad einer SBAS [63, 112], jedoch zogen Peled et al. bei fehlenden Werten des Taillenumfanges den BMI heran [63], welcher das kardiovaskuläre Risiko der viszeralen Fettansammlung nicht adäquat widerspiegelt [85].

Pathophysiologisch bedeutsam sind die Hypoxie und die Schlafragmentierung, welche eine Stressreaktion generieren, die in einer erhöhten Sekretion kataboler Hormone resultiert [14, 17, 89, 90]. Die viszerale Fettansammlung wiederum führt zur Reduktion der thorakalen Compliance und prädisponiert zum pharyngalen Kollaps [86]. Die konsekutiven Arousals stören den Schlaf der Patienten, führen dadurch zu einer gesteigerten Tagesmüdigkeit, die eine verminderte körperliche Aktivität bedingt,

und fördern somit eine Adipositas [37, 69]. Es entsteht somit ein Kreislauf aus Gewichtszunahme und zunehmenden Apnoeereignissen.

Diesen engen Zusammenhang zwischen Gewichtsveränderung und SBAS verdeutlichten Peppard et al. in einer longitudinalen Studie [88]. Es zeigte sich, dass Teilnehmer, die innerhalb von vier Jahren 10% ihres Ausgangsgewichtes zugenommen hatten, ein sechsfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer moderaten bis schweren SBAS, definiert als AHI ≥ 15 , aufwiesen [88]. Zugleich war eine Gewichtsabnahme von 10% mit einer Reduktion des AHI um 26% assoziiert [88]. Aus einer weiteren Studie ging jedoch hervor, dass Patienten mit SBAS im Rahmen eines ein-jährigen Lebensstilinterventionsprogrammes, bestehend aus gesunder Ernährung und körperlicher Aktivität, eine geringere Gewichtsabnahme erreichten als Teilnehmer ohne SBAS [135]. Diese Ergebnisse verdeutlichen den komplexen Zusammenhang zwischen beiden Faktoren und heben die Bedeutung pathophysiologischer Veränderungen infolge SBAS hervor.

4.2.4 Dyslipidämie

Bezüglich des Zusammenhanges zwischen einer SBAS und einer Dyslipidämie liegen widersprüchliche Studienergebnisse vor. Die vorliegende Analyse zeigte in einem Kollektiv aus Patienten mit DM2 keine signifikanten Assoziationen zwischen der Prävalenz einer SBAS und den NCEP-Kriterien Hypertriglyzeridämie und reduziertes HDL-Cholesterin [121].

Die Resultate einiger vorheriger Studien, deren Populationen nicht ausschließlich aus DM2-Patienten bestanden, sind mit denen der vorliegenden Analyse vereinbar [63, 110, 115]. Andere Studien hingegen berichteten von einer höheren Prävalenz einer Dyslipidämie bei Patienten mit SBAS [111–114]. In einer weiteren Studie ließ sich zwar eine Assoziation zwischen SBAS und einer Dyslipidämie nachweisen, die jedoch nach Adjustierung für eine Adipositas kein signifikantes Niveau mehr erreichte und damit die Adipositas als Einflussvariable hervor hob [136]. In einigen Vergleichsarbeiten, in denen eine Adipositas als Ausschlusskriterium galt, wurde eine signifikante Assoziation zwischen einer Dyslipidämie und einer SBAS beschrieben [113, 114].

In der vorliegenden Arbeit stellte sich in einer logistischen Regressionsanalyse, in der für die Einflussfaktoren Adipositas und den HOMA-Index adjustiert wurde, eine unabhängige Assoziation zwischen einer Hypertriglyzeridämie und dem AHI dar [121], womit ein Einfluss einer SBAS auf den Lipidstoffwechsel möglich erscheint.

Ein Punkt, der die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse einschränkt, ist die unterschiedliche Definition einer SBAS anhand des AHI (AHI ≥ 5 vs. AHI ≥ 15). Zudem ist es wahrscheinlich, dass sich die Studienkollektive hinsichtlich Komorbiditäten, Medikation und Lebensstil unterscheiden.

4.2.5 Pathologische Glukosetoleranz

Die Patienten der SDB Sub-Studie wiesen einen DM2 auf und wurden überwiegend medikamentös therapiert. Aus diesem Grund ließ sich keine Assoziation zwischen einer SBAS und Markern des Glukosestoffwechsels, wie dem HOMA-Index und dem HbA1c, feststellen. Auch eine Analyse bezüglich des NCEP-Kriteriums erhöhte Nüchternglukose war daher obsolet.

Da die viszerale Adipositas sowohl mit einer OSA als auch mit einer Insulinresistenz assoziiert ist, ist der isolierte Einfluss einer SBAS auf den Glukosemetabolismus erschwert beurteilbar und wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige Vergleichsarbeiten beschrieben einen Zusammenhang zwischen einer SBAS und einer Hyperglykämie nach NCEP [63, 110–112, 114]. Peled et al., die in ihrer Studie Patienten mit einem DM2 ausschlossen, wiesen eine schweregradabhängige Assoziation zwischen der Prävalenz einer erhöhten Nüchternglukose und einer SBAS nach [63]. Andere Analysen widerlegten einen Zusammenhang [113, 115]. Einige Studien jedoch, die einen signifikanten Unterschied in der Prävalenz einer Hyperglykämie feststellten, detektierten gleichzeitig einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer SBAS und einer Adipositas, weshalb ein Einfluss nicht ausgeschlossen werden kann [63, 110–112]. Kono et al. hingegen ermittelten einen signifikanten Anstieg der Prävalenz einer Hyperglykämie in einem Kollektiv aus Studienteilnehmern, die nicht adipös waren und zudem für Alter, BMI und viszerale Fettakkumulation gematcht waren [114]. Dieses Studiendesign legt somit einen Einfluss einer SBAS auf den Glukosestoffwechsel nahe. Lin et al. hingegen, die ebenfalls adipöse Teilnehmer aus ihrer Studie ausschlossen, beobachteten keinen Zusammenhang zwischen einer SBAS und einer Hyperglykämie [113].

Obwohl einige Autoren den Zusammenhang zwischen einer Insulinresistenz und einer SBAS vornehmlich der Adipositas zuschrieben [136, 137], ging aus Querschnittsanalysen hervor, dass SBAS, unabhängig von einer Adipositas, mit einer pathologischen Glukosetoleranz sowie einer erhöhten Insulinresistenz assoziiert waren [95, 96]. Im Rahmen der Sleep Heart Health Study wurde an einem Kollektiv aus 2656 Studienteilnehmern der Einfluss einer SBAS auf eine Glukosetoleranz und eine Insulinresistenz, gemessen am HOMA-Index, untersucht. Dabei erhöhte die Prävalenz einer mindestens moderaten SBAS ($RDI \geq 15$), unabhängig von Alter,

Geschlecht, BMI und Taillenumfang, das Risiko für eine Glukoseintoleranz, basierend auf Werten der Nüchternglukose, um 46% [95]. Auch der HOMA-Index war bei Teilnehmern mit mindestens moderater SBAS erhöht [95]. Eine weitere Querschnittsanalyse ermittelte, dass ein Abfall der Sauerstoffsättigung um 4%, das Risiko für eine Verschlechterung der Glukosetoleranz nahezu verdoppelte und betonte damit den Einfluss einer Hypoxämie [96]. Weitere Studien beschrieben eine Assoziation zwischen Parametern einer SBAS und dem Glukosemetabolismus, wie einer Hyperinsulinämie, einer Hyperglykämie und steigendem HOMA-Index als Zeichen der Insulinresistenz [63, 96, 123, 138, 113]. Als wesentlicher Pathomechanismus gilt die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und der HPA-Achse mit einer vermehrten Ausschüttung von Cortisol [14, 55, 89, 95].

