

# A diabetes mellitus és az alvászavarok kapcsolata – fókuszban az obstruktív alvási apnoe

VÉBER ORSOLYA ÁGNES DR.<sup>1</sup> ■ DUNAI ANDREA DR.<sup>1</sup> ■ NOVÁK MÁRTA DR.<sup>1,2,3</sup>  
MUCSI ISTVÁN DR.<sup>1,2</sup>

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, <sup>1</sup>I. Belgyógyászati Klinika, <sup>2</sup>Alvásmedicina Munkacsoport,  
Magatartástudományi Intézet, Budapest

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Canada

A legutóbbi évtizedek során az iparosodott társadalmakban folyamatosan emelkedik a diabetes és az obesitas incidenciája, és ezzel párhuzamosan egyre gyakrabban lépnek fel alvászavarok, rövidebb az alvással töltött idő, nő a krónikus alváshiány gyakorisága. Egyre több adat támasztja alá azt a feltételezést, amely szerint az elhízás és a cukorbetegség, valamint az alvászavarok között egy önröntő kör teremt kapcsolatot: az alvás-ébredés zavarok hatnak az endokrin és az anyagcsere-állapotra, ugyanakkor a metabolikus eltérések befolyásolják az alvás szabályozását. Az alvászavarok közül az alvásfüggő légzészavarok, azon belül is az obstruktív alvási apnoe mutat leginkább összefüggést a kóros szénhidrát-anyagcserével. A cukorbetegéknél magasabb az alvási apnoe prevalenciája és a középsúlyos, illetve súlyos alvási apnoe-ban szenvedők aránya az átlagpopulációhoz képest. A centrális obesitas az alvási apnoe-nak és a cukorbetegségnek is fontos rizikófaktora, de az obesitástól független, közvetlen kapcsolatot is sikerült igazolni a diabetes és az apnoe között. A diabeteses neuropathia és a metabolikus szindróma összefüggést mutat az apnoe előfordulásával és súlyosságával. Kapcsolat mutatható ki az apnoe-epizódok következtében fellépő intermittáló hypoxia és az inzulinrezisztencia között, aminek következtében megnőhet a diabetesrizikó, vagy a meglévő diabetes glykaemiás kontrollja romolhat. A diabetológus és az alvási diagnosztikában jártas szakorvosok összehangolt, preventív munkájával a betegek életminősége és a betegség kimenetele javítható.

**Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes mellitus, obstruktív alvási apnoe, metabolikus szindróma

## Links between diabetes mellitus and sleep disorders: focusing on obstructive sleep apnea

During the past decades obesity and diabetes have become increasingly common in modern, industrialized societies. At the same time sleep disorders, chronic sleep loss and sleep deprivation have also become more and more prevalent. There may be a positive feed back circle between the two disorders: sleep problems may affect endocrine function and metabolic conditions, while metabolic abnormalities potentially interfere with sleep regulation. Sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea in particular, has the strongest association with glucose metabolism. Prevalence and severity of obstructive sleep apnea are higher among diabetic individuals compared to non-diabetic subjects. Central obesity is an important risk factor both in diabetes and sleep apnea, and recent evidence supports the direct association between them. Diabetic neuropathy and metabolic syndrome parameters correlate with the presence and severity of obstructive sleep apnea. Intermittent hypoxia may cause insulin resistance, consequently increasing the risk of diabetes and further impairing glycemic control. Specialists in both diabetology and sleep medicine need to work together to prevent the negative interactions between these two groups of disorders and to also preserve patients' quality of life and to improve outcomes.

**Keywords:** type 2 diabetes, obstructive sleep apnea, metabolic syndrome

(Beérkezett: 2009. május 28.; elfogadva: 2009. november 16.)

**Rövidítések**

AHI = apnoe/hypopnoe index; CI = konfidenciaintervallum; CPAP = (continuous positive airway pressure) folyamatos légúti nyomású terápia; EDS = (excessive daytime sleepiness) kóros nappali álmoság; IDF = (International Diabetes Federation) Nemzetközi Diabetes Szövetség; IGT = (impaired glucose tolerance) kóros glükóztolerancia; ivGTT = intravénás glükóztolerancia-teszt; oGTT = orális glükóztolerancia-teszt; OSA = (obstructive sleep apnea) obstruktív alvási apnoe; OSAS (obstructive sleep apnea syndrome) obstruktív alvási apnoe szindróma; OR = esélyhányados; RLS = (restless legs syndrome) nyugtalan láb szindróma; SDB = (sleep-disordered breathing) alvásfüggő légzészavar; WHR = (waist-to-hip ratio) derék-csípő hányados

Az elmúlt 40 évben a diabetes – elsősorban a 90%-ot kitevő 2-es típusú kórforma – prevalenciája világszerte emelkedik, és ez az emelkedés egyre növekvő ütemű. Az előrejelzések szerint 2030-ra a világ népességének 4,4%-a fog cukorbetegségben szenvedni [1]. A 2-es típusú diabetes mellitus (2TDM) növekvő gyakoriságával párhuzamosan világszerte csökken az alvásidő, és emelkedik az alvászavarok prevalenciája. E két állapot kapcsolatának vizsgálatát egyre több tanulmány tűzi ki célul, s ezek eredménye arra utal, hogy a diabetes és az alvás mennyiségének, illetve minőségének változása között komplex, kétirányú kapcsolat valószínűsíthető. 2TDM-ben az anyagcsere-eltérések miatt számos központi idegrendszeri szövődemény, neurotranszmitter eltérések, vegetatív diszfunkciók léphetnek fel, amelyek befolyásolják az endokrin rendszerek működését és ezzel együtt a fiziológias alvásszabályozást is [2]. Az alvással töltött idő alatt pedig a látszólagos passzivitás ellenére aktív és dinamikus folyamatok állítják helyre a szervezet homeosztázisát, és modulálják a metabolikus, az endokrin és a cardiovascularis rendszer működését, valamint regenerációját is, s mindez alapján valószínűsíthető, hogy a nem fiziológias alvás – számos egyéb negatív hatása mellett – szerepet játszhat a diabetes kialakulásában is [3].

Tanulmányunkban a diabetes és az alvászavarok kapcsolatát foglaljuk össze, különös tekintettel az alvásdeprivációra, amely a modern, iparosodott társadalmak szinte teljes lakosságát érinti, és az obstruktív alvási apnoé (obstructive sleep apnea, OSA), amely számos epidemiológiai és klinikai tanulmány alapján az alvászavarok közül a legszorosabb kapcsolatban van a metabolikus eltérésekkel, a diabetesrizikóval és a 2TDM-mel. Mindezek és az OSA súlyossága között összefüggés mutatható ki, valamint valószínűsíthető, hogy a diabetes önmagában rizikótényezője az alvás alatti vagy alvásfüggő légzészavarok (sleep-disordered breathing, SDB) kialakulásának. Az OSA és a 2TDM között a legújabb eredmények szerint független kétirányú kapcsolat van.

