

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanısı Alan Hastalarda Tip 2 Diabetes Mellitus Oranı

Type 2 Diabetes Mellitus Rate in Patients Diagnosed with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Doğan Nasır BİNİCİ,^a
Murat KAYABEKİR,^b
Özge TİMUR,^a
Pinar TOSUN TAŞAR,^c
Mehmet Ali KAYGIN,^d
Zakir ARSLAN,^e
Hakan GÖZCÜ,^a
Faruk YILDIZ^a

^aİç Hastalıkları Kliniği,

^bUyku ve Elektrofizyoloji Laboratuvarı,

^cGeriatri Kliniği,

^dKalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,

^eAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,

Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Erzurum

Geliş Tarihi/Received: 13.03.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 17.08.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:

Özge TİMUR

Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum,

TÜRKİYE/TURKEY

ozgetimur@yahoo.com

ÖZET Amaç: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu atakları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. Obezite, OUAS ve Tip 2 Diabetes mellitus (Tip 2 DM) gelişimi arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku ve Elektrofizyoloji Laboratuvarı'nda gecelik polisomnografi (PSG) kayıtları ile 2013-2014 yılları arasında OUAS tanısı alan hastalarda Tip 2 DM oranı araştırılmıştır. 2013 yılında 575, 2014 yılında 539 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. **Bulgular:** Uyku laboratuvarında incelenen 1114 hastanın 336'sı orta-ağır OUAS tanısı almıştır. Bu 336 hastanın verileri incelendiğinde, 72 (%21,4)'sinde Tip 2 DM saptanmıştır. **Sonuç:** OUAS tanısı alan tüm hastalarda diyabet varlığı araştırılmalıdır. Ayrıca, diyabet tanısı almış olan hastalar OUAS açısından değerlendirilmeli ve risk grubunda olanlara PSG yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Uyku apne sendromları; diabetes mellitus

ABSTRACT Objective: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is characterized by recurrent complete (apnea) or partial (hypopnea) upper airway obstruction attacks during sleep and often a reduction in blood oxygen saturation. There is a close relationship between obesity, OSAS and type 2 diabetes mellitus (Type 2 DM) development. **Material and Methods:** In our study, we have investigated the rate of Type 2 DM in patients diagnosed OSAS by night polysomnography recordings in Erzurum Regional Training and Research Hospital Sleep and Electrophysiology Laboratory during 2013-2014 years. 575 patients in 2013 and 539 patients in 2014 were included in this study. **Results:** 336 of 1114 patients examined in sleep laboratory diagnosed with moderate-to-severe OSAS. The data of 336 patients who were diagnosed with moderate-to-severe OSAS examined and Type 2 DM was found in 72 (21.4%) patients. **Conclusion:** As a result, the presence of diabetes should be investigated in all patients diagnosed with OSAS. In addition, patients with diabetes should be evaluated of OSAS and polysomnography should be performed to patients at risk groups.

Key Words: Sleep apnea syndromes; diabetes mellitus

Türkiye Klinikleri J Intern Med 2016;1(2):71-5

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu atakları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. Apne ve/veya hipopnelerin yatış pozisyonu ve/veya uyku evreleri ile ilişkisi bu sendromun fizyopatolojisini etkileyen önemli faktörlerdir.¹ Grekçe “soluk alamama” anlamına gelen apne; 10 saniye veya

daha fazla süreyle ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır. Apneler obstrüktif, santral ve mikst olmak üzere üçe ayrılır. Solunum çabasının sürmesine rağmen ağız ve burunda hava akımının olmamasına “obstrüktif apne”, hem solunum çabasının hem de hava akımının olmamasına “santral apne”, başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmesine ise “mikst apne” denir. Hipopne; 10 saniye ve daha fazla süreyle hava akımında en az %50 azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda %3'lük düşme veya arousal gelişimidir. Arousal ise; mikro uyanıklık olarak da adlandırılabilen anormal solunum paterninin sonlanması sağlayan, daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir. Apne hipopne indeksi (AHİ), uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilir.