Eine Insulinresistenz bahnt den Weg zur Manifestation eines DM2 [15]. Der Einfluss einer SBAS in diesem Zusammenhang wird diskutiert. In der vorliegenden Studie ließ sich feststellen, dass Teilnehmer mit einer SBAS signifikant länger an einem DM2 erkrankt waren [121], womit ein Einfluss einer SBAS auf die Glukosehomöostase möglich erscheint. Aus der Wisconsin Sleep Cohort Study ging hervor, dass sich das Risiko für einen DM2 bei Patienten mit einer zumindest moderaten SBAS ($AHI \geq 15$) im Vergleich zu Patienten mit einem $AHI < 5$ unabhängig von Alter, Geschlecht und Taillenumfang mehr als verdoppelte [97]. Auch das Risiko, innerhalb von vier Jahren einen DM2 zu entwickeln, war für Patienten mit mindestens moderater SBAS erhöht, erwies sich nach Adjustierung allerdings nicht als signifikant [97]. Lindberg et al. ermittelten in einer prospektiven Analyse über mehr als 11 Jahre, dass eine SBAS mit der Entwicklung einer Insulinresistenz assoziiert war [139]. Darüber hinaus stieg auch das Risiko für einen DM2, so ging ein $ODI > 5$, unabhängig von Modulatoren, mit einem vierfach erhöhten Risiko für die Entwicklung eines DM2 einher [139]. Es stellte sich ebenfalls eine Assoziation mit dem AHI dar, diese erreichte nach Adjustierung jedoch kein signifikantes Niveau [139]. Dieses Ergebnis hebt somit die Bedeutung der intermittierenden Hypoxie auf die Glukosehomöostase hervor [139].

Zusammenfassend lässt sich aus der aktuellen Studienlage ein möglicher Zusammenhang zwischen SBAS und Veränderungen der Glukosehomöostase und einer Insulinresistenz ableiten. Dennoch unterliegt die Generierung einer Insulinresistenz dem Einfluss vieler Faktoren, insbesondere der Adipositas, welche eng mit einer SBAS assoziiert ist.

4.2.6 Das metabolische Syndrom

In der SDB Sub-Studie erfüllten 80% der Typ-2-Diabetiker mit SBAS die Kriterien eines MS. Diese Prävalenz war im Vergleich zu Patienten ohne SBAS sowie mit zunehmendem Schweregrad einer SBAS signifikant erhöht [121], womit vorherige Studienergebnisse bestätigt werden können [63, 107, 122, 110, 123, 111, 112, 115, 138].

Die vorliegende Analyse ergänzt vorherige Studienergebnisse in folgenden Aspekten [121]: Zum einen ist die vorliegende Arbeit bisher die erste, die diesen Zusammenhang in einem Kollektiv aus Patienten mit DM2 darstellte (Tabelle 9.). Zwar wiesen auch Patienten vorheriger Studien eine pathologische Glukosetoleranz oder einen DM2 auf, jedoch war die Prävalenz mit 5-33% [63, 107, 110–115] vergleichsweise gering. Bei Peled et al. galt ein bekannter DM2 als Ausschlusskriterium [63]. Zum anderen definierten einige vorherige Studien eine SBAS anhand eines AHI ≥ 5 oder ≥ 10 [63, 107, 110–115, 138]. Die Patienten der SDB Sub-Studie jedoch wiesen keine exzessive Tagesmüdigkeit, gemessen an niedrigen ESS auf (Tabelle 4.). Eine klinisch relevante SBAS wurde daher als AHI ≥ 15 definiert [21].

Eingeschränkt wird die Vergleichbarkeit mit vorherigen Arbeiten aufgrund unterschiedlicher Definitionen des MS oder dessen Kriterien. Studien an asiatischen Populationen verwendeten einen der Bevölkerungsgruppe angepassten Grenzwert für die viszerale Adipositas. Diese definiert sich demnach als ein Taillenumfang >90 cm für Männer beziehungsweise >80 cm für Frauen [110–113]. Anstatt der NCEP-Kriterien zogen Gruber et al. die Kriterien der International Diabetes Federation zur Definition eines MS heran [122].

Die Adipositas ist sowohl Einflussfaktor einer Insulinresistenz [15, 91], welche als zugrundeliegender Pathomechanismus des MS gilt [1], als auch gemeinsamer Risikofaktor für ein MS und eine SBAS [115]. So ist bei Patienten mit MS eine hohe

Prävalenz einer begleitenden OSA nachgewiesen worden [140]. Lam et al. ermittelten ein MS als unabhängigen Einflussfaktor für eine OSA [111]. Dieser Zusammenhang zwischen SBAS und metabolischen Faktoren wird von einigen Autoren auf die Adipositas zurückgeführt [136, 137]. Vgontzas et al. schrieben dem metabolisch aktiven viszeralen Fettgewebe, insbesondere der damit einhergehenden Insulinresistenz und der Inflammation, eine wesentliche Bedeutung für die Pathogenese einer SBAS zu [134]. Diese selbst wiederum führt zu einer Aggravierung der metabolischen Situation durch einen stressbedingten Anstieg kataboler Hormone [134].

Obwohl sich auch in der vorliegenden Analyse ein signifikanter Einfluss der Adipositas auf die Präsenz eines MS zeigte, stellte sich nach Adjustierung dennoch eine unabhängige Assoziation zwischen dem AHI und dem MS in einem Kollektiv aus Patienten mit DM2 dar [121]. Somit werden die Ergebnisse vorheriger Studien unterstützt, die ebenfalls einen unabhängigen Zusammenhang zwischen einer SBAS und einem MS beschrieben [122, 123, 138]. Kono et al. und Lin et al., die in ihre Studienpopulationen ausschließlich nicht-adipöse Teilnehmer einschlossen, wiesen nach, dass Patienten mit OSA signifikant häufiger zwei der übrigen NCEP-Kriterien erfüllten [113, 114]. Diese Resultate führen zu der Überlegung, dass die Assoziation zwischen SBAS und MS nicht ausschließlich auf dem gemeinsamen Risikofaktor Adipositas beruht. Auch Gruber et al. beschrieben eine unabhängige Assoziation zwischen einer OSA und dem MS, wobei die führenden Faktoren erhöhte Glukose- und Triglyzeridspiegel waren [122]. Es stellte sich keine signifikante Assoziation zu einer Insulinresistenz dar, weshalb die Autoren auf ein komplexes Zusammenspiel mehrerer Faktoren, unter anderem einer Hypoxie, schlossen, die für die Pathogenese eines MS und das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit OSA relevant sind [122]. Kim et al. ermittelten in einer prospektiven Kohortenstudie, dass das simultane Vorliegen einer OSA und einer Inflammation unabhängig von einer Adipositas das Risiko für die Entwicklung eines MS im Vergleich zu Patienten ohne OSA und ohne Inflammation verdoppelte [141]. Somit schrieben die Autoren insbesondere der inflammatorischen Reaktion im Rahmen einer OSA eine mögliche Bedeutung für die metabolische Dysfunktion zu [141].