## Az alvásdepriváció és a diabetes kapcsolata

A modern iparosodott társadalmak lakossága krónikusan egyre kevesebbet alszik, tartós alvásdeprivációban szen-

ved. Az Egyesült Államok felnőtt lakosságának több mint egyharmada alszik 6 óránál kevesebbet éjszakánként, és az elmúlt 40 év során a kérdőíves felmérések során bealvott alvásidő majdnem 2 órával csökkent.

Az akut alvásdeprivációról igazolódott, hogy hátrányosan befolyásolja az anyagcsere-állapotot. A 24 órás (teljes) alvásdepriváció glükózmétabolizmusra kifejtett hatását 28 egészséges fiatal ember részvételével tanulmányozták egy randomizált, kontrollált vakvizsgálatban. A vizsgálati és a kontrollcsoportot (ez utóbbi tagjai a vizsgálat napján normálisan aludtak) egyaránt 14-14 személy alkotta. A teljes alvásdepriváció utáni éhomi glükózszint magasabb, az inzulinérzékenység alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoportban [4]. Ismert, hogy a teljes alvásdepriváció rácsatlókból és emberben is összefüggésben áll a hiperfáigiával. A részleges alvásdepriváció hatását az étvágyra 12 egészséges fiatal emberen vizsgálták, akik két napig részleges alvásdepriváción mentek keresztül, másik két napig alvásdepriváció nélkül, „nagyot” aludtak. A részleges alvásdepriváció idejében az anorexigen hormonok (leptin) szintje alacsonyabb, míg az orexigen hormonok (ghrelin) szintje magasabb volt, nőtt az éhségérzet és az étvágy, valamint a szénhidrát-tartalmú ételek fogyasztása is [5].

A krónikusan fennálló szélsőségesen rövid, illetve hosszú időtartamú alvásról már régebben kimutatták, hogy fokozott cardiovascularis és ösztörtalatlással áll kapcsolatban. Az alvásidő és a diabetesrizikó, a kóros glükóztolerancia (impaired glucose tolerance, IGT), illetve a cukorbetegség kapcsolatát ugyanakkor csak nemrég kezdték el vizsgálni. Nagy populációs, prospektív vizsgálatokban, a Sleep Heart Health Studyban ( $n = 1488$ ) és a Nurses' Health Studyban ( $n = 70\ 000$ ) a cukorbetegsége, valamint a kóros glükóztoleranciára vonatkozó korrigált esélyhányados 1,5–2,5-szer volt nagyobb a 6 órát vagy annál kevesebbet, illetve a 9 órát vagy annál többet alvók csoportjában a 7–8 órát alvókkal összehasonlítva [6, 7]. Hasonlóképpen, a Hungarostudy 2002 országos reprezentatív egészségfelmérés adatai alapján a felnőtt magyar lakosság körében a legalacsonyabb diabetesprevalenciát (4,5%) azoknál a személyeknél mértük, akiknél az átlagos alvásidő 6-8 óra között volt. Öt óránál kevesebb alvás esetén (a populáció 6,7%-a) 11,9%, 8 óránál több alvás esetén (a populáció 21,5%-a) 7,3% volt a diabetes prevalenciája [8].

A 2TDM-ben szenvedő páciensek kevesebbet alsznak, mint az átlagnépesség. E betegcsoportban az alvásminőséget és a nappali álmoságot a Pittsburgh Sleep Quality Index, illetve az Epworth-álmoságkérdőívvel vizsgálva kiderült, hogy a cukorbetegség több alvásproblémával küszködnek, mint a korban, nemben egyeztetett kontrollcsoport [9]. Csuklóaktigráffal rövidebb alvásidő, alacsonyabb alváshatékonyság, gyakoribb alvásdepriváció és nagyobb éjszakai mozgásidő volt detektálható a diabeteses csoportban [10]. Egy afroamerikai 2TDM-es populációban a kérdőívvel felmért

alvásidő és alvásminőség a HbA<sub>1c</sub>-érték szignifikáns prediktorának bizonyult [11].

## Az obstruktív alvási apnoe és a diabetes kapcsolata

### *Az obstruktív alvási apnoe definíciója és klinikuma*

Az obstruktív alvási apnoe (OSA) az alvás alatt fellépő légzési rendellenességek (sleep disordered breathing, SDB) leggyakoribb formája. Kulcsepizódja a felső légutak (lágyszájpad és gégefedő közötti szakasz, oropharynx) alvási alatti, ismétlődő, részleges vagy teljes elzáródása, amelynek következtében hypopnoe vagy apnoe alakul ki. Apnoe esetén a légzésben teljes szünet áll be, amelynek tartama a 10 másodpercet meghaladja. Hypopnoe során a légáramlás legalább 30%-os, és az oxigénszaturáció legalább 4%-os csökkenése következik be. Az apnoe obstruktív jellegű, amennyiben a zárt légutak ellenében belégzési erőfeszítés (effort) lép fel, ennek hiányában centrális apnoéről beszélünk.

Az obstruktív alvási apnoe gyanúja általában a horkolás és a túlzott nappali aluszékonyság esetén merül fel. Jellegzetes tünetek a hangos, egyenetlen horkolás, az alvási alatti légzéskimaradás, továbbá a nyugtalan alvás, fulladásérzéssel vagy nehézlégzéssel kísért hirtelen ébredések, szájszárazság, alvási alatti nyálfolys, éjszakai izzadás és nocturia. A légzéskimaradással, illetve légáramlás-csökkenéssel járó epizódok a szimpatikus aktiválódás miatt mikroébredésekhez, arousalokhoz vezetnek, ami miatt az alvás felszínessé, töredezetté válik. A betegek ébredéskor nem érzik kipihentnek magukat, reggeli tompultságról és fejfájásról, csökkent koncentrációs képességről és szexuális zavarról számolnak be. A nem pihentető alvás következtében nappali figyelem- és memóriazavar, valamint kóros alváskészletés léphet fel, amely nagyban hozzájárul a közúti és a munkahelyi balesetek előfordulásához, valamint rontja a betegek életminőségét. Az obstruktív alvási apnoe szindróma (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) az OSA és ezen nappali tünetek együttesének neve.