OUAS her iki cinste, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen en sık uyku bozukluğudur. OUAS'nin genel toplumda prevalansı %2-4 olarak bildirilmektedir. Diabetes mellitus (DM)'un prevalansının yaklaşık %13,2 civarında olduğu göz önüne alındığında OUAS'nin ne derecede sık görülen bir hastalık olduğu daha iyi anlaşılabilir.² Ayrıca erişkin popülasyonda astımdan daha yaygındır. OUAS'de risk faktörleri olarak erkek cinsiyet, ileri yaş, obezite, anatomik anomaliler, kalıtım ve uyku sırasında solunum kontrolündeki bozulma ileri sürülmektedir.³ Obezite ve erkek cinsiyet en önemli risk faktörleridir. En yüksek prevalans erkeklerde ve 40-65 yaş grubundadır. Altmış beş yaşından sonra prevalans azalmaktadır.

OUAS'nin majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku hâlidir. OUAS semptomları Tablo 1'de görülmektedir (Tablo 1).

OUAS'de altın standart tanı yöntemi “polisomnografi (PSG)” dir.⁴ PSG, uyku esnasında nörofizyolojik, kardiyorespiratuar ve diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin genellikle bütün gece boyunca devamlı olarak kaydedilmesinde kullanılan tekniklerin genel ismidir.⁵ PSG'nin duyarlılık ve özgüllüğü %95 oranındadır. OUAS tanısı; kliniği olan hastalarda apne-hipopne indeksi (AHİ)'nin >5 olması ve solunumsal olaylara solunum çabasının eşlik etmesi, kliniği olmayan hasta-

TABLO 1: OUAS semptomları.

TABLO 1: OUAS semptomları.	
Majör semptomlar	
Horlama	
Tanıklı apne	
Gündüz aşırı uyku hâli	
Kardiyopulmoner semptomlar	
Uykuda boğulma hissi	
Atipik göğüs ağrısı	
Noktürnal aritmiler	
Nöropsikiyatrik semptomlar	
Uyanınca baş ağrısı	
Yetersiz ve bölünmüş uyku	
İnsomni	
Karar verme yeteneğinde azalma	
Hafıza zayıflaması ve unutkanlık	
Karakter ve kişilik değişiklikleri	
Çevreye uyum güçlüğü	
Depresyon, anksiyete, psikoz	
Uykuda anormal motor aktivite	
Diğer semptomlar	
Ağız kuruluğu	
Gece terlemesi	
Noktürnal öksürük	
Noktüri, enürezis	
Libido azalması, empotans	
İşitme kaybı	
Gastroözofageal reflü	

OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu.

TABLO 2: OUAS sınıflaması.

AHİ	OUAS derecesi
5<	Basit horlama
5-15	Hafif
15-30	Orta
>30	Ağır

OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu; AHİ: Apne hipopne indeksi.

larda ise AHİ'nin >15 olması ve solunumsal olaylara solunum çabasının eşlik etmesi ve bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması ile konulur (Tablo 2). Kliniği olan hasta olarak kastedilen; başta horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hâli vb. OUAS semptom ve bulgularının bulunmasıdır.

OUAS ile pek çok klinik tablo arasında ilişki bulunmaktadır. Bazı durumlarda uyku apnesi primer patolojidir, bazılarında ise ilişkili hastalığın sadece bir bulgusudur (Tablo 3).

TABLO 3: OUAS ile ilişkili hastalıklar.

Üst solunum yolu patolojileri Hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon, septum deviasyonu, allerjik rinit, nazal polip, makroglossi, mikro ve retrognati, larenks hastalıkları
Akciğer hastalıkları Obstrüktif (KOAHA, astım) ve restrüktif akciğer hastalıkları
Endokrin hastalıklar Diabetes mellitus, hipertansiyon
Kardiyovasküler hastalıklar Aterosklerotik kalp hastalıkları, hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmiler
GİS hastalıkları Gastroözofageal hastalıklar
Kollajen doku hastalıkları SLE, romatoid artrit, CREST sendromu
Nörolojik hastalıklar Nöropatiler, primer kas hastalıkları, spinal hastalıklar, Miyastenia gravis
Psikiyatrik hastalıklar Depresyon, psikoz

OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; GİS: Gastrointestinal sistem; SLE: Sistemik lupus eritematozus.