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine signifikant erhöhte Anzahl an NCEP-Kriterien mit zunehmendem Schweregrad einer SBAS [121]. Dies entspricht den Ergebnissen von Peled et al., die zudem den BMI und den AHI als signifikante Prädiktoren des metabolischen Scores ermittelten [63]. Diese Beobachtungen sind insbesondere zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos von Bedeutung. So betonten Ho et al., dass dafür eine reine Evaluation auf das Vorliegen eines MS nicht ausreicht, sondern zudem die Anzahl der Komponenten relevant ist [142]. So stieg das Risiko der kardiovaskulären Mortalität um 83% mit der Präsenz einer Komponente bis zu einem fünffachen Risiko an, wenn alle Komponenten des MS vorlagen [142]. Für die Gesamtmortalität zeigte sich ebenfalls ein steigender Trend, wobei sich abzeichnete, dass die Komponenten des MS stärkere Prädiktoren der kardiovaskulären Mortalität als der Gesamtmortalität waren [142].

4.2.7 Tagesmüdigkeit und metabolisches Syndrom

Die Patienten der SDB Substudie wiesen nach ESS keine subjektive Tagesmüdigkeit auf, weshalb weitere Analysen diesbezüglich obsolet waren. Andere Studien jedoch ermittelten einen Zusammenhang zwischen subjektiver Tagesmüdigkeit und dem metabolischen Syndrom. Huang et al. beschrieben, dass in einem Kollektiv aus Patienten mit schwerer OSA (AHI ≥ 30) ein MS signifikant häufiger war, wenn die Patienten an einer ausgeprägten Tagesmüdigkeit, gemessen an einem ESS ≥ 10 , litten [143]. Auch nach Adjustierung für potenzielle Störfaktoren, war der ESS in einer linearen Regression signifikant mit der Anzahl an NCEP Kriterien assoziiert. Die Autoren postulierten somit die Tagesmüdigkeit als einen möglichen Marker, um das Risiko für ein MS bei Patienten mit schwerer OSA zu detektieren [143]. Barcelo et al. unterstützen diese These, indem die Autoren einen unabhängigen Zusammenhang zwischen einer exzessiven Tagesmüdigkeit und einer Insulinresistenz bei OSA Patienten beschrieben [144]. Andere Studien hingegen wiesen keine Assoziation zwischen einer exzessiver Tagesmüdigkeit und metabolischen Parametern nach [107]. Bonsignore et al. führten die Diskrepanz der Studienergebnisse auf Differenzen insbesondere im Hinblick auf Komorbiditäten in den Studienpopulationen zurück [107]. Darüber hinaus beruhen die Angaben bezüglich einer Tagesmüdigkeit mittels ESS auf einer subjektiven Wahrnehmung, die interindividuell verschieden ist und von zahlreichen Faktoren beeinflusst werden kann. Insgesamt lässt sich aus der bisherigen Studienlage keine sichere Assoziation zwischen einer vermehrten Tagesmüdigkeit und metabolischen Parametern ableiten.

4.2.8 Schlafbezogene Atmungsstörungen als Komponente des metabolischen Syndroms?

Das MS, auch „Syndrom X“ genannt, beschreibt ein Cluster kardiovaskulärer Risikofaktoren. Wie dargestellt, besteht eine enge Assoziation zwischen SBAS und den einzelnen Komponenten des MS sowie zum MS insgesamt. Aufgrund dessen existiert das Modell eines „Syndrom Z“, welches die SBAS als zusätzliche Komponente zur Definition eines MS aufnimmt [70, 145, 146]. Das Ziel ist es, auf den Zusammenhang zwischen einer OSA und modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren aufmerksam zu machen [145].

Aus einer Analyse im Rahmen der Wisconsin Sleep Cohort Study ging hervor, dass das Risiko für ein MS bei Vorliegen einer mindestens moderaten SBAS (AHI ≥ 15) unabhängig von Alter, Geschlecht, BMI und autonomen sowie neuroendokrinen Parametern um mehr als das doppelte erhöht war [138]. Die Autoren folgerten daraus, dass metabolische Veränderungen einen Pathomechanismus zur Generierung kardiovaskulärer Effekte im Rahmen von SBAS darstellten könnten. Zudem unterstützten sie mit ihren Resultaten das Konzept eines „Syndrom Z“ [138]. Eine weitere Studie ermittelte eine hohe Prävalenz des Syndrom Z, jedoch in einer kleinen Studienpopulation aus 24 Teilnehmern mit MS [147].

In der Population der SDB Sub-Studie zeigte sich unabhängig von bekannten Modulatoren eine Assoziation zwischen dem AHI und dem MS sowie zwischen dem AHI und den Komponenten viszerale Adipositas, Hypertonie und Hypertriglyzeridämie. Dennoch ist, aufgrund des hohen Cut-off-Werts für die Definition einer SBAS, die Prävalenz einer SBAS bei Patienten mit MS eher gering (36%) im Vergleich zur Prävalenz der Kriterien Hypertonie (97%), viszerale Adipositas (80%) und Hypertriglyzeridämie (61%). Daher bietet die vorliegende Analyse keine hinreichende Evidenz, um eine SBAS als eigenständige Komponente des MS deklarieren zu können [121].

Dennoch legen die in der Literatur beschriebenen positiven Effekte einer CPAP-Therapie auf die Komponenten des MS eine Schlüsselrolle der SBAS in Bezug auf eine metabolische Dysfunktion nahe: Studien haben belegt, dass eine CPAP-Therapie den systolischen und diastolischen Blutdruck sowohl tagsüber als auch in der Nacht signifikant reduzierte [43, 148–150]. Dieser Effekt hing in erheblichem Maße von der

adäquaten Therapieeinstellung sowie der Compliance der Patienten ab [43, 148, 150]. Darüber hinaus war häufig ein größerer Therapieeffekt bei einer schwereren OSA zu verzeichnen [150]. Mögliche Mechanismen, die zu einer Reduktion des Blutdrucks führen, sind die Senkung des Sympathikotonus [151], eine verbesserte Sensitivität des Barorezeptors [148] und eine Erhöhung des zirkulierenden NO [82]. In Kollektiven aus Patienten mit einem DM2 ließ sich ein positiver Effekt einer CPAP-Therapie auf den Glukosemetabolismus, gemessen an einer Reduktion des HbA1c, nachweisen [100, 152]. Auch eine verbesserte Insulinsensitivität wurde im Zusammenhang mit einer CPAP-Therapie beschrieben [153]. Dennoch liegen widersprüchliche Studienergebnisse vor, weshalb der Einfluss einer CPAP-Therapie auf den Glukosestoffwechsel weiterhin diskutiert wird [33, 105, 154]. Zudem mehren sich die Hinweise einer Verbesserung des Lipidprofils unter CPAP-Therapie [155–157], wobei unterschiedliche Angaben in der Literatur zu verzeichnen sind [148]. Bezüglich einer Wirkung der CPAP-Therapie auf das MS, liegen wenige Studienergebnisse vor. Zwar verzeichneten Oktay et al. in einer Population aus Patienten mit OSA und MS, nach einjähriger CPAP-Therapie einen Rückgang der Häufigkeit eines MS um 45%, doch ist aufgrund einer kleinen Studienpopulation die Aussagekraft eingeschränkt [158]. Eine weitere Studie beobachtete positive Effekte auf den Blutdruck und eine Reduktion des oxidativen Stresses bei Patienten mit MS und Symptomen einer OSA nach Anwendung einer CPAP-Therapie für eine Nacht [159]. Insgesamt legten andere Studien nahe, dass eine alleinige CPAP-Therapie zur Verbesserung des metabolischen Profils nicht ausreicht [160, 161]. Aufgrund der fehlenden Wirkung einer CPAP-Therapie auf die viszerale Adipositas favorisierten die Autoren eine kombinierte Therapie aus Lebensstilintervention und Beatmungstherapie zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos [160, 161].