Az OSA az egészségi állapot és az életminőség jelentős romlásával jár, továbbá fokozott cardiovascularis morbiditási és mortalitási kockázatot jelent az ismétlődő vérnyomás-emelkedés, a fokozott szimpatikus aktivitás, az oxidatív stressz, az endothelialis diszfunkció és a gyulladást mediátorok felszabadulása miatt. Szoros kapcsolatban van a hipertóniával, szerepet játszhat az ischaemiás szívbetegség, a szívelégtelenség, a pulmonalis hipertónia és a jobb kamrai diszfunkció, a stroke, a szívritmuszavarok és a hirtelen szívhalál kialakulásában [12, 13]. Hazai felmérésünk szerint ( $n = 12\,643$ ) a magyar felnőtt lakosságban a férfiak 37%-a, a nők 21%-a horkol hangosan, légzésszünetekkel. A hangosan, légzésszünetekkel horkolók szignifikánsan magasabb rizikóval rendelkeznek a

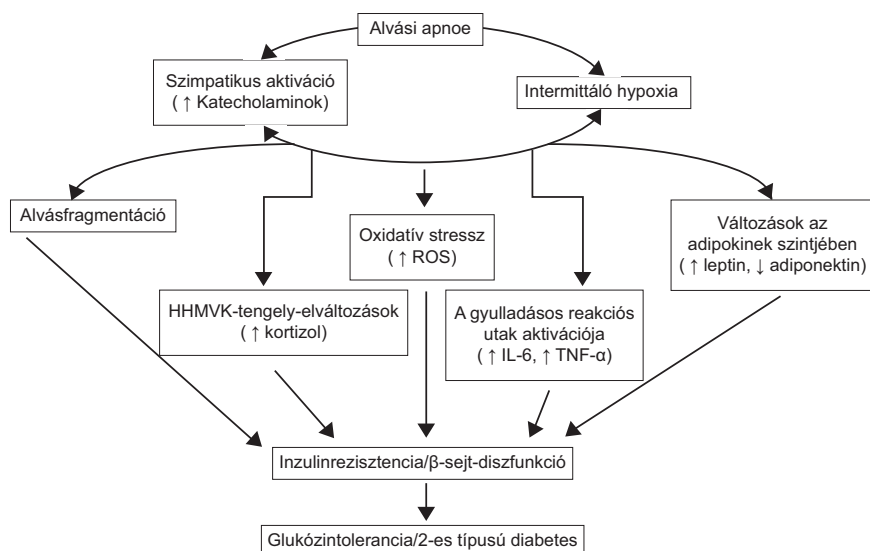
magas vérnyomás, a szívinfarktus és az agyvérzés kialakulására, és az egészségügyi ellátást nagyobb mértékben veszik igénybe, mint a nem horkolók [14]. A diabeteses betegek alvási apnoe nélkül is a nagy cardiovascularis rizikójú betegcsoportba tartoznak, alvási apnoe jelenléte esetén a cardiovascularis szövődmények idő előtti felérésére számíthatunk.

### *Az OSA és a szénhidrát-anyagcsere kapcsolatának patomechanizmusa*

Az OSA hátterében álló legfőbb patofiziológiai eltérések – intermittáló hypoxia és szimpatikus idegrendszeri aktiváció – különböző mechanizmusokon keresztül metabolikus elváltozásokhoz vezethetnek, ezt szemlélteti az 1. ábra. Állatkísérletek alapján az intermittáló hypoxia miatt (5–6%-os oxigénszaturáció-csökkenés óránként 60-szor, 9 ébrenléti órán át) csökken a teljes test inzulinszenzitivitása, az izmok glükózfelvetele, és nő a hepaticus glükózprodukciónak [15]. *Oltmanns és munkatársai* egészséges embereken vizsgálták a vércukor- és inzulinszint-változásokat normoxia és 30 perces akut hypoxia (75%-os oxigénszaturáció) során. Glükóztolerancia, emelkedett szívfrekvencia és katecholaminszintek jellemezték a hypoxia időszakát a normoxián mért értékekhez képest [16]. Az OSA-ban szenvedő pácienseknél hypoxia-reoxigenizáció zajlik le egy éjszaka több százszor, és a reoxigenizáció alatt reaktív oxigéngyökök szabadulnak fel. A megnövekedett oxidatív stresszről kimutatták, hogy fontos mechanizmus lehet az inzulinrezisztencia és a 2TDM kifejlődésében [17]. Feltételezések szerint az egész napon át tartó emelkedett szimpatikus idegrendszeri aktiváció egyik oka a nocturnal hypoxia lehet. A szimpatikus idegrendszeri aktiváció hatására egyrészt arousal lép fel, az alvás fragmentálódik, másrészt antiinsularis hormonok választódnak el, fokozva a glikolízist, a glükoneogenezist, és csökkentve az inzulinválasztást és -érzékenységet [18]. A hypoxia és a szimpatikus idegrendszeri aktiváció a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely aktivációjához vezet, amelynek emelkedett vagy nem megfelelő időpontban történő kortizolelválasztás a következménye. Megemelkedik továbbá a gyulladást markerek szintje, és fokozott lesz a monocyta-, lymphocytaaktiváció [19]. Az arousalok halmozott előfordulása esetén csökken a lassú hullámú alvásban töltött idő, amelynek szelektív gátlása (alvásdepriváció és hypoxia nélkül) egészséges fiatalokban is csökkenti az inzulinszenzitivitást, és kóros glükóztoleranciához vezet [20].

### *Vizsgálati módszerek*

Az OSA és a diabetes kapcsolatát vizsgáló kutatócsoportok különböző földrajzi régiókból különböző vizsgálati populációval és módszertannal dolgoztak. Az OSAS típusos tüneteit és rizikóját például kérdőíves módszerrel



1. ábra | Az OSA és a szénhidrát-anyagszere kapcsolatának patomechanizmusa  
HHMVK-tengely = hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely; ROS = reaktív oxigéngyökök

is felmérték, amelyre a legelterjedtebben használt kérdőív a Berlin kérdőív. A kérdőív a három vezető tünet: 1. a horkolás és légzéskihagyás, 2. a nappali fáradtságérzés és álmoság, valamint 3. a magasvérnyomás-betegség vagy obesitas meglétének alapján különíti el a kis és nagy rizikójú betegeket. A szerzők 86%-os szenzitivitást és 77%-os specificitást találtak a normálpopulációban, azonban cukorbetegknél még nem történt nagy esetszámú validálás [21].

