

수면호흡장애와 대사적 기능장애

Sleep-Disordered Breathing and Metabolic Dysfunction

주 순 재¹ · 신 철²Soonjae Joo,¹ Chol Shin²

■ ABSTRACT

Sleep-disordered breathing (SDB) is associated with increased cardiovascular and cerebrovascular morbidity. Epidemiological and clinic-based studies have shown that SDB is related to impaired glucose tolerance and increased insulin resistance, independent of obesity. Despite of a consistent association between SDB and impaired glucose-insulin metabolism, the mechanism underlying this relationship has not been fully elucidated. It is recognized that hypoxemia and hypercapnia that occur in SDB provoke sympathetic nervous activity and catecholamine, epinephrine and norepinephrine, and cortisol are released. Sympathetic hyperactivity and increased catecholamines can impair glucose homeostasis by increasing glycogenolysis and gluconeogenesis, which can result in increased circulating insulin levels and increased risk of insulin resistance. A prospective study is needed to investigate the causal relationship between SDB and impaired glucose-insulin metabolism in a healthy population without diabetes, hypertension and obesity as etiologic risk factors. *Sleep Medicine and Psychophysiology* 2005 ; 12(1) : 17-22

Key words: Glucose tolerance · Insulin resistance · Sleep disorders.

서 론

수면호흡장애는 수면 중 상기도의 반복적인 폐쇄로 인해 수면 중 빈번히 발생하는 현상으로 일반 인구집단에서 성인 남자의 24% 및 여자의 9%가 만성적인 수면호흡장애 (apnea-hypopnea index, AHI ≥ 5 로 정의)를 겪고 있는 것으로 보고되고 있다(1). 이러한 수면호흡장애는 수면 중 저산소증 및 고이산화탄소증을 초래할 뿐만 아니라 야간에 지속적인 수면을 방해하기 때문에 수면호흡장애 환자들은 피곤함과 주간 졸림증을 자주 호소하고 있다. 또한 많은 임상 연구 및 Wisconsin Sleep Cohort Study와 Sleep

Heart Health Study 등 역학 연구 결과, 폐쇄성 수면무호흡증, 코골이 등 수면호흡장애가 고혈압(2-7), 심혈관(8-13) 및 뇌혈관 질환(10,14,15) 등 만성 질환의 발병 및 진전에 독립적인 위험인자임이 밝혀지고 있어 최근 수면호흡장애의 조기 진단 및 치료의 중요성이 새롭게 인식되고 있다.

본 론

수면무호흡은 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 내당능 장애, 비만 등으로 구성된 대사증후군(16-19)의 발생과 밀접한 관련이 있으며 인슐린 저항성이 이들 질환의 공통된 발병 인자로 보고되고 있다. 특히, 최근 들어 전 세계적으로 비만 인구가 꾸준히 증가하면서 일반 인구 집단에서도 내당능 장애 및 인슐린 저항성이 증가하고 있다. 미국의 제 3차 National Health and Nutrition Examination Survey 결과에 의하면 미국인 성인의 5.1%가 의사로 부터 진단받은 당뇨병 환자였으며, 의사로 부터 진단받지는 않았으나 당뇨병의 진단 기준을 충족시키는 인구 비율이 2.7%였다(20). 또한 공복시 혈당 농도가 110 mg/dl 이상(impaired fasting glu-

¹고려대학교 의과대학 연구원 인간유전체연구소

Institute of Human Genomic Study, Korea University Medical Science Research Center, Seoul, Korea

²고려대학교 안산병원 수면호흡장애센터

Pulmonary and Sleep Disorder Center, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, Ansan, Korea

Corresponding author: Chol Shin, Pulmonary and Sleep Disorder Center, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, #516 Gojan-1-dong, Danwon-gu, Ansan 425-707, Korea
Tel: 031) 412-5603, Fax: 031) 412-5604

E-mail: shinchol@pol.net

cose levels)인 비율이 성인의 6.9%였으며 15.6%가 내당능 이상(glucose intolerance)을 나타내었다(20).