Tabelle 9. Vorherige Studien zur Assoziation zwischen schlafbezogener Atmungsstörung und metabolischem Syndrom, modifiziert nach [121]

	Studienteilnehmer	Patienten mit pathologischer Glucosetoleranz	Definition und Feststellung einer SBAS	Hauptergebnisse
Neumann et al. (2019) [121]	<ul style="list-style-type: none"> • 679 Patienten, davon 228 (34%) mit SBAS • 61% männlich 	<ul style="list-style-type: none"> • 100% mit DM2 	<ul style="list-style-type: none"> • SBAS: AHI\geq15 • ApneaLink 	<ul style="list-style-type: none"> • Das MS sowie dessen Kriterien Hypertonie und viszerale Adipositas waren mit steigendem Schweregrad einer SBAS signifikant häufiger • Der AHI war signifikant und unabhängig von bekannten Modulatoren mit dem MS, einer viszeralen Adipositas, einer Hypertonie sowie einer Hypertriglyzeridämie assoziiert.
Tseng et al. (2017) [110]	<ul style="list-style-type: none"> • 40 Patienten mit OSA, 80 Kontrollen • 83% männlich • Definition der viszeralen Adipositas nach asiatischen Maßstäben 	<ul style="list-style-type: none"> • 33% mit erhöhter Nüchtern glukose 	<ul style="list-style-type: none"> • SBAS: CPC-AHI$>$5 und PSG • Kontrollen: CPC-AHI$<$1 	<ul style="list-style-type: none"> • SBAS waren assoziiert mit einer höheren Prävalenz eines MS sowie den Komponenten Hyperglykämie und viszerale Adipositas • Taillenumfang als determinierender Faktor für eine SBAS
Bonsignore et al. (2012) [107]	<ul style="list-style-type: none"> • 529 OSA Patienten • 80% männlich 	<ul style="list-style-type: none"> • 17% mit DM2 	<ul style="list-style-type: none"> • SBAS: AHI\geq10 • PSG 	<ul style="list-style-type: none"> • Die Prävalenz eines MS stieg mit dem Schweregrad einer SBAS • Die Anzahl der NCEP-Kriterien stieg mit dem HOMA-Index
Lin et al. (2012) [113]	<ul style="list-style-type: none"> • 154 Patienten, davon 113 (73%) mit OSA • 82% männlich • Adipositas als Ausschlusskriterium • Definition einer Adipositas nach asiatischen Maßstäben 	<ul style="list-style-type: none"> • 18% mit erhöhter Nüchtern glukose 	<ul style="list-style-type: none"> • SBAS: AHI\geq5 • PSG 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit OSA hatten einen signifikant höheren systolischen Blutdruck und Triglyzeridspiegel • Patienten mit OSA wiesen häufiger eine Hypertonie, eine Dyslipidämie sowie zumindest zwei der NCEP-Kriterien auf • Unabhängige Assoziation zwischen dem AHI und einem

				erhöhtem Triglyzeridspiegel sowie einer Insulinresistenz (gemessen am HOMA-Index)
Nieto et al. (2009) [138]	<ul style="list-style-type: none"> • 546 Patienten, davon 253 (46%) mit SBAS • 56% männlich 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht angegeben 	<ul style="list-style-type: none"> • SBAS: AHI\geq5 • PSG 	<ul style="list-style-type: none"> • Eine logistische Regressionsanalyse zeigte eine Assoziation zwischen SBAS und MS, unabhängig von Alter, Geschlecht, BMI sowie autonomen und neuroendokrinen Parametern
Kono et al. (2007) [114]	<ul style="list-style-type: none"> • 42 Patienten mit OSA, 51 Kontrollen • Patienten sind gematcht für Alter, BMI und viszerale Fettansammlung; • 100% männlich • Adipositas als Ausschlusskriterium • Definition Adipositas nach asiatischen Maßstäben 	<ul style="list-style-type: none"> • 5% mit DM2 	<ul style="list-style-type: none"> • SBAS: AHI\geq5 • PSG 	<ul style="list-style-type: none"> • Die Prävalenz einer Hyperglykämie, einer Dyslipidämie und einer Hypertonie war bei den Teilnehmern mit OSA signifikant erhöht • Patienten mit OSA wiesen signifikant häufiger zumindest zwei der Kriterien Hypertonie, Hyperglykämie oder Dyslipidämie auf, unabhängig von viszeraler Adipositas
Parish et al. (2007) [115]	<ul style="list-style-type: none"> • 228 Patienten, davon 146 (64%) mit OSA • 59% männlich 	<ul style="list-style-type: none"> • 30% mit erhöhter Nüchtern glukose 	<ul style="list-style-type: none"> • SBAS: AHI \geq 5 und \geq 10 • PSG 	<ul style="list-style-type: none"> • Die Prävalenz einer Hypertonie (für AHI\geq5 und \geq10) und eines MS (signifikant nur für AHI\geq10) waren signifikant häufiger bei Teilnehmern mit OSA • Keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit einer Hyperglykämie und einer Dyslipidämie • Die Prävalenz eines MS stieg signifikant mit höherem Schweregrad der OSA

Peled et al. (2007) [63]	<ul style="list-style-type: none"> • 98 Patienten, davon 89 (91%) mit OSA • 100% männlich 	<ul style="list-style-type: none"> • DM2 als Ausschlusskriterium • 27% mit erhöhter Nüchtern glukose 	<ul style="list-style-type: none"> • SBAS: AHI\geq5 • PSG 	<ul style="list-style-type: none"> • Die Prävalenz eines MS sowie die Anzahl der Kriterien stiegen mit dem Schweregrad der OSA • AHI korrelierte mit einer Insulinresistenz (gemessen am HOMA-Index)
Gruber et al. (2006) [122]	<ul style="list-style-type: none"> • 79 Patienten, davon 38 (48%) mit OSA • Definition des MS nach IDF 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht angegeben 	minimal patient contact sleep diagnosis system (VISI-3, Stowood Scientific Instruments Ltd (SSI), Oxford);	<ul style="list-style-type: none"> • Die Prävalenz eines MS war bei OSA Teilnehmern signifikant erhöht und beruhte auf erhöhten Serumspiegeln von Nüchtern glukose und Triglyzeriden • Eine logistische Regressionsanalyse zeigte einen unabhängigen Zusammenhang zwischen OSA und MS • Keine signifikante Assoziation zwischen OSA und einer Insulinresistenz (gemessen am HOMA-Index)
Lam et al. (2006) [111]	<ul style="list-style-type: none"> • 255 Patienten, davon 95 (37%) mit OSA • 59% männlich • Definition der viszeralen Adipositas nach asiatischen Maßstäben 	<ul style="list-style-type: none"> • 7% mit DM2 	<ul style="list-style-type: none"> • SBAS: AHI\geq5 • PSG 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit OSA hatten ein erhöhtes Risiko für ein MS • OSA war unabhängig assoziiert mit dem MS und einigen Komponenten • Die Prävalenz eines MS stieg mit höherem OSA-Schweregrad • MS, Geschlecht, Alter und BMI waren unabhängige determinierende Faktoren für eine OSA
Sasabane et al. (2006) [112]	<ul style="list-style-type: none"> • 819 Patienten mit OSA, 89 Kontrollen • 86% männlich 	<ul style="list-style-type: none"> • 22% mit erhöhter Nüchtern glukose 	<ul style="list-style-type: none"> • SBAS: AHI\geq5 • PSG 	<ul style="list-style-type: none"> • MS war häufiger bei Patienten mit OSA • Das Risiko für ein MS war assoziiert mit dem Schweregrad einer OSA