Az OSA pontos diagnózisának és súlyosságának megállapítására a poliszomnográfias (PSG) vizsgálat a legalkalmasabb. Az eddig elvégzett keresztmetszeti és kis-számú prospektív vizsgálatban az OSA súlyosságát általában az apnoe/hypopnoe index (AHI, amely az alvás alatti átlagos apnoe- és hypopnoeszámot jelenti óránként), valamint az oxigéndsaturáció (az oxigénsaturáció-esés vagy a 90%-os oxigénsaturációs érték alatt töltött százalékos idő) meghatározásával mérték. Az alvási apnoe mértéke az AHI alapján lehet enyhe ( $5 \leq \text{AHI} < 15$ ), középsúlyos ( $15 \leq \text{AHI} < 30$ ) és súlyos ( $30 \leq \text{AHI}$ ). A metabolikus állapot értékelése általában az éhomi vércukor- és inzulinszint, a  $\text{HbA}_{1c}$ , a HOMA-index-meghatározás vagy oGTT (orális glükóztolerancia-teszt), illetve ivGTT (intravénás glükóztolerancia-teszt)-vizsgálatok eredménye alapján történt, de előfordult, hogy önbevalláson vagy az orvosi dokumentáción alapult a diabetes diagnózisa.

### Az obstruktív alvási apnoe epidemiológiája cukorbetegségben

Ismert, hogy az 1-es típusú diabetes mellitus a légzésszabályozó mechanizmusok globális gátlásához vezethet [22]. *Einhorn és munkatársai* az SDB előfordulását vizsgálták egy random kiválasztott 2TDM-es betegpopuláción, és a betegek 36%-ánál találtak mérsékelten súlyos

vagy súlyos apnoét [23]. A Sleep Heart Health Study eredményei alapján, amelyben 6000 személyt vizsgáltak meg poliszomnográfia, a cukorbetegknél magasabb volt az SDB prevalenciája (58%) [24], mint a normális középkorú populációban, ahol a férfiak 24%-ánál, a nők 9%-ánál mutattak ki 5 vagy annál több apnoés eseményt [25]. Az OSAS előfordulását cukorbetegknél 23%-ra becsülték Berlin kérdőívvel és pulzoximéterrel vizsgálva [26], míg az átlagpopulációban a férfiaknál 4%-os, a nőknél 2%-os a prevalencia [25]. Egy multicentrikus vizsgálat keresztmetszeti adatainak analízise szerint a 2TDM-es obes páciensekben kivételesen magas a diagnosztizálatlan OSA prevalenciája, több mint 75%-uknak volt közepesen súlyos és súlyos OSA-juk PSG-s vizsgálat alapján [27].

A legnagyobb betegszámú klinikai vizsgálatban *Meslier és munkatársai* 595 férfit vizsgáltak, akiket OSA-gyanúval küldtek alváslaboratóriumba. A keresztmetszeti vizsgálatban a PSG és az oGTT alapján az OSA-páciensek között 30,1% volt a cukorbetegség jelenléte, míg a nem apnoés horkolóknál 13,9%. Az éhomi és a terhelés utáni vércukorszintek az OSA súlyosságával párhuzamosan növekedtek, az inzulinszenzitivitás csökkent [28]. Egy másik eset-kontroll vizsgálatban azt találták, hogy az OSA-páciensek 79,2%-ának volt kóros glükóztoleranciája, 25%-uknak volt diagnosztizálatlan cukorbetegsége [29]. A HOMA-indexszel vizsgált inzulinrezisztencia és a glükóztolerancia-teszt kóros eredménye közel kétszeres valószínűséggel fordult elő 5 feletti AHI, illetve az oxigénsaturáció 4%-os csökkenése esetén. Az AHI értékének 1-gyel való emelkedése 0,5%-kal magasabb inzulinrezisztencia-értékkel járt együtt [30].

Az alábbi vizsgálat egyike azoknak a vizsgálatoknak, amelyekben igazolódott, hogy az OSA és a diabetes mellitus között a centrális obesitástól független kapcsolat van. Normoglykaemiás magas vérnyomásos férfiakat ( $n =$

116, 40–79 éves kor között) vizsgáltak egyéjszakás PSG-s vizsgálatmal. A vizsgálatba bevontak közül 25-en voltak cukorbeteg. A cukorbetegek között szignifikánsan magasabb volt a súlyos OSA (AHI  $\geq 30$ ) előfordulása, mint a nem cukorbeteg személyek csoportjában. A vizsgálatban négy csoportot hoztak létre az OSA súlyossága és a betegek derék-csípő hányadosa (waist-to-hip ratio, WHR) alapján. A referenciacsoportot azok alkották, akik nem voltak OSA-sok, és a WHR-jük  $< 1$ . Lineáris regressziós modellben a diabetesre vonatkozó esélyhányados az OSA és a WHR  $> 1$  csoportban 11,8 volt, a nem OSA, de WHR  $> 1$  csoportban 3,6 volt, az OSA, de WHR  $< 1$  csoportban 3,2. Miután WHR-re korrigáltak, szignifikáns összefüggést találtak az SDB-változók és az éhomi inzulin- és glükózsintek, valamint a HbA<sub>1c</sub>-értékek között [31].

Az egyetlen prospektív PSG-s vizsgálat, amely az SDB és a cukorbetegség oki kapcsolatát kutatta, a Wisconsin Sleep Cohort 1387 résztvevőjénél zajlott le. A cukorbetegséget orvosi diagnózis alapján vagy a reggeli vércukorszint 7 mmol/l feletti értéke esetén állapították meg. A közepesen súlyos vagy súlyos apnoés (AHI  $\geq 15$ ) páciensek körében 14,0% volt a cukorbetegség előfordulási aránya, míg a nem apnoésok (AHI  $< 5$ ) esetén a prevalencia 2,8%-os volt. A 4 évig tartó követéses vizsgálatban nem volt különbség az enyhe, közepes és súlyos apnoés betegek között a cukorbetegség incidenciájában, így nem sikerült bebizonyítani, hogy az SDB oki szerepet játszik a diabetes kialakulásában [32].

A horkolás – mint az alvási apnoe egyik legjellemzőbb tünete – és a kóros glükózmétabolizmus között is találtak kapcsolatot a kutatók. A rendszeres horkolás kóros oGTT-eredményekhez és magasabb HbA<sub>1c</sub>-szinthez vezethet [33], valamint a Nurses' Health Study cohort vizsgálatban az alkalmanként és rendszeresen horkoló nővérek körében nagyobb volt a 2TDM kialakulásának a kockázata, mint a nem horkolóknál, függetlenül a kortól és a testtömegindextől, 10 éves követés során [34]. Egy másik 10 éves követéses vizsgálatban, amely egy férfiakból álló populációban zajlott, a horkolás szintén független prediktora volt a cukorbetegség kialakulásának [35].