OUAS'nin en spesifik ve etkin tedavi yöntemi CPAP sürekli pozitif havayolu basıncı [continuous positive airway pressure (CPAP)] tedavisidir.³ Risk faktörlerine yönelik önlemlerin alınması da tedavinin önemli basamaklarından biridir. Kilo verme, yatış pozisyonu (lateral yatış pozisyonu önerilir), alkol ve sedatif-hipnotiklerin kullanımının kesilmesi risk faktörlerine yönelik tedavinin en önemli basamaklarıdır. Eşlik eden hastalıkların da tedavisi önemlidir.

Diyabet, bütün dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artan ciddi iş gücü kaybı ve ekonomik yük getiren, akut ve kronik komplikasyonları olan, morbidite ve mortalitesi göz önüne alındığında önemli bir kronik hastalıktır. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II) sonuçlarına göre Türkiye'de DM oranı %13,7'dir. Bu oran çalışmamızın yapıldığı Doğu Anadolu Bölgesi'nde Türkiye ortalamasının üzerinde ve %18,2'dir. Bu çalışmanın alt grup sonuçları incelendiğinde; prediyabetik nüfus oranı %28,7, önemli bir diyabet ve OUAS risk faktörü olan obezite oranı %31,2 ve fazla kilolu nüfus oranı %37,5 olarak belirlenmiştir. Diyabet farkındalığı en düşük oranla Doğu Anadolu Bölgesi'ndedir.²

Obezite, OUAS ve Tip 2 DM gelişimi arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. "Sleep Heart Health Study" sonuçlarına göre çalışmaya katılan diyabetik hastaların yarısından fazlasında değişik derecelerde uykuda solunum bozukluğu, %23,8 oranında orta veya ciddi derecede solunum bozukluğu indeksi mevcuttur.⁶ Benzer şekilde OUAS hastalarının %40'ı tanı anında diyabetiktir.⁷ Yapılan birçok çalışmada hipoksinin insülin duyarlılığında azalmaya ve insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir.^{8,9}

Bizim çalışmamızda, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku ve Elektrofizyoloji Laboratuvarında bir gecelik PSG kaydı (Grass Technologies Twin Recording & Analysis Software sistemi) ile OUAS tanısı konan hastalarda Tip 2 DM oranını araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku ve Elektrofizyoloji Laboratuvarının 2013-2014 yılları arasındaki verileri retrospektif olarak incelenerek oluşturulmuştur. Çalışmamıza hastanemiz uyku laboratuvarında PSG ile OUAS tanısı alan 2013 yılında 575, 2014 yılında 539 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların verileri incelenmiş ve OUAS tanısı alanlardan aynı zamanda daha önceden diyabet tanısı almış olan hastalar belirlenmiştir.

BULGULAR

2013-2014 yılları arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Laboratuvarında incelenen 1114 hastanın 336'sı orta-ağır OUAS tanısı almıştır. Bu 336 hastanın verileri incelendiğinde 72 (%21,4)'sinde Tip 2 DM saptanmıştır. Tip 2 DM tanısı olan hastalar poliklinik kayıtlarından incelenmiş, kullanmakta oldukları ilaçlar sorgulanmış ve bu hastaların daha önceden diyabet tanısı almış oldukları teyit edilmiştir.

Diyabet tanısı alan bütün hastaların verileri incelendiğinde, 72'sinin beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplanmıştır. BKİ sonuçlarına göre toplam 37 hasta obez ve 15 hasta morbid obez olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4).

TABLO 4: Diyabet tanısı alan hastaların BKİ'lerine göre gruplandırılması.

	Normal	Kilolu	Obez	Morbid obez	Toplam
Erkek	2	12	19	6	39
Kadın	0	6	18	9	33
Toplam	2	18	37	15	72

BKİ: Beden kitle indeksi.

TABLO 5: Diyabet hastalarında BKİ ve apne derecesi.