	<ul style="list-style-type: none"> • Kriterien für MS modifiziert für japanische Population 			<ul style="list-style-type: none"> • Hypertonie, Dyslipidämie und Adipositas waren häufiger bei Patienten mit OSA
Coughlin et al (2004) [123]	<ul style="list-style-type: none"> • 61 Patienten mit OSA, 43 Kontrollen • 100% männlich 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht angegeben 	<ul style="list-style-type: none"> • SBAS: AHI >15 • PSG 	<ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmer mit OSA wiesen einen größeren Taillenumfang, einen höheren systolischen und diastolischen Blutdruck, eine höhere Insulinresistenz (gemessen am HOMA-Index), ein niedrigeres HDL und eine höhere Prävalenz eines MS auf • Das Risiko für ein MS war für Patienten mit OSA signifikant erhöht

Darstellung vorhergehender Vergleichsarbeiten, die einen Zusammenhang zwischen SBAS und einem MS untersuchten. AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; PSG: Polysomnographie; OSA: obstruktive Schlafapnoe; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; MS: metabolisches Syndrom; HOMA: Homeostasis Model Assessment ; CPC: cardiopulmonary coupling; IDF: International Diabetes Federation; BMI: Body-Mass-Index

4.3 Stärken und Limitationen der Arbeit

Zu den Stärken der vorliegenden Studie gehört, dass die Studienteilnehmer primär aufgrund eines DM2 für die DIACORE-Studie rekrutiert wurden und im Rahmen der SDB Sub-Studie unabhängig von Symptomen auf das Vorliegen einer SBAS untersucht wurden.

Weitere Aspekte sind die große Studienpopulation sowie die Anwendung standardisierter Protokolle. Somit ist die Vergleichbarkeit der erhobenen Messwerte sichergestellt.

Als Limitation muss aufgeführt werden, dass das Monitoring auf SBAS nicht stationär mit einer Polysomnographie, sondern mit dem portablen ApneaLink Monitor im häuslichen Umfeld durchgeführt wurde. Zwar ist ApneaLink von Studien zur Erfassung SBAS validiert [23–25], dennoch war aufgrund des fehlenden Brustgurtes eine Unterscheidung zwischen obstruktiver und zentraler Schlafapnoe nicht möglich.

Ein weiterer Punkt ist, dass das Monitoring auf SBAS nur am Studienzentrum in Regensburg möglich war. Somit ist ein Zentrumseffekt nicht ausgeschlossen.

Zudem haben alle Patienten der SDB Sub-Studie einen DM2. Daher ist ein Einfluss auf die übrigen Kriterien des MS denkbar. Um diese Wirkung zu reduzieren, wurde in der logistischen Regressionsanalyse für eine Adipositas und den HOMA-Index als Maß der Insulinresistenz adjustiert. Dennoch können die Ergebnisse nicht auf Patienten mit abgeschwächter Form einer Glukoseintoleranz (Nüchternglukose <126 mg/dl) übertragen werden.

Des Weiteren beruhen unsere Ergebnisse auf den Daten einer Querschnittsanalyse, weshalb nur eine Assoziation, aber keine Kausalität zwischen SBAS und MS beschrieben werden kann.

4.4 Klinische Relevanz

Die Adipositas stellt weltweit ein wachsendes Problem dar [2] und ist ein bedeutender Risikofaktor für eine SBAS [37, 86], deren Prävalenz in den letzten Jahren deutlich gestiegen ist [162]. Ebenso nimmt die Häufigkeit eines DM2 global zu [102].

Die vorliegende Arbeit wies als erste einen Zusammenhang zwischen MS und SBAS in einem Kollektiv aus DM2 Patienten nach. Die Ergebnisse stehen daher im Einklang mit der Empfehlung der International Diabetes Federation, Patienten mit DM2 frühzeitig einer schlafmedizinischen Diagnostik zuzuweisen [103, 163]. Gleichzeitig gilt es auch, Patienten mit einer SBAS auf einen DM2 hin zu untersuchen [103, 163].

Darüber hinaus legen die Resultate der vorliegenden Studie nahe, DM2-Patienten mit SBAS in Hinblick auf die Kriterien des MS zu evaluieren. Dies ist vor allem bezüglich kardiovaskulärer Komplikationen relevant, da beschrieben wurde, dass das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko mit jeder zusätzlichen Komponente eines MS steigt [142]. Insbesondere die Koinzidenz von SBAS und MS ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen assoziiert [108, 109, 164].

Da bisher in randomisiert kontrollierten Studien kein hinreichender Effekt einer CPAP-Therapie bei Patienten mit DM2 nachgewiesen werden konnte [154], sind in Zukunft weitere interventionelle Langzeitstudien an großen Populationen nötig.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Das Metabolische Syndrom (MS) und schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) sind häufig prävalent bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (DM2). Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob eine unabhängige Assoziation zwischen einer SBAS und dem MS sowie dessen Komponenten in einem Kollektiv aus Patienten mit DM2 vorliegt.

Methoden: 679 Teilnehmer der DIACORE-SDB Sub-Studie, einer Kohortenstudie aus Patienten mit DM2, wurden auf das Vorliegen eines MS untersucht. Nach den Kriterien des National Cholesterol Education Program (NCEP) lag ein MS vor, wenn mindestens drei der folgenden fünf Kriterien erfüllt waren: Taillenumfang >102 cm (Männer) / >88 cm (Frauen), Nüchterntriglyzeride >150 mg/dl, High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin <40 mg/dl (Männer) / <50 mg/dl (Frauen), Blutdruck \geq 130/85 mmHg oder Therapie und eine Nüchtern glukose \geq 110 mg/dl. Der Apnea-Hypopnea-Index (AHI) wurde mithilfe des 2-Kanalmonitors ApneaLink gemessen. Die Patienten wurden anhand des AHI verschiedenen Schweregraden einer SBAS zugewiesen (AHI<15: keine/milde SBAS; AHI 15-29: moderate SBAS; AHI \geq 30: schwere SBAS).

Ergebnisse: 228 (34%) der 679 Patienten (mittleres Alter 66 Jahre, mittlerer Body-Mass-Index [BMI] 31.2 kg/m², mittlerer AHI 14/h) wiesen eine SBAS auf. Die Häufigkeit eines MS stieg mit zunehmenden Schweregrad einer SBAS signifikant an (keine/milde SBAS vs. moderate SBAS vs. schwere SBAS: 72% vs. 79% vs. 85 %, p=0.038). In einer logistischen Regressionsanalyse zeigte sich nach Adjustierung für Geschlecht, Alter, Adipositas (BMI \geq 30kg/m²) und den HOMA-Index eine signifikante Assoziation zwischen dem AHI und der Präsenz eines MS (OR[95%CI]=1.039[1.011; 1.069]; p=0.007). Zudem stellte sich eine signifikante und unabhängige Assoziation zwischen dem AHI und den NCEP-Kriterien viszerale Adipositas (OR[95%CI]=1,031[1,006; 1,056]; p=0,014), Hypertonie (OR[95% CI]=1,049[1,000; 1,100]; p=0,048) und Hypertriglyzeridämie (OR[95% CI]=1,018[1,002; 1,035]; p=0,029) dar.