## Az alvásmegvonás és az obstruktív alvási apnoe rizikófaktorai diabetesben

### Obesitas

A diabeteszel kapcsolatos alvásproblémák nagy része minden bizonnyal az obesitással függ össze, hiszen az obesitas jól ismert szövődménye a komorbid alvászavar, a 2TDM-es betegek többsége pedig obes és/vagy centrális zsírfölösleggel rendelkezik. Obesitasban gyakran túlműködik a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely is, ami megzavarja a fiziológiás alvászabályozást. A fizikai inaktivitás és a gyakori érzelmi zavarok sem kedveznek az éjszakai nyugodt pihenésnek [36].

Az obesitas az OSA legfontosabb rizikófaktor, a férfienemen, a magasabb életkoron, a megnövekedett nyak-körfogaton, illetve a craniofacialis, valamint felső légúti anatómiai rendellenességeken és patológiai állapotokon túl [37]. A testsúly 10%-os gyarapodása hatszorosára emeli a közepes vagy súlyos fokú SDB kockázatát, és figyelemre méltó, hogy a 10%-os fogyástól az AHI 26%-os csökkenése várható [38]. Az obes személyek 40%-ánál van jelen OSA, és az OSAS-betegek 70%-a obes [39]. Az obesitas a cukorbetegség rizikófaktor is, ezért tételezhetjük fel sokáig az obesitástól függő közvetett kapcsolatot a két rendellenesség között. A homogén obesitas megváltoztathatja a felső légutak anatómiáját, és zavarhatja a normális működést, azonban ennél a centrális obesitas sokkal fontosabb rizikófaktor [40]. Az obstruktív alvási apnoés obes pácienseknek súlyosabb a centrális elhízásuk, mint az apnoében nem szenvedő személyeknek. A túbbletinzulin-elválasztás miatt a centrális zsírszövetben akkumulálódott kóros adipocytákból felszabaduló gyulladáscsökkentő citokinek (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) szerepet játszhatnak az inzulinrezisztencia kialakításában, másrészt emelkedett szintjük összefüggést mutat a kóros nappali álmosággal (excessive daytime sleepiness, EDS) [41].

### Metabolikus szindróma

Az időskori cukorbetegség szoros kapcsolatban áll a metabolikus szindrómával: az ötven év feletti cukorbetegek 86%-a szenved ebben a kórképben, illetve a metabolikus szindróma jelenléte esetén ötszörös a diabetes kialakulásának a valószínűsége [42]. A metabolikus szindróma igen gyakori kórkép, prevalenciája a fejlett országokban 25–35%-os, diagnózisának a középpontjában a centrális obesitas áll a legújabb definíció alapján, amelyet 2005-ben a Nemzetközi Diabetes Társaság (International Diabetes Federation, IDF) alkotott meg [43]. Előfordulási gyakorisága az alvási apnoében szenvedő betegek között elérheti a 40%-ot [44]. A metabolikus szindróma egyes komponensei és az alvási apnoe között számos vizsgálat szoros kapcsolatot igazolt, azaz az inzulinrezisztencia, a hyperleptinaemia, a hypercitokinaemia és a kóros nappali álmoság mértéke korrelál az alvási apnoe AHI szerinti súlyosságával. A legújabb vizsgálatok alapján az obesitástól függetlenül is fennáll ez az összefüggés, ennek következtében egyes szerzők az alvási apnoét a metabolikus szindróma egyik megnyilvánulásának tartják [45]. Egy nemrég megjelent közleményben a szerzők javasolják a „Z-szindróma” fogalmának bevezetését, amely a metabolikus (X-) szindróma négy eltérésén kívül (inzulinrezisztencia, centrális obesitas, hipertonia, dyslipidaemia) ötödikként az alvászavart is tartalmazza. A kórkép második legfontosabb prediktorának az obesitas után az alvászavart feltételezik a szerzők, és véleményük szerint az alvászavarok modellbe való bevitelével jobban megérthető a metabolikus szindróma, a diabetes és a cardiovascularis me-

betegedések kockázata közötti kapcsolat. A metabolikus szindróma és az alvási apnoe szindróma átfedő tünetei is a két kórkép kapcsolatát valószínűsítik (1., 2. táblázat).

A legerősebb bizonyítékok a metabolikus szindróma és a hipertónia közötti kapcsolatot igazolják. Hypertóniások körében 23–35%-ban találtak OSA-t, különösen a gyógyszerrezisztens hipertónia esetén igen magas, férfiak esetén 96%, nőkben 65% az alvási apnoe előfordulásának aránya [46]. Hasonlóan gyakori az OSA non-dipper és maszkírozott hipertónia esetén. Az inzulinrezisztencia-alapú kórképekben, például policisztás ovárium szindrómában is sokkal magasabb a közép-súlyos-súlyos OSA prevalenciája, mint a normálpopulációban [47]. Férfiaknál, illetve a premenopauzális korú nőknél az OSA-prevalencia aránya 3,3:1, ellenben ez a nemek közti különbség kiegyenlítődik posztmenopauzában [48].

1. táblázat | A metabolikus szindróma tünetei

Metabolikus szindróma Tünetek, eltérések
Magas vérnyomás
Centrális elhízás
Csökkenett glükóztolerancia
Inzulinrezisztencia
Dyslipidaemia
Gyorsult atherosclerosis
Csökkenett fibrinolitikus aktivitás, trombózishajlam
Emelkedett proinflammatorikus citokinszint
Hyperleptinaemia
Kóros nappali aluszékonyág
Nocturia
<b>Alvási apnoe</b>

2. táblázat | Az obstruktív alvási apnoe szindróma tünetei

Obstruktív alvási apnoe szindróma Tünetek, eltérések
A fenti metabolikus szindrómától való eltérések (1. 1. táblázat)
Plethorás arc
Jugularis vénák kidudorodása, perifériás vizenyők (kóros jobbszívfélterhelés)
Horkolás
Hypopnoék/apnoék
Fáradékonyág/energiahiány
Irritabilitás
Memória zavarok
Reggeli fejfájás, szájszárazság
Szexuális diszfunkció
Depresszió
Személyiségváltozás

## Neuropathia

Számos vizsgálatban kimutatták, hogy a diabeteses autonóm neuropathiában gyakoribb az alvási apnoe előfordulása, mint a neuropathiában nem szenvedő cukorbeteg körében, akik korban, nemből, testsúlyban megegyeznek [49]. A neuropathia valószínűleg a felső légút beidegzési zavarának következtében vezet alvás alatti légútszűkülethez vagy teljes obstrukcióhoz, amelyek során hypopnoe vagy apnoe lép fel oxigénszaturáció-csökkenéssel és arousallal. *Lamond és munkatársai* kimutatták, hogy a polyuria, valamint a cukorbetegség késői szövődményeként kialakuló fájdalmas neuropathia rendszeres ellenőrzése és kezelése csökkenti az éjszakai alvászavar fragmentálódást [50].

