

## Diabetes und Schlafapnoesyndrom

# Müdigkeit – nicht immer Folge eines schlecht eingestellten Blutzuckers!

VON I. A. HARSCH

Hinweise, dass sich der Typ-2-Diabetes und das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) gegenseitig bedingen, nehmen zu. Deshalb sollten Sie bei Diabetikern, die über Müdigkeit und Konzentrationsstörungen klagen, gezielt nach einem OSAS fahnden. Einfache Fragen nach Einschlafneigung, verminderter Belastbarkeit, Tagesmüdigkeit und Schnarchen sind hier richtungsweisend. Eine interessante Diskussion ist, ob die Behandlung des OSAS mit der CPAP-(Continuous Positive Airway Pressure-)Therapie auch die diabetische Stoffwechsellage bessern kann.



### MMW-Fortbildungsinitiative: Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der  
MMW-Fortschritte der Medizin

#### Herausgeber:

Fachkommission Diabetes in Bayern –  
Landesverband der Deutschen Diabetes-  
Gesellschaft,  
Dr. med. Hans-J. Lüddecke (1. Vorsitzender)  
Cosimastr. 2  
D-81927 München

#### Redaktion:

Priv.-Doz. Dr. M. Hummel (Koordination);  
Prof. Dr. L. Schaaf (wissenschaftliche  
Leitung); Prof. Dr. P. Bottermann; Prof. Dr.  
M. Haslbeck; alle München.

#### Priv.-Doz. Dr. med. I. A. Harsch

Leiter Schwerpunkt  
Endokrinologie und  
Stoffwechsel, Univer-  
sität Erlangen-Nürn-  
berg, Med. Klinik 1,  
Erlangen



— Der Typ-2-Diabetes und das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) sind in den Industrieländern häufige Erkrankungen. So wird in der zur Prävalenz des OSAS bislang wichtigsten Untersuchung von Young (1993) die Häufigkeit mit 4% bei Männern und mit 2% bei Frauen (allgemeine Wohnbevölkerung im mittleren Alter) angegeben.

#### Was passiert beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom?

Im Zentrum der Pathophysiologie des OSAS steht der wiederholte Kollaps der Atemwege im Schlaf und die daraus resultierende Atemstörung im Sinne von Apnoen und Hypopnoen. Apnoen sind definiert als Atemstillstand, der länger als zehn Sekunden dauert, Hypopnoen als Reduktion, aber nicht komplettes Sistieren des Atemflusses auf unter 50% des Normalzustandes mit Abfall der Sauerstoffsättigung um mehr als 4%.

Folge der Hypoxien sind „Arousals“, d. h. Alarmreaktionen, die die Atmung wiederherstellen, aber die Schlafarchi-

tektur zerstören. Das führt zu unerholbarem Schlaf und Tagesmüdigkeit. Neben der typischen Tagesmüdigkeit ist das OSAS gekennzeichnet durch teilweise schwere kardiovaskuläre Komplikationen.

In Anbetracht der wachsenden Zahl von Patienten mit Diabetes mellitus in Deutschland sind allein aufgrund der hohen Prävalenz beider Krankheitsbilder Überschneidungen zu erwarten. Eine gängige klinische Beobachtung ist auch, dass der (typischerweise adipöse) Phänotyp des Typ-2-Diabetikers und des Patienten mit OSAS einander gleichen. Tatsächlich mehren sich Hinweise, dass sich die beiden Krankheitsbilder gegenseitig beeinflussen und sogar begünstigen können. Eine Studienlage hinsichtlich des Typ-1-Diabetes mellitus existiert kaum, sodass

sich der folgende Text in erster Linie auf den Typ-2-Diabetes bezieht.

#### Wie viele Diabetiker leiden an einem OSAS?

Überraschenderweise existieren zum jetzigen Zeitpunkt keine validen Daten an größeren Kollektiven, wie viele Diabetiker an einem OSAS leiden. Bei der Untersuchung von Patienten im Schlaflabor liefern die Daten der „Wisconsin Sleep Cohort“ allerdings wertvolle Hinweise. So fanden sich bei einer Gesamtgruppe von 1387 Personen in der Gruppe mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) > 15, d. h. bei Personen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit an einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom leiden, bei 14,7% ein Diabetes mellitus. Nur 2,8% der untersuchten Personen ohne OSAS (AHI <



Abb. 1 Patient im Schlaflabor: An dem vom Habitus nicht untypischen Betroffenen zeigt sich deutlich, dass neben Diabetes und Schlafapnoesyndrom die Patienten oft auch an anderen Facetten des metabolischen Syndroms leiden.