Fazit: In einem Kollektiv aus Patienten mit DM2 war eine SBAS signifikant und unabhängig von bekannten Modulatoren mit einem MS assoziiert. [121]

6 Literaturverzeichnis

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet* 2005; 365(9468):1415–28.
2. Formiguera X, Cantón A. Obesity: Epidemiology and clinical aspects. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2004; 18(6):1125–46.
3. Moebus S, Hanisch JU, Neuhäuser M, Aidelsburger P, Wasem J, Jöckel KH. Assessing the prevalence of the Metabolic Syndrome according to NCEP ATP III in Germany: feasibility and quality aspects of a two step approach in 1550 randomly selected primary health care practices. *GMS Ger Med Sci.* 2006; 4:Doc07.
4. Moebus S, Hanisch J, Bramlage P, Lösch C, Hauner H, Wasem J et al. Regional differences in the prevalence of the metabolic syndrome in primary care practices in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(12):207–13.
5. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3):356–9.
6. Cho LW. Metabolic syndrome. *Singapore Med J* 2011; 52(11):779–85.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19):2486–97.
8. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20(2):12.
9. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet. Med.* 1998; 15(7):539–53.
10. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet* 2005; 366:1059–62.
11. Beaser RS, Levy P. Metabolic syndrome: a work in progress, but a useful construct. *Circulation* 2007; 115(13):1812-8.

12. World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization 1999.
13. Boden G, Shulman G.I. Free fatty acids in obesity and type2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. *European journal of clinical investigation* 2002; 32(Suppl. 3):14–23.
14. Mesarwi OA, Sharma EV, Jun JC, Polotsky VY. Metabolic dysfunction in obstructive sleep apnea: A critical examination of underlying mechanisms. *Sleep Biol Rhythms* 2015; 13(1):2–17.
15. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet* 2005; 365(9467):1333–46.
16. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med* 2003; 14(2):101–6.
17. Kyrou I, Tsigos C. Stress hormones: Physiological stress and regulation of metabolism. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9:787–93.
18. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(14):1113–32.
19. Ford ES. Risks for All-Cause Mortality, Cardiovascular Disease, and Diabetes Associated With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28(7):1769–78.
20. Stuck BA, Maurer JT, Schlarb AA, Schredl M, Weeß H-G. *Praxis der Schlafmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
21. Mayer G, Arzt M, Braumann B, Ficker JH, Fietze I, Fronhofen H et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Kapitel "Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen". *Somnologie* 2017; 20(Suppl s2):S97–S180.
22. Duchna H-W. Schlafbezogene Atmungsstörungen--Neuaufgabe der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-2) der American Academy of Sleep Medicine (AASM). *Pneumologie* 2006; 60:568–75.

23. Milton KE, Stewart D, Einhorn D, Gordon N, Casal E. Validation of ApneaLink™ for the Screening of Sleep Apnea: a Novel and Simple Single-Channel Recording Device. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2007; 3(4):387–92.
24. Ng SSS, Chan T-O, To K-W, Ngai J, Tung A, Ko FWS et al. Validation of a portable recording device (ApneaLink) for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome. *Intern Med J* 2009; 39(11):757–62.
25. Nigro C.A., Serrano F., Aimareti S., Gonzalez S., Codinardo C., Rhodius E. Utility of apnealink for the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome. *MEDICINA* 2009; 69:53–9.
26. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *The Lancet* 2002; 360:237–45.
27. Schäfer T, Schläfke ME, Westhoff M, Duchna H-W, Penzel T, Scholle S et al. Zentrale Schlafapnoe –Pathophysiologie, Relevanz, Diagnostik und Therapie. *Somnologie* 2008; 12:190–204.
28. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *The Lancet* 2005; 365(9464):1046–53.
29. McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: A matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:190–5.
30. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(11):1447–51.
31. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(2):159–65.
32. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of Sleep-Disordered Breathing, Sleep Apnea, and Hypertension in a Large Community-Based Study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283(14):1829–36.

33. Seetho IW, Wilding JPH. Sleep-disordered breathing, type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Chron Respir Dis* 2014; 11(4):257–75.
34. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:136–43.
35. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:462–6.
36. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su M-C, Lam J et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(3):241–6.
37. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest* 2010; 137(3):711–9.
38. Ballester E, Badia JR, Hernández L, Carrasco E, Pablo J de, Fornas C et al. Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:495–501.
39. Gay P, Weaver T, Loubé, D., Iber, C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep* 2006; 29(3):381–401.
40. Redline S, Adams N, Strauss ME, Roebuck T, Winters M, Rosenberg C. Improvement of mild sleep-disordered breathing with CPAP compared with conservative therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:858–65.
41. Craig SE, Kohler M, Nicoll D, Bratton DJ, Nunn A, Davies R et al. Continuous positive airway pressure improves sleepiness but not calculated vascular risk in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: the MOSAIC randomised controlled trial. *Thorax* 2012; 67:1090–6.
42. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016; 375(10):919–31.
43. Becker, H. F., Jerrentrup, A., Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter H. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 2002; 107:68–73.

44. Baguet J-P, Narkiewicz K, Mallion J-M. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management: Obstructive sleep apnea and hypertension. *Journal of Hypertension* 2006; 24(1):205–8.
45. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, Bettiga G, Boudewyns A, Hamans E et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011; 37(5):1000–28.
46. Woehrle H, Oldenburg O, Stadler S, Arzt M. Schlafapnoe als Komorbidität bei Herzinsuffizienz. *Internist* 2018; 59(5):428–38.
47. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho M-P, Erdmann E et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2015; 373:1095–105.
48. Nanduri J, Peng Y-J, Yuan G, Kumar GK, Prabhakar NR. Hypoxia-inducible factors and hypertension: Lessons from sleep apnea syndrome. *J Mol Med* 2015; 93:473–80.
49. Lévy P, Pépin J-L, Arnaud C, Tamisier R, Borel J-C, Dematteis M et al. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: Current concepts and perspectives. *Eur Respir J* 2008; 32(4):1082–95.
50. Prabhakar NR, Kumar GK. Mechanisms of sympathetic activation and blood pressure elevation by intermittent hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol* 2010; 174(1-2):156–61.
51. Mansukhani MP, Kara T, Caples SM, Somers VK. Chemoreflexes, sleep apnea, and sympathetic dysregulation. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16(9):476.
52. Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. *J Clin Invest* 2014; 124(4):1454–7.
53. Peng Y-J, Overholt JL, Kline D, Kumar GK, Prabhakar NR. Induction of sensory long-term facilitation in the carotid body by intermittent hypoxia: implications for recurrent apneas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(17):10073–8.
54. Parati G, Di Rienzo M, Bonsignore MR, Insalaco G, Marrone O, Castiglioni P, et al. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *Journal of Hypertension* 1997; 15(12):1621–6.

55. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest* 2010; 137(1):95–101.
56. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome – an oxidative stress disorder. *Sleep Medicine Reviews* 2003; 7(1):35–51.
57. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(3):354–60.
58. Pitocco D, Tesauro M, Alessandro R, Ghirlanda G, Cardillo C. Oxidative stress in diabetes: Implications for vascular and other complications. *Int J Mol Sci* 2013; 14:21525–50.
59. Xu J, Long Y-S, Gozal D, Epstein PN. β -cell death and proliferation after intermittent hypoxia: Role of oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine* 2009; 46(6):783–90.
60. Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine* 2004; 28:87–91.
61. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM et al. Sleep Apnea and Daytime Sleepiness and Fatigue: Relation to Visceral Obesity, Insulin Resistance, and Hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(3):1151-1158.
62. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson, A. and Chrousos, G.P. Elevation of Plasma Cytokines in Disorders of Excessive Daytime Sleepiness: Role of Sleep Disturbance and Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(5):1313–6.
63. Peled N, Kassirer M, Shitrit D, Kogan Y, Shlomi D, Berliner AS et al. The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome. *Respir Med* 2007; 101:1696–701.
64. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32:2045–51.
65. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- α : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science* 1993; 259(5091):87–91.

66. Bauer J, Hohagen F, Ebert T, Timmer J, Ganter U, Krieger S et al. Interleukin-6 serum levels in healthy persons correspond to the sleep-wake cycle. *Clin Investig* 1994; 72:315.
67. Ceccato F, Bernkopf E, Scaroni C. Sleep apnea syndrome in endocrine clinics. *J Endocrinol Invest* 2015; 38:827–34.
68. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279:H234-7.
69. Phillips BG, Hisel TM, Kato M, Pesek CA, Dyken ME, Narkiewicz K et al. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *Journal of Hypertension* 1999; 17(1):1297–300.
70. Coughlin S, Calverley P, Wilding J. Sleep disordered breathing - a new component of syndrome x? *Obesity Reviews* 2001; 2:267–74.
71. Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia* 2000; 43:533–49.
72. Gianotti L, Pivetti S, Lanfranco F, Tassone F, Navone F, Vittori E et al. Concomitant impairment of growth hormone secretion and peripheral sensitivity in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(11):5052–7.
73. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 2004; 1(3):e62.
74. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension* 2014; 63:203–9.
75. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320:479–82.
76. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, Abreu-Silva EO de, Bertoluci C, Dutra I et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest* 2007; 132(6):1858–62.

77. Baguet J-P, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *Journal of Hypertension* 2005; 23(3):521–7.
78. Foster GE, Hanly PJ, Ahmed SB, Beaudin AE, Pialoux V, Poulin MJ. Intermittent hypoxia increases arterial blood pressure in humans through a Renin-Angiotensin system-dependent mechanism. *Hypertension* 2010; 56:369–77.
79. Fletcher EC, Bao G, Li R. Renin Activity and Blood Pressure in Response to Chronic Episodic Hypoxia. *Hypertension* 1999; 34:309–14.
80. Gjørup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens* 2007; 20(1):44–52.
81. Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26:74–84.
82. Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2166–71.
83. Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Carlson J. Increased vasoconstrictor sensitivity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2000; 89:493–8.
84. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V et al. Impairment of Endothelium-Dependent Vasodilation of Resistance Vessels in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 2000; 102(21):2607–10.
85. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:379–84.
86. SHINOHARA E, KIHARA S, YAMASHITA S, YAMANE M, NISHIDA M, ARAI T et al. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med* 1997; 241:11–8.
87. Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985; 103(6 (Pt 1)):850–5.

88. Peppard, Paul E., Young, T., Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal Study of Moderate Weight Change and Sleep-Disordered Breathing. *JAMA* 2000; 284(23):3015–21.
89. Buckley TM, Schatzberg AF. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5):3106–14.
90. Balbo M, Leproult R, van Cauter E. Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity. *Int J Endocrinol* 2010; 2010:759234.
91. Després J-P, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:1039–49.
92. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; (444):875–80.
93. Nadeem R, Singh M, Nida M, Waheed I, Khan A, Ahmed S et al. Effect of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on lipid profile: a meta-regression analysis. *J Clin Sleep Med* 2014; 10(5):475–89.
94. Drager LF, Jun J, Polotsky VY. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: Implications for atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17:161–5.
95. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160(6):521–30.
96. Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel 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.
97. 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(12):1590–5.
98. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(3):1044–9.

99. Spiegel K, Leproult R, van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *The Lancet* 1999; 354:1435–9.
100. Grimaldi D, Beccuti G, Touma C, van Cauter E, Mokhlesi B. Association of obstructive sleep apnea in rapid eye movement sleep with reduced glycemic control in type 2 diabetes: therapeutic implications. *Diabetes Care* 2014; 37(2):355–63.
101. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96(5):513–23.
102. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2017; 128:40–50.
103. Arzt M, Luigart R. Obstruktive Schlafapnoe bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. *Diabetologie* 2012; 8:415–25.
104. Laaban J-P, Daenen S, Leger D, Pascal S, Bayon V, Slama G et al. Prevalence and predictive factors of sleep apnoea syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2009; 35(5):372–7.
105. Tahrani AA, Ali A, Stevens MJ. Obstructive sleep apnoea and diabetes: An update. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19:631–8.
106. Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, Gordon N, Philis-Tsimikas A, Casal E. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007; 13(4):355–62.
107. Bonsignore MR, Esquinas C, Barcelo A, Sanchez-de-la-Torre M, Paterno A, Duran-Cantolla J et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012; 39(5):1136–43.
108. Korcarz CE, Stein JH, Peppard PE, Young TB, Barnet JH, Nieto FJ. Combined effects of sleep disordered breathing and metabolic syndrome on endothelial function: The Wisconsin Sleep Cohort study. *Sleep* 2014; 37(10):1707–13.
109. Shiina K, Tomiyama H, Takata Y, Usui Y, Asano K, Hirayama Y et al. Concurrent presence of metabolic syndrome in obstructive sleep apnea syndrome exacerbates the cardiovascular risk: a sleep clinic cohort study. *Hypertens Res* 2006; 29(6):433–41.

110. Tseng P-H, Lee P-L, Hsu W-C, Ma Y, Lee Y-C, Chiu H-M et al. A Higher Proportion of Metabolic Syndrome in Chinese Subjects with Sleep-Disordered Breathing: A Case-Control Study Based on Electrocardiogram-Derived Sleep Analysis. *PLoS ONE* 2017; 12(1):e0169394.
111. Lam JCM, Lam B, Lam C-L, Fong D, Wang JKL, Tse H-F et al. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in community-based Chinese adults in Hong Kong. *Respir Med* 2006; 100:980–7.
112. Sasanabe R, Banno K, Otake K, Hasegawa R, Usui K, Morita M et al. Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2006; 29(5):315–22.
113. Lin Q-C, Zhang X-B, Chen G-P, Huang D-Y, Din H-B, Tang A-Z. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome in nonobese adults. *Sleep Breath* 2012; 16:571–8.
114. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007; 131(5):1387–92.
115. Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2007; 3(5):467–72.
116. Dörhöfer L, Lammert A, Krane V, Gorski M, Banas B, Wanner C et al. Study design of DIACORE (DIAbetes COHoRtE) - a cohort study of patients with diabetes mellitus type 2. *BMC Med Genet* 2013; 14:25.
117. Stadler S, Zimmermann T, Franke F, Rheinberger M, Heid IM, Boger CA et al. Association of sleep-disordered breathing with diabetes-associated kidney disease. *Ann Med* 2017; 49(6):487–95.
118. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14(6):540–5.
119. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7):412–9.

120. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MA, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis Model Assessment Closely Mirrors the Glucose Clamp Technique in the Assessment of Insulin Sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23:57–63.
121. Neumann K, Arzt M, Heid I, Böger C, Stadler S. Sleep-Disordered Breathing Is Associated with Metabolic Syndrome in Outpatients with Diabetes Mellitus Type 2. *J Diabetes Res* 2019; 2019:8417575.
122. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5:22.
123. Coughlin S, Mawdsley L, Mugarza J, Calverley P, Wilding J. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25:735–41.
124. Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJ, Stradling JR. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax* 2000; 55:736–40.
125. Togeiro SM, Carneiro G, Ribeiro Filho FF, Zanella MT, Santos-Silva R, Taddei JA et al. Consequences of Obstructive Sleep Apnea on Metabolic Profile: A Population-Based Survey. *Obesity* 2013; 21:841–51.
126. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG, Quan SF. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154(1):50–9.
127. Gündüz C, Basoglu OK, Hedner J, Zou D, Bonsignore MR, Hein H et al. Obstructive sleep apnoea independently predicts lipid levels: Data from the European Sleep Apnea Database. *Respirology* 2018; 23:1180–9.
128. Oka R, Miura K, Sakurai M, Nakamura K, Yagi K, Miyamoto S et al. Impacts of visceral adipose tissue and subcutaneous adipose tissue on metabolic risk factors in middle-aged Japanese. *Obesity* 2010; 18(1):153–60.
129. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275(20):1571–6.

130. Kjeldsen SE. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacol Res* 2018; 129:95–9.
131. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 1993; 153(5):598–615.
132. Peppard Paul E., Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342(19):1378–84.
133. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, JR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19):2560–72.
134. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Medicine Reviews* 2005; 9:211–24.
135. Borel A-L, Leblanc X, Alm eras N, Tremblay A, Bergeron J, Poirier P et al. Sleep apnoea attenuates the effects of a lifestyle intervention programme in men with visceral obesity. *Thorax* 2012; 67:735–41.
136. Wakabayashi Y, Oka R, Nakaya M, Karashima S, Kometani M, Sakurai M et al. Associations between Sleep-Disordered Breathing and Metabolic Risk Factors beyond Obesity. *J Diabetes Res* 2018; 2018:1567683.
137. Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, Banga A, Ramakrishnan L, Chaturvedi P. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Medicine* 2007; 8(1):12–7.
138. Nieto FJ, Peppard PE, Young TB. Sleep disordered breathing and metabolic syndrome. *WMJ* 2009; 108(5):263–5.
139. Lindberg E, Theorell-Hagl ow J, Svensson M, Gislason T, Berne C, Janson C. Sleep apnea and glucose metabolism: A long-term follow-up in a community-based sample. *Chest* 2012; 142(4):935–42.
140. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJNN et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS ONE* 2010; 5(8):e12065.

141. Kim J, Yoon DW, Lee SK, Lee S, Choi K-M, Robert TJ et al. Concurrent presence of inflammation and obstructive sleep apnea exacerbates the risk of metabolic syndrome: A KoGES 6-year follow-up study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(7):e4488.
142. Ho JS, Cannaday JJ, Barlow CE, Mitchell TL, Cooper KH, FitzGerald SJ. Relation of the number of metabolic syndrome risk factors with all-cause and cardiovascular mortality. *Am J Cardiol* 2008; 102:689–92.
143. Huang J-F, Chen L-D, Lin Q-C, Chen G-P, Yu Y-H, Huang J-C et al. The relationship between excessive daytime sleepiness and metabolic syndrome in severe obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Respir J* 2016; 10:714–21.
144. Barceló A, Barbé F, La Peña M de, Martínez P, Soriano JB, Piérola J et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2008; 63(11):946–50.
145. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. “Syndrome Z”: the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998; 53(Suppl 3):25–8.
146. Nock NL, Li L, Larkin EK, Patel SR, Redline S. Empirical Evidence for “Syndrome Z”: A Hierarchical 5-Factor Model of the Metabolic Syndrome Incorporating Sleep Disturbance Measures. *Sleep* 2009; 32(5):615–22.
147. Venkateswaran S, Shankar P. The prevalence of syndrome Z (the interaction of obstructive sleep apnoea with the metabolic syndrome) in a teaching hospital in Singapore. *Postgrad Med J* 2007; 83:329–31.
148. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JPH, Calverley PMA. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J* 2007; 29(4):720–7.
149. Mayer J, Becker H, Brandenburg U, Penzel T, Peter JH, Wichert P von. Blood pressure and sleep apnea: results of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy. *Cardiology* 1991; 79(2):84–92.
150. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med* 2012; 8(5):587–96.

151. Hedner J, Darpö B, Ejnell H, Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *European Respiratory Journal* 1995; 8:222–9.
152. Malik JA, Masoodi SR, Shoib S. Obstructive sleep apnea in Type 2 diabetes and impact of continuous positive airway pressure therapy on glycemic control. *Indian J Endocrinol Metab* 2017; 21(1):106–12.
153. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Tröger M, Weintz O, Jahreiss H, Fuchs FS et al. 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.
154. Zhu B, Ma C, Chaiard J, Shi C. Effect of continuous positive airway pressure on glucose metabolism in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Breath* 2018; 22(2):287–95.
155. Cuhadaroğlu C, Utkusavaş A, Oztürk L, Salman S, Ece T. Effects of nasal CPAP treatment on insulin resistance, lipid profile, and plasma leptin in sleep apnea. *Lung* 2009; 187:75–81.
156. Robinson GV, Pepperell JCT, Segal HC, Davies RJO, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004; 59(9):777–82.
157. Steiropoulos P, Tsara V, Nena E, Fiteli C, Kataropoulou M, Froudarakis M et al. 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.
158. Oktay B, Akbal E, Firat H, Ardic S, Kizilgun M. CPAP treatment in the coexistence of obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome, results of one year follow up. *Acta Clin Belg* 2009; 64(4):329–34.
159. Kanimozhi S., Balaji C. Saravanan A. Ravi K. Effect of Short Term CPAP Therapy in Obstructive Sleep Apnea Patients with Metabolic Syndrome. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(4):CC07-10.

160. Pépin J-L, Tamisier R, Lévy P. Obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome: put CPAP efficacy in a more realistic perspective. *Thorax* 2012; 67(12):1025–7.
161. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR, Liu PY. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Thorax* 2012; 67:1081–9.
162. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177(9):1006–14.
163. Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti KGMM, Zimmet PZ. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: A report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2008; 81(1):2–12.
164. Tkacova R, Dokova Z, Molcanyiova A, Radikova Z, Klimes I, Tkac I. Cardiovascular risk and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea. *Med Sci Monit* 2008; 14(9):438–44.

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. M. Arzt für die Überlassung des Themas, die Unterstützung, die Motivation und die umfassende Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. S. Stadler für die Beantwortung von Fragen, die hilfreichen Anregungen und das große Engagement.

Zudem danke ich Herrn Prof. L. Maier für die Möglichkeit, diese Arbeit an seinem Lehrstuhl durchzuführen.

Ich danke den Doktoranden A.Schreib, C. Schmidleitner, K. Heider und L. Kolb für die Zusammenarbeit und Unterstützung während des Profilbildungssemesters und darüber hinaus. Des Weiteren danke ich den Mitarbeitern des Schlaflabores für die freundliche Zusammenarbeit.

Ich danke meiner Familie, die mich mein ganzes Studium hindurch unterstützte.