## Egyéb rizikófaktorok

Alvászavarra predisponáló patofiziológiai faktor lehet az inzulin-többlet hatására bekövetkező súlyos hypoglykaemia, amelyre válaszként az éjszaka folyamán az ellenreguláló hormonok (növekedési hormon és kortizol) fokozott elválasztása következik be (Somogyi-effektus), amely hatások hosszú távon megváltoztatják a cirkadián alvásszabályozást [51]. A betegséggel kapcsolatos pszichés adaptációs nehézségek (például a diagnózis megismerésekor, a hypo-, illetve hyperglykaemiával történő újabb és újabb konfrontálódás során, az inzulinkezelésre való átállás időpontjában, a szövődmények megjelenésekor) insomniával társulhatnak. Alvászavarhoz vezethet a depresszió is, amelyre a kezelt diabeteses betegek relatív rizikója 1,54-szoros a nem diabeteses populációhoz képest [52].

## Az OSAS-kezelés, a CPAP-terápia hatása a szénhidrát-anyagcserére

A közepesen súlyos és súlyos alvási apnoe elsőként választandó kezelési módja az életmód-változtatás mellett a pozitív légúti nyomású (continuous positive airway pressure, CPAP) kezelés, amely a légutak nyitva tartásával nemcsak az alvás alatti légzésszavart szünteti meg, hanem javítja a nappali tüneteket és a betegek életminőségét, sőt egyre több adatot ismerünk arra vonatkozóan, hogy szimpatikus aktivációt, illetve vérnyomás-csökkentő, valamint balkamra-funkciót javító hatásával csökkenti a cardiovascularis morbiditást és mortalitást.

A CPAP szénhidrát-anyagcserére kifejtett hatásáról a vizsgálatok eredményei ellentmondásosak, további nagy randomizált műszeres vizsgálatokra van szükség a hatás tisztázásához.

Kétnapos CPAP-kezelés után közepesúlyos, illetve súlyos apnoés pácienseknél – glükózinfúzióra válaszul elválasztott inzulinszintjük vizsgálata során – az inzulinszenzitivitás javulását figyelték meg, amely hatás három hónapig fennmaradt. Az obes páciensekben (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) nem érvényesült ilyen mértékű hatás, ami azt su-

gallja, hogy obesitas esetén az OSA-nak kisebb szerepe van az inzulinszenzitivitás kialakításában [53]. Ugyanez a munkacsoport obes 2TDM-es személyeket vizsgálva megállapította, hogy a szénhidrátanyagcsere-értékek csak három hónapos CPAP-kezelés után kezdtek el javulni, a HbA<sub>1c</sub>-érték még ezen időtartam után sem változott szignifikánsan [54].

Egy kevés beteget bevonó tanulmányban 72 órás folyamatos szöveti glükózmonitorozást és HbA<sub>1c</sub>-meghatározást végeztek három hónapos CPAP-kezelés előtt és után. Azt találták, hogy három hónapos CPAP-terápia után a postprandialis szöveti cukorszintek szignifikánsan csökkentek, valamint a HbA<sub>1c</sub> 7% alá csökkent a páciensek döntő többségében. A HbA<sub>1c</sub>-szintek korreláltak a CPAP-n töltött éjszakák számával [55]. Egy másik tanulmány szerint, amelyben obes OSA-s pácienseket vizsgáltak, a három hónapos CPAP-kezelés a vércukorszintben és az inzulinrezisztenciában nem okozott változást, viszont csökkent a visceralis zsírszövet mennyisége és a leptinszint [56].

A CPAP-kezelés előnyei akkor mutatkoznak meg, ha éjszakánként minimum 4 órán keresztül használják a betegek a készüléket. A leghosszabb terápiás időszak, amelynek a hatását vizsgálták, fél év volt. További hosszabb követési idejű vizsgálatokra lenne szükség ahhoz, hogy a CPAP hosszú távú metabolikus hatásai is nyilvánvalók legyenek.

### Ajánlások a mindennapi klinikai gyakorlat számára

A cukorbetegséggel vagy az alvási apnoéval gyakran találkozó klinikusok fontos feladata, hogy bármelyik betegség jelenléte esetén késleltetés vagy megakadályozzák a másik kórkép kialakulását, lépéseket tegyenek a megfelelő szűrés érdekében. A megelőzés része lehet a fennálló kórkép megfelelő kezelése, illetve a másik kórképre vonatkozó felvilágosítás, egészségnevelés, a lehetséges rizikófaktorok csökkentése.

Az alvászavarok a felnőtt lakosság mintegy egyharmadát érintik, és a páciensek fele a problémáját súlyosnak ítéli meg. Láthatjuk, hogy diabetesben még gyakoribbak az alvászavarok, különösen az OSA. A diabetológus akkor jár el helyesen, ha időnként rákérdez betege esetleges alvásproblémáira. Elegendő pár célzott kérdést feltenni, hogy vannak-e a betegnek elalvási vagy átváltsi zavarai, nappali fáradékonysága vagy aluszékonysága, rendszeresen és elegendő ideig alszik-e, illetve horkol-e. Az OSA-rizikófaktorok jelenléte esetén (férfiném, időskor, posztmenopauzális nőbeteg, centrális obesitas, inzulinrezisztencia), a has- (férfiaknál 94 cm, nőknél 80 cm felett) és nyakkörfogat (férfiaknál 43 cm, nőknél 40 cm felett) vizsgálatával, valamint a Berlin kérdőív és az Epworth-álmoságkérdőív segítségével vagy ABPM-vizsgálattal pontosabban megbecsülhetjük az OSAS-rizikót. Megalapozott gyanú esetén a pácienseket ajánlott további speciális kivizsgálásra beutalni – a sze-

rencsére hazánkban is szaporodó – alvászavarok, alvászavarok diagnosztikai laboratóriumokba. Elterjedőben van az ApneaLink használata, amely az apnoe otthoni szűrésére alkalmas lehet. A készülék légáramlás-, horkolás- és pulzoxiszenzort tartalmaz, amelyet cukorbetegreken vizsgálva 91%-os specificitásának és 95%-os szenzitivitásának validáltak [57]. Lényeges a diabeteses szövődmények, különösen a neuropathia adekvát kezelése és rendszeres kontrollja, hiszen az alvási apnoe kialakulásában fontos szerepet játszhat. Nem elhanyagolandó a cukorbeteg pszichés vezetése sem, mert a pszichiátriai betegségekhez is gyakran társul alvászavar. Mindenképpen javasolt felhívni a betegek figyelmét a lehetőségekhez képest nyugodt életvitel fontosságára és a megfelelő mennyiségű – 7-8 órás – alvás jelentőségére. Természetesen e betegcsoportban is rendkívül fontos a túlsúly megelőzése, csökkentése. Ha az alvási apnoe diagnózisa felállítható, lényeges a beteget megfelelő diétára és testmozgásra (testsúlycsökkentésre) biztatni, valamint a CPAP-terápia előnyeit, jótékony cardiovascularis és metabolikus hatását hangsúlyozni.