5) waren Diabetiker. Aus dem Datensatz errechneten die Autoren ein Risiko („odds ratio“) von 1,62, bei vorhandenem OSAS innerhalb von vier Jahren einen Diabetes zu entwickeln.

Ein grundsätzliches Problem zieht sich allerdings wie ein roter Faden durch solche Betrachtungen: die in beiden Gruppen typischerweise vorhandene Adipositas. So lag in der erstgenannten Gruppe mit OSAS und hoher Diabetesprävalenz auch der durchschnittliche BMI bei 34,2 kg/m<sup>2</sup>, in der Gruppe ohne OSAS und mit niedriger Diabetesprävalenz bei 27,9 kg/m<sup>2</sup>. Dies erschwert Aussagen, ob das Vorhandensein eines OSAS an sich die Entstehung eines Diabetes begünstigt und umgekehrt oder ob es nicht vor allem die Adipositas ist, die das Entstehen beider Krankheitsbilder triggert (s. Kasten unten).

### Bessert sich die Diabeteseinstellung bei Behandlung des OSAS?

Es ist eine naheliegende und interessante Frage, ob nicht die Behandlung des OSAS auch die diabetische Stoffwechsellaage ohne Veränderung der Diabetestherapie bessern kann. Leider ist hier die Datenlage unklar. Untersuchungen, die eine Besserung der diabetischen Stoffwechsellaage unter CPAP-Behandlung aufzeigen, halten sich die Waage mit solchen, die derartige Effekte nicht beobachten konnten.

Ein großes Problem der bislang vorgelegten Untersuchungen sind kleine Patientenkollektive, kurze Studiendauern (typischerweise unter sechs Monaten), heterogene Gruppen hinsichtlich der Diabetesdauer, -therapie und -komorbiditäten. Tendenziell scheinen eher Diabetiker, die weniger adipös sind, von einer CPAP-Therapie zu profitieren.

In der Zukunft muss analysiert werden, welche Kollektive besonderer Aufmerksamkeit bedürfen und welche Faktoren bei den Patienten nachweislich die Stoffwechselsituation verbessern. Wenngleich dazu keine publizierten Studien vorliegen, wird von Kollegen aber häufig berichtet, dass eine suffiziente OSAS-Therapie bei schwer einstellbarer Stoffwechsellaage – im Sinne von erheblichen Schwankungen des Blutzuckers – diese verbessert.

### Begünstigt der Diabetes mellitus das Auftreten eines OSAS?

Es ist naheliegend, dass bereits manifeste Komplikationen des Diabetes mellitus, v. a. eine Neuropathie, zu schlafbezogenen Atemstörungen führen können. In der Diabetiker-Subgruppe der Sleep Heart Health Study (n = 5874; Größe der Subgruppe n =

## Was bringt das Fass zum Überlaufen?

### Pathophysiologische Zusammenhänge zwischen OSAS und Diabetes

Die Schwierigkeiten, aufgrund der für beide Erkrankungen typischen Adipositas (was auch für weitere Komorbiditäten wie Dyslipidämie, Hypertonus und Hyperurikämie gilt) eine Kausalität nachzuweisen, wurden bereits genannt. Dennoch gibt es eine Reihe von Hinweisen, dass das OSAS die Diabetesentstehung per se begünstigen kann.

Epidemiologische Studien können aufgrund des Aufwandes keine kompletten Polysomnografien bei allen Personen durchführen. Schnarchen, eine längere Schlafdauer mit trotzdem ineffektivem Schlaf („Tagesmüdigkeit“) oder eine nur kurze Schlafdauer können aber als indirekter Hinweis für ein OSAS angesehen werden.

Eine Schlafdauer von über neun und unter fünf Stunden geht bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für die Diabetesentstehung einher (Nurses' Health Study, n = 70 026, Beobachtungszeitraum: zehn Jahre). Dieser Schlafzeitraum gilt auch für Männer und Frauen (Schwedische Studie Region Dalarna, n = 1244, Beobachtungsdauer: zwölf Jahre) oder liegt bei über acht und unter fünf Stun-

den für Männer allein (Massachusetts Male Aging Study, n = 855, Beobachtungsdauer: 16 Jahre).

Es mehren sich in den letzten Jahren Untersuchungsergebnisse, die belegen, dass das OSAS per se mit einer vermehrten Insulinresistenz einhergeht. Dies hängt nicht nur mit der Adipositas zusammen. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch bis heute nicht genau bekannt.