BKİ/Apne derecesi	Normal	Kilolu	Obez	Morbid obez	Toplam
Orta	2	7	19	2	30
Ağır	0	11	18	13	42
Toplam	2	18	37	15	72

BKİ: Beden kitle indeksi.

Yaş ve BKİ arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. OUAS tanısı alan diyabetik hastaların apne ve BKİ skorları değerlendirildiğinde anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,012$). BKİ arttıkça apnenin şiddeti artmaktadır (Tablo 5).

Cinsiyet ve apne arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı ilişki saptanmamıştır.

TARTIŞMA

OUAS; hipertansiyon, obezite, kardiyovasküler hastalık ve insülin direnci gibi majör morbid durumlarla ilişkili sıklığı ve farkındalığı giderek artan bir hastalıktır. Yapılan birçok çalışmada, OUAS'nin diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^{10,11} Ayrıca diyabetik hastalar obezite, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi OUAS gelişimi için ek risk faktörlerine de sahiptirler. OUAS hastalarında Tip 2 DM prevalansı %15-30 arasında değişmekte iken Tip 2 DM hastalarında OUAS prevalansı %30-40 oranındadır.^{11,12} Einhorn ve ark.nın 2007 yılında yaptığı bir çalışmada 279 Tip 2 DM hastası OUAS açısından değerlendirilmiş ve OUAS prevalansı %48 olarak saptanmıştır.¹³

Fare modellerinde yapılan çalışmalarda, OUAS hastalarındaki aralıklı hipoksinin oksidatif stres bağlantılı olarak beta hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Ciddi derecedeki OUAS hastalarında diyabetik olmayanlarda bile glukoz kontrolü

bozulmaktadır.¹⁵ Kallianos ve ark.nın yaptığı bir çalışmada diyabetik olmayan hasta grubunda glukoz ve arteriyel kan basıncındaki değişiklikler OUAS'nin derecesi ile ilişkili bulunmuştur.¹⁶ Greco'nun çalışmasında OUAS ciddiyeti ve glukoz metabolizma değişiklikleri arasında ilişki saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, OUAS ve insülin direnci arasındaki ilişkinin glukoz metabolizmasındaki değişiklikler ve diyabet oluşumundan önce ortaya çıktığı belirtilmiştir.¹⁰ Son yapılan çalışmalarda OUAS tanısı olan kilolu olmayan erkek hastaların; oral glukoz tolerans testinden sonra %27'sinde düşük insülin duyarlılığı, %37'sinde ise artmış insülin sekresyonu saptanmıştır.¹⁷ Bu çalışmalar, OUAS'nin Tip 2 DM'den bağımsız kardiyovasküler hastalık risk faktörü olan insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Sökücü ve ark.nın çalışmasında, diyabetik olmayan OUAS hastalarında noktürnal hipoksi derecesinin artmış açlık şekeri, HbA1c ve C-reaktif protein düzeyleri ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.¹⁵ Aralıklı hipoksi sempatik aktivite artışı ve azalmış endotelial fonksiyon nedeni ile glukoz metabolizmasını bozmaktadır. Kent ve ark.nın çalışmasında da diyabetik olmayan hastalarda OUAS derecesi arttıkça glukoz metabolizması bozukluklarının arttığı gösterilmiştir.¹⁷

Yapılan çalışmalarda OUAS'li hastalarda Tip 2 DM sıklığı yaklaşık %30 oranında bildirilmiştir.^{8,9} Bizim çalışmamızda, OUAS hastalarında Tip 2 DM sıklığı %21,4 olarak saptanmıştır. Bu oran literatürden biraz düşük olmakla beraber literatür verilerine yakındır. Çalışmamızda sadece orta ve ağır OUAS tanısı almış olan hastaların verileri incelenmiştir. Hafif OUAS grubu çalışmaya dâhil edilmemiştir. Ayrıca, çalışma retrospektif olarak yürütüldüğü için bu oran sadece tanı almış hastaları yansıtmaktadır. TURDEP-II verilerine göre bölgemizde diyabet prevalansı Türkiye ortalamasının da üzerinde ve %18,2'dir.⁵ Ancak yine TURDEP-II verilerine göre bölgemiz diyabet farkındalığı en düşük olan bölgedir. Çalışmamız sadece tanı almış hastaları kapsamaktadır. Hiçbir hasta diyabet açısından tekrar değerlendirilmemiş ve hiçbir hastaya oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmamıştır. Bölgemizde diyabet farkındalığının