Alvási apnoe esetén a metabolikus zavarokat és a cardiovascularis kockázatot rendszeresen fel kell mérni. Az évenkénti háskörfogat- és vérnyomásmérés, valamint éhomi vérzsír- és vércukor-meghatározás, esetleg oGTT-vizsgálat elvégzése hozzájárulhat a kóros folyamatok időbeli felismeréséhez. Súlyos OSA-ban lehetőség szerint kevesebb szénhidrát bevitelre javasolt, illetve kialakult szénhidrátanyagcsere-zavar esetén a CPAP-terápia ennek rendeződését is előidézheti, így kifejezetten ajánlott.

A diabetest és az alvászavarokat tehát nagy valószínűséggel egy önröntő kör kapcsolja össze. A folyamatok lefékezése, betegeink életminőségének megőrzése és a betegség kimenetelének javítása érdekében a két kórkép közötti kapcsolat ismerete fontosnak látszik.

### Irodalom

- [1] Wild, S., Roglic, G., Green, A. és mtsai: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabet. Care*, 2004, 27, 1047–1053.
- [2] Mooradian, A. D.: Diabetic complications of the central nervous system. *Endocr. Rev.*, 1988, 9, 346–356.
- [3] Bonnet, M. H., Arand, D. L.: We are chronically sleep deprived. *Sleep*, 1995, 18, 908–911.
- [4] Gonzalez-Ortiz, M., Martinez-Abundis, E., Balcazar-Munoz, B. R. és mtsai: Effect of sleep deprivation on insulin sensitivity and cortisol concentration in healthy subjects. *Diabetes Nutr. Metab.*, 2000, 13, 80–83.
- [5] Spiegel, K., Tasali, E., Penev, P. és mtsai: Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 141, 846–850.
- [6] Ayas, N. T., White, D. P., Al-Delaimy, W. K. és mtsai: A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabet. Care*, 2003, 26, 380–384.
- [7] Gottlieb, D. J., Punjabi, N. M., Newman, A. B. és mtsai: Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch. Intern. Med.*, 2005, 165, 863–867.

- [8] *Keszei A., Dunai A., Mucsi I. és mtsai*: Relationship between sleep duration and diabetes mellitus in the Hungarian population, SLEEP 2008 22nd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, LLC, June 7–12, in Baltimore, Maryland.
- [9] *Akerstedt, T., Nilsson, P. M.*: Sleep as restitution: an introduction. *J. Intern. Med.*, 2003, 254, 6–12.
- [10] *Trento, M., Broglio, F., Riganti, F. és mtsai*: Sleep abnormalities in type 2 diabetes may be associated with glycemic control. *Acta Diabetol.*, 2008, 45, 225–229.
- [11] *Knutson, K. L., Ryden, A. M., Mander, B. A. és mtsai*: Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166, 1768–1774.
- [12] *Dunai A., Mucsi I., Juhász J. és mtsai*: Az obstruktív alvási apnoe epidemiológiája, diagnosztikája, kezelése és cardiovascularis szövődményei. *Orv. Hetil.*, 2006, 147, 1559–1564.
- [13] *Dunai A., Mucsi I., Juhász J. és mtsai*: Az obstruktív alvási apnoe hatása a cardiovascularis betegségek kialakulására es prognózisára. *Orv. Hetil.*, 2006, 147, 2303–2311.
- [14] *Dunai, A., Keszei, A. P., Kopp, M. S. és mtsai*: Cardiovascular disease and health-care utilization in snorers: a population survey. *Sleep*, 2008, 31, 411–416.
- [15] *Iiyori, N., Alonso, L. C., Li, J. és mtsai*: Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, 175, 851–857.
- [16] *Oltmanns, K. M., Gebringer, H., Rudolf, S. és mtsai*: Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, 169, 1231–1237.
- [17] *Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M. és mtsai*: Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.*, 2004, 114, 1752–1761.
- [18] *Loredo, J. S., Ziegler, M. G., Ancoli-Israel, S. és mtsai*: Relationship of arousals from sleep to sympathetic nervous system activity and BP in obstructive sleep apnea. *Chest*, 1999, 116, 655–659.
- [19] *Punjabi, N. M., Beamer, B. A.*: C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep*, 2007, 30, 29–34.
- [20] *Bonnet, M. H., Berry, R. B., Arand, D. L.*: Metabolism during normal, fragmented, and recovery sleep. *J. Appl. Physiol.*, 1991, 71, 1112–1118.
- [21] *Netzer, N. C., Stoohs, R. A., Netzer, C. M. és mtsai*: Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1999, 131, 485–491.
- [22] *Polotsky, V. Y., Wilson, J. A., Haines, A. S. és mtsai*: The impact of insulin-dependent diabetes on ventilatory control in the mouse. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 163, 624–632.
- [23] *Einhorn, D., Stewart, D. A., Erman, M. K. és mtsai*: Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocr. Pract.*, 2007, 13, 355–362.
- [24] *Resnick, H. E., Redline, S., Shabbar, E. és mtsai*: Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabet. Care*, 2003, 26, 702–709.
- [25] *Young, T., Palta, M., Dempsey, J. és mtsai*: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1230–1235.
- [26] *West, S. D., Nicoll, D. J., Stradling, J. R.*: Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax*, 2006, 61, 945–950.
- [27] *Foster, G., Kuna, S. T., Sanders, M. H. és mtsai*: Sleep apnea in obese adults with type 2 diabetes: baseline results from sleep AHEAD study [abstract]. *Sleep*, 2005, 28, 66.
- [28] *Meslier, N., Gagnadoux, F., Giraud, P. és mtsai*: Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur. Respir. J.*, 2003, 22, 156–160.
- [29] *Peltier, A. C., Consens, F. B., Sheikh, K. és mtsai*: Autonomic dysfunction in obstructive sleep apnea is associated with impaired glucose regulation. *Sleep Med.*, 2007, 8, 149–155.
- [30] *Ip, M. S. M., Lam, B., Ng, M. M. T. és mtsai*: Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 165, 670–676.
- [31] *Elmasry, A., Lindberg, E., Berne, C. és mtsai*: Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J. Intern. Med.*, 2001, 249, 153–161.
- [32] *Reichmuth, K. J., Austin, D., Skatrud, J. B. és mtsai*: Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, 172, 1590–1595.
- [33] *Shin, C., Kim, J., Lee, S. és mtsai*: Association of habitual snoring with glucose and insulin metabolism in nonobese Korean adult men. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, 171, 287–291.
- [34] *Al-Delaimy, W. K., Manson, J. E., Willett, W. C. és mtsai*: Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am. J. Epidemiol.*, 2002, 155, 387–393.
- [35] *Elmasry, A., Janson, C., Lindberg, E. és mtsai*: The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes: a 10-year follow-up study in a male population. *J. Intern. Med.*, 2000, 248, 13–20.
- [36] *Vgontzas, A. N., Brixler, E. O., Chrousos, G. P. és mtsai*: Obesity and sleep disturbances: Meaningful sub-typing of obesity. *Arch. Physiol. Biochem.*, 2008, 114, 224–236.
- [37] *Young, T., Shabbar, E., Nieto, F. J. és mtsai*: Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, 893–900.
- [38] *Peppard, P. E., Young, T., Palta, M. és mtsai*: Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*, 2000, 284, 3015–3021.
- [39] *Vgontzas, A. N., Tan, T. L., Bixler, E. O. és mtsai*: Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch. Intern. Med.*, 1994, 154, 1705–1711.
- [40] *Alam, I., Lewis, K., Stephens, J. W. és mtsai*: Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: All pro-inflammatory states. *Obes. Rev.*, 2007, 8, 119–127.
- [41] *Vgontzas, A. N., Bixler, E. O., Chrousos, G. P.*: Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J. Intern. Med.*, 2003, 254, 32–44.
- [42] *Alexander, C. M., Landsman, P. B., Teutsch, S. M. és mtsai*: NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*, 2003, 52, 1210–1214.
- [43] *Alberti, K. G., Zimmet, P., Shaw, J.*: Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med.*, 2006, 23, 469–480.
- [44] *Kostoglou-Athanassiou, I., Athanassiou, P.*: Metabolic syndrome and sleep apnea. *Hippokratia*, 2008, 12, 81–86.
- [45] *Vgontzas, A. N., Bixler, E. O., Chrousos, G. P.*: Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med. Rev.*, 2005, 9, 211–224.
- [46] *Logan, A. G., Perlukowski, S. M., Mente, A. és mtsai*: High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J. Hypertens.*, 2001, 19, 2271–2277.
- [47] *Dunaif, A.*: Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr. Rev.*, 1997, 18, 774–800.
- [48] *Bixler, E. O., Vgontzas, A. N., Lin, H. M. és mtsai*: Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 163, 608–613.
- [49] *Bottini, P., Redolfi, S., Dottorini, M. L. és mtsai*: Autonomic neuropathy increases the risk of obstructive sleep apnea in obese diabetics. *Respiration*, 2008, 75, 265–271.
- [50] *Lamond, N., Tiggemann, M., Dawson, D.*: Factors predicting sleep disruption in type II diabetes. *Sleep*, 2000, 23, 415–416.
- [51] *Van Cauter, E., Polonsky, K. S., Scheen, A. J.*: Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr. Rev.*, 1997, 18, 716–738.