#### Welche Rolle spielen nächtliche „Arousals“?

Die neben der Hypoxie an sich sehr eingängige Hypothese eines anti-insulinären Mechanismus aufgrund adrenerger Stimulation durch gehäufte „Arousal“-Reaktionen beim OSAS wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Nächtliche „Arousals“ sind nicht bewusst wahrgenommene Alarmreaktionen, die als Folge obstruktiver Ereignisse auftreten, um den Atemfluss wiederherzustellen. Sie werden als wesentliche Ursache der vermehrten Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit OSAS angesehen.

Dass es durch die adäquate Behandlung der Schlafapnoe mit CPAP-Therapie auch zur – dauernden – Besserung der Insulinsensitivität bei nicht diabetischen Patienten mit OSAS kommt, konnten wir bei 40 Betroffenen demonstrieren. Bei der CPAP-Therapie wird über eine Nasenmaske kontinuierlich ein konstanter Überdruck in die oberen Atemwege appliziert. Auf diese Weise wird durch eine „pneumatische Schienung“ der inspiratorische Atemwegskollaps mechanisch verhindert.

Die Besserung tritt bereits zwei Tage nach Einleitung der CPAP-Behandlung ein. In dieser Zeit können Änderungen des Lebensstils oder der Körperfettmasse noch keine Rolle spielen. Sie bleibt – die angemessene Benutzung des CPAP-Gerätes vorausgesetzt – auch nach mehr als zwei Jahren bestehen.

So könnte es prinzipiell möglich sein, dass es die noch zusätzlich durch das OSAS bedingte Insulinresistenz ist, die beispielsweise bei Personen mit gestörter Glukosetoleranz das Fass zum Überlaufen bringt und es zur manifest diabetischen Stoffwechsellaage kommt.

Tabelle 1

### Fragen bei der Epworth Sleepiness Scale

Jede dieser Alltagssituation wird bewertet nach der Einschlafwahrscheinlichkeit (wie unten angegeben, Skala 0–3)

1. Im Sitzen lesend
2. Beim Fernsehen
3. Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z. B. im Theater oder bei einem Vortrag)
4. Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause
5. Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen
6. Wenn Sie sitzen und sich mit jemandem unterhalten
7. Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen
8. Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen

Jede dieser Alltagssituationen wird beantwortet mit Werten von

- 0: Würde niemals einnicken
- 1: Geringe Wahrscheinlichkeit des Einnickens
- 2: Mittlere Wahrscheinlichkeit des Einnickens
- 3: Hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken

Ein kritischer Bereich wird ab zehn Punkten erreicht.

692) fand sich eine deutlich höhere Prävalenz von Parametern schlafbezogener Atemstörungen wie

- dem Respiratory Disturbance Index (Zahl von Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf),
- dem Apnoeindex (Zahl obstruktiver Apnoen pro Stunde Schlaf),
- dem Prozentsatz von Schlafzeit mit einer O<sub>2</sub>-Sättigung unter 90% und
- der Zahl zentraler Apnoen.

Eine überzeugende Datenlage, dass der Diabetes mellitus ohne manifeste Komplikationen per se ein OSAS begünstigen kann, existiert nicht.

#### Vorgehen in der Praxis

Bei einem hinsichtlich des OSAS symptomatischen Diabetiker dürfte ein Screening und ggf. eine Therapieeinleitung lohnend sein. Zur korrekten Diagnosestellung eines OSAS ist eine Untersuchung im Schlaflabor wünschenswert.

Zu den wichtigen Differenzialdiagnosen des OSAS gehören

- das adipositasassoziierte „Pickwick“- oder Adipositas-Hypoventilations-Syndrom. Hier führt die durch extreme Adipositas vermehrte Atemarbeit bereits tagsüber zu alveolärer

Hypoventilation und Hyperkapnie, was beim OSAS nicht der Fall ist.

- die ZNS-Schädigungen (Neuropathie!). Hier kann es zur Cheyne-Stokes-Atmung kommen: periodisch wiederkehrendes An- und Abschwelen der Atmung.

In beiden Fällen ist die Therapie unterschiedlich zu der des OSAS.

Schon die einfachen Fragen nach Schnarchen, Tagesmüdigkeit und Sekundenschlaf am Tag sind hier richtungsweisend und die Symptome können sich durch die CPAP-Behandlung drastisch bessern. Nicht immer sind Tagesmüdigkeit und Konzentrationsstörungen Folge eines schlecht eingestellten Diabetes!