1. 수면호흡장애의 증상과 대사적 기능장애

모집단을 토대로 한 연구(population-based study)에서 대상자들의 코골이나 목격된 무호흡(witnessed apnea)이 내당능 손상 및 인슐린 저항성 등 대사적 기능장애(metabolic dysfunction)와 관련이 있음이 보고되었다. Jennum 등(21)은 70세 일반인 남녀 804명을 대상으로 한 단면연구(cross-sectional study)에서 체질량지수, 신체활동, 음주 및 흡연 요인들을 보정한 후에도 코골이가 경구 당 부하검사 2시간 후 포도당 농도와 유의적인 연관성이 있음을 보고하였고, Grunstein 등(22)이 병원에 내원한 37~57세의 남녀 1,190명을 대상으로 실시한 또 다른 단면연구에서도 코골이나 목격된 무호흡이 나이, 체지방, 흡연, 음주, 약복용(여자의 경우 폐경상태) 등 관련 요인들을 보정한 후에도 공복시 혈장 인슐린 농도와 유의한 관련성이 있었다. 또한 Cardiovascular Health Study에 참여한 65세 이상 5,201명을 대상으로 한 단면연구(23)에서 여자의 경우 체질량지수를 보정한 후에도 코골이가 당뇨와 독립적으로 관련이 있었다고 하였다. 그러나 이러한 모집단을 토대로 한 연구들의 경우, 임상 연구나 동물모델을 이용한 연구보다 대체로 연구 대상자들의 수(표본의 크기)가 크기 때문에 수면호흡장애를 진단함에 있어서 수면다원검사 등 객관적 방법을 사용하기 어렵다는 제한점이 있다. 한편, 30~69세의 일반 인구집단의 30~69세 성인 남자 2,504명을 대상으로 실시한 10년간의 전향적 코호트 연구(prospective cohort study)(24)에서 체질량지수, 신체활동 정도, 흡연 및 음주 등 혼재 요인(confounding factor)들을 보정한 후에도 비만인 코골이군(obese snorers)의 10년에 걸친 당뇨병 발병 가능성이 비만하지 않은 비코골이군(non-obese snorers)에 비해 유의하게 높았다(OR=7.0 ; 95% CI : 2.9~16.9). 또한 미국의 40~65세 여자 간호사 69,852명을 대상으로 실시한 전향적 코호트 연구인 Nurses' Health Study(25)에서도 정기적인 코골이 환자군의 당뇨에 대한 상대 위험도가 비코골이군에 비해 유의하게 높았다(Relative risk=2.12 ; 95% CI : 1.55~2.83). 이와 같이 수면호흡장애의 증상들과 대사적 기능장애간에 독립적인 연관성이 있음이 단면연구들을 통하여 밝혀졌지만 이들 간의 원인·결과적 관계를 규명하기 위해서는 전향적 연구가 필요하며 이러한 측면에서 모집단을 토대로 한 두 개의 연구들(24,25)이 이미 수행되었으나 이들 연구에서는 대상자들의 당뇨 진단이 의사에 의해 이루어진 것이 아니라 대상자들 스스로가 당

뇨를 자가 진단하여 보고하였다는 연구 방법상의 제한점이 있었다.