Türkiye geneline göre en düşük olmasını da göz önünde bulundurursak; OUAS tanısı almış olan hastalar yeniden değerlendirilse ve riskli hasta grubuna OGTT uygulansa bu oranın artacağını düşünmekteyiz.

Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında OUAS'nin metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^{18,19} Obezite, insülin direnci/DM temelinde gelişen metabolik sendrom OUAS gelişimine zemin oluşturmaktadır. Bütün bu çalışmalar ışığında, diyabet OUAS'nin hem sebebi hem de sonucudur. Bu yüzden OUAS hastalarında diyabetin kontrolü çok önemlidir.

Etkin kontrol edilmiş diyabet OUAS tedavisini ve kontrolünü kolaylaştırmaktadır. Benzer şekilde, OUAS tanısı alan diyabetik hastalarda OUAS tedavisi ile kan şekeri regülasyonu kolaylaşmaktadır. Etkin OUAS tedavisi ile azalan hipoksinin beta hücreleri üzerindeki etkisi ortadan kalkmakta böylece kan şekeri regülasyonu kolaylaşmaktadır.

SONUÇ

OUAS tanısı alan bütün hastalarda diyabet varlığı araştırılmalıdır. Ayrıca, diyabet tanısı almış olan hastalar OUAS açısından değerlendirilmeli ve risk grubunda olan hastalara PSG yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. American Academy of Sleep Medicine ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. 2nd ed. Westchester, Illinois: AASM; 2005. p.52-8.
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28(2):169-80.
3. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors of obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004;291(16):2013-6.
4. [Diagnostic Criteria and Treatment Algorithm of Different Types of OSAS]. Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu. Turkish Thoracic Society 2012;13(Suppl 1):36-40.
5. Köktürk O. [Diagnostic Methods and polysomnography in Sleep Respiratory Disorders]. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, editörler. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi. Bölüm 13. 1. Baskı. İstanbul; Euromat Entegre Matbaacılık; 2010. p.2109-25.
6. Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, et al; Sleep Heart Health Study. Diabetes and sleep disturbance: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2003;26(3):702-9.
7. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Oukel H, Urban T, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 2003; 22(1):156-60.
8. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(5):670-6.
9. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE; Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160(6):521-30.
10. Greco C, Spallone V. Obstructive sleep apnoea syndrome and diabetes. Fortuitous association or interaction? *Curr Diabetes Rev* 2015;12(2):129-55.
11. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(5):677-82.
12. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in large community based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283(14):1829-36.
13. 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.
14. Fang Y, Zhang Q, Tan J, Li L, An X, Lei P. Intermittent hypoxia-induced rat pancreatic β -cell apoptosis and protective effects of antioxidant intervention. *Nutr Diabetes* 2014; 4:e131.
15. Sökücü SN, Karasulu L, Dalar L, Özdemir C, Seyhan EC, Aydın Ş, et al. Effect of hypoxia on glucose metabolism in nondiabetic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 2013;49(8):321-5.
16. Kallianos A, Trakada G, Papaionnou T, Nikolopoulos I, Mitrakou A, Manios E, et al. Glucose and arterial blood pressure variability in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(14):1932-7.
17. Kent BD, Grote L, Bonsignore MR, Saare-ranta T, Verbraecken J, Lévy P, et al. Sleep apnoea severity independently predicts glycaemic health in nondiabetic subjects: the ESADA study. *Eur Respir J* 2014;44(1):130-9.
18. Rajan P, Greenberg H. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes mellitus. *Nat Sci Sleep* 2015;7:113-25.
19. Briancçon-Marjollet A, Weissenstein M, Henri M, Thomas A, Godin-Ribuot D, Polak J. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol Metab Syndr* 2015;7:25.