Ein gut evaluiertes Werkzeug zur Erfassung der Tagesmüdigkeit ist die Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Tab. 1). Sie besteht aus acht Fragen zur Wahrscheinlichkeit, in Alltagssituationen einzuschlafen, und kann vom Patienten in wenigen Minuten und somit prinzipiell noch im Wartezimmer ausgefüllt werden. Die ESS ist über vielerlei Links im Internet zugänglich.

Leider hat die CPAP-Therapie ihre Akzeptanzprobleme. Es ist kaum zu erwarten, dass Diabetiker mit OSAS, die

diesbezüglich subjektiv symptomfrei sind, diese Therapie langfristig akzeptieren werden. Bei Patienten mit Leidensdruck ist die Akzeptanz der Therapie weitaus höher, denn sie zielt nicht nur auf eine mögliche Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils, sondern auch der Lebensqualität.

#### Fazit für die Praxis

Hinweise, dass sich der Diabetes mellitus Typ 2 und das Obstruktive Schlafapnoesyndrom gegenseitig begünstigen, nehmen zu. Dies scheint nicht nur Folge der typischen Adipositas beider Patientengruppen zu sein. Diese allein lässt aber schon den Schluss zu, dass nicht wenige Patienten an beiden Erkrankungen leiden.

Auch die Literatur der letzten Jahre liefert Grund zur Annahme, dass sich bei manchen Diabetikern, die an einem OSAS leiden, durch eine konsequente Therapie der Schlafapnoe die Stoffwechselsituation bessern lässt. Sinnvoll und in der Praxis einfach durchführbar ist eine gezielte Anamneseerhebung hinsichtlich eines möglichen OSAS (Frage nach Tagesmüdigkeit, Einschlafneigung, verminderter Belastbarkeit, Schnarchen). Keinesfalls sollte Müdigkeit beim Diabetiker nur mit einer schlechten Stoffwechsellaage erklärt werden.

#### Literatur unter mmw.de

##### Anschrift des Verfassers:

Priv.-Doz. Dr. med. Igor Alexander Harsch, Leiter Schwerpunkt Endokrinologie und Stoffwechsel, Universität Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik 1, Ulmenweg 18, D-91054 Erlangen, E-Mail: igor.harsch@uk-erlangen.de

#### Keywords

**Type 2 Diabetes mellitus and Obstructive Sleep Apnoea Syndrome**

Diabetes mellitus – Obstructive sleep apnoea syndrome – Insulin resistance – Nasal continuous positive airway pressure treatment

## Literatur

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–1235
2. Fletcher EC. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. *Am J Med* 1995; 98: 118–128
3. Palomaki H. Snoring and the risk of ischaemic brain infarction. *Stroke* 1991; 199: 1021–1025
4. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes. A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1590–1595
5. Ayas NT, White DP, Al-Delaimi WK, Manson JAE, Stampfer MJ, Speizer FE, Patel S, Hu FB. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care* 2003; 26: 380–384
6. Mallon L, Broman J-E, Hetta J. High incidence of Diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration. *Diabetes Care* 2005; 28: 2762–2767
7. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 657–661
8. Punjabi NM, Sorkin JD, Karzel 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: 677–682
9. Ip MS, Lam B, Ng MMT, Lam WK, Tsang KWT, Lam KSL. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670–676
10. Harsch IA, Pour Schahin S, Radespiel-Tröger M, Weintz O, Jahreis H, Fuchs FS, Wiest GH, Hahn EG, Lohmann T, Konturek PC, Ficker JH. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 156–162
11. Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, et al. Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1681–1685.
12. Harsch IA, Schahin SP, Brückner K, Radespiel-Tröger M, Fuchs FS, Hahn EG, Konturek PC, Lohmann T, Ficker JH. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration*. 2004; 71: 252–259.
13. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 447–452.
14. Hassaballa HA, Tulaimat A, Herdegen JJ, Mokhlesi B. The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2005; 9: 176–180.
15. West, SD, Nicoll DJ, Wallace T.M., Matthews DR, Stradling JR. The effect of CPAP on insulin resistance and HbA<sub>1c</sub> in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007; 62 published online 8 Jun 2007; doi: 10.1136/thx.2006.074351
16. Ficker JH, Dertinger SH, Siegfried W, König HJ, Pentz M, Sailer D, Katalinic A, Hahn EG. Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: the role of cardiovascular autonomic neuropathy. *Eur Respir J*. 1998; 11: 14–9.
17. Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, Ewy GA, Howard BV, Punjabi NM; Sleep Heart Health Study. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care*. 2003; 26: 702–709
18. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale; *Sleep* 1991; 14: 540–545