- [52] Golden, S. H., Lazo, M., Carnethon, M. és mtsai: Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA*, 2008, 299, 2751–2759.
- [53] Harsch, I. A., Schablin, S. P., Radespiel-Troger, M. és mtsai: Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, 169, 156–162.
- [54] Harsch, I. A., Schablin, S. P., Bruckner, K. és mtsai: The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration*, 2004, 71, 252–259.
- [55] Hassaballa, H. A., Tulaimat, A., Herdegen, J. J. és mtsai: The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.*, 2005, 9, 176–180.
- [56] Trenell, M. I., Ward, J. A., Yee, B. J. és mtsai: Influence of constant positive airway pressure therapy on lipid storage, muscle metabolism and insulin action in obese patients with severe obstructive sleep apnoea syndrome. *Diabetes Obes. Metab.*, 2007, 9, 679–687.
- [57] Erman, M. K., Stewart, D., Einhorn, D. és mtsai: Validation of the ApneaLink for the screening of sleep apnea: a novel and simple single-channel recording device. *J. Clin. Sleep Med.*, 2007, 3, 387–392.

(Mucsi István dr.,  
Budapest, Nagyváradi tér 4., 1089  
e-mail: istvan@nefros.net)

## A Kiskunfélegyházi Városi Kórház-Rendelőintézet Gyógyfürdő és Rehabilitációs Központ (6100 Kiskunfélegyháza, Fadrusz J. u. 4.)

pályázatot hirdet az alábbi szakorvosi munkakörök betöltésére:

- Belgyógyászati Osztályra – 1 fő,
- Gyermekosztályra – 1 fő, valamint
- Mátrix Osztály sebészeti részlegére – 1 fő részére.

*Feladat:* valamennyi munkakörben a munkaköri leírásban foglaltak alapján a szakirányú képesítésnek megfelelő szakorvosi tevékenység végzése.

### Pályázati feltételek:

- orvostudományi egyetemi végzettség,
- szakorvosi képesítés,
- büntetlen előélet.

### Előnyt jelent:

- társszakmában szerzett szakvizsga,
- diagnosztikai jártasság.

### A pályázathoz csatolandó:

- iskolai végzettséget, szakképzettséget igazoló okirat hiteles másolata,
- részletes szakmai önéletrajz,
- 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
- orvosok országos nyilvántartásába vételéről igazolás másolata,
- nyilatkozat arra vonatkozóan, hogy pályázatát az illetékes bírálók megismerjék és véleményezzék.

**Bérezés:** a Kjt. Rendelkezései alapján, ill. megegyezés szerint kiemelt díjazás.

**Egyéb juttatás:** szolgálati lakás biztosított.

A pályázat benyújtásának határideje: 2010. január 7.

A pályázat elbírálásának határideje: 2010. január 10.

Az állások a pályázati elbírálást követően, 2010. január 15-étől tölthetők be.

A pályázatokat a fenti címre, Dr. Kovács József főigazgató főorvosnak címezve kell benyújtani, személyesen vagy postai úton.

Postai benyújtás esetén a borítékon kérjük feltüntetni:

„Belgyógyász szakorvosi pályázat”

vagy

„Gyermekgyógyász szakorvosi pályázat”

vagy

„Sebész szakorvosi pályázat”