2. 수면호흡장애와 대사적 기능장애

Oximetry나 수면다원검사 등 객관적 방법을 이용하여 수면호흡장애를 진단한 많은 연구들에서도 수면호흡장애와 포도당 및 인슐린 대사간의 유의한 연관성이 있음을 보고하였으며 이러한 연구들의 대부분은 병원에 내원한 수면호흡장애 환자들을 대상으로 하였다. Apnea-Hypopnea Index(AHI) 48.7 n/hr인 14명의 남자들(평균 연령 : 41.6세, 평균 체질량지수 : 38.4 kg/m²)을 대상으로 한 Vgontzas 등(26)의 연구에서 수면호흡장애 환자의 경구 당 부하검사 1시간 후 포도당 및 인슐린 농도가 나이, 성별 및 체질량지수를 조화시킨 대조군에 비해 유의하게 높게 나타났다. Ip 등(27)의 연구에서도 당뇨가 없는 270명의 병원에 내원한 대상자들 중 AHI≥5인 수면무호흡 환자에서 공복시 혈청 인슐린 수준 및 the homeostasis model assessment of insulin resistance(HOMA-IR) 값이 높아 인슐린 저항성이 더 컸음을 알 수 있었다. 또한 당뇨와 심장호흡기계 질환이 없는 건강한 지역사회 주민 155명(평균 연령 : 58.7세, 평균 체질량지수 : 30.5 kg/m²)을 대상으로 선정하여 이들 중 AHI≥5 이상인 대상자들은 내당능 이상의 위험도가 약 2배(OR=2.15 ; 95% CI : 1.05~4.38) 정도 높았고 이러한 내당능의 손상은 산소 불포화도와 관련이 있었음을 보고하였다(28). 수면무호흡의 심한 정도(severity of sleep apnoea)와 당뇨의 유병률 및 내당능 손상과의 연관성을 조사하기 위하여 494명의 폐쇄성 수면무호흡 환자와 수면무호흡은 없이 코만 고는 101명을 대상으로 단면적 임상 연구를 실시한 결과, 수면무호흡 환자들에서 당뇨 유병률과 내당능 이상의 비율이 유의하게 높았다(29). 또한 공복시와 경구 당 부하검사 2시간 후에서의 혈당농도는 수면무호흡의 심한 정도가 증가함에 따라 증가한 반면 인슐린 예민도는 감소하였다(29). Sleep Heart Health Study에 참여한 지역사회 거주자들 중 경증(mild) 수면호흡장애자 [호흡방해지수(respiratory disturbance index)=5~14.9 events/hour]와 중증 및 심한 정도(moderate to severe)의 수면호흡장애자 [호흡방해지수≥15 events/hour]들의 내당능에 대한 오즈비는 참조군(호흡방해지수<5 events/hour) 대상자들과 비교했을 때 각각 1.27(95% CI : 0.98~1.64) 및 1.46(95% CI : 1.09~1.97) 였다(30). 연구대상자들의 성별, 연령 등 특성과 연구 방법 등이 연구자에 따라 서로 다르기 때문에 이러한 연구결과들을 상호 완벽하게 비교하기는 어렵다 할지라도 수면호흡장애가 나이 및 비

만과 무관하게 독립적으로 내당능 이상 및 인슐린 저항성의 증가와 관련 있을 뿐 아니라 나아가 제 2형 당뇨병을 초래할 수 있다고 보고되고 있다. 그러나 이러한 연구들의 대부분이 비만 요인을 통제하기 위하여 통계학적 방법으로만 보정을 하였기 때문에 비만이 혼재 요인으로 여전히 작용할 수 있으며 비만 정도에 따라 수면호흡장애가 포도당 대사에 미치는 영향이 다를 수 있다. 이러한 점에 착안하여 신등(31)은 혈당과 혈압이 정상이며 비만하지 않은(허리둘레 ≤ 90 cm 또는 체질량지수 < 27.5 kg/m^2) 40~69세의 남자 2,719명을 대상으로 수면호흡장애가 포도당 및 인슐린 대사와 연관성이 있는지 조사하였다. 연구 결과 습관성 코골이군(≥ 4 days/week)의 1시간 및 2시간에서의 혈당과 2시간에서의 인슐린 농도가 비습관성 코골이군에 비해 각각 유의하게 높았다고 보고하였다. 한편, 평균 연령 10.9세의 비만한 아동들(평균 체질량지수 : 31.2 kg/m^2) 62명을 대상으로 실시한 연구에서도 AHI가 연령과 체질량지수와 독립적으로 공복시 인슐린 농도와 연관되어 있음을 보여주었다(32).

3. 병태 · 생리학적 기전

수면호흡장애와 내당능 및 인슐린 저항성간에 유의한 연관성이 있다는 연구 결과들이 꾸준히 보고되고 있으나 이러한 연관성을 설명할 수 있는 병태 · 생리학적 기전들에 관해서는 현재까지 명확히 밝혀지지 않았으며 이제까지 알려진 몇 가지 가설들은 다음과 같다. 수면호흡장애와 증가된 인슐린 저항성을 지닌 사람들 또는 당뇨 환자들이 공통적으로 지니고 있는 요인은 비만으로, 비만은 몸통과 상체에 체지방을 축적시켜 기도 크기(airway size)와 환기 능력에 직접적으로 영향을 미치게 된다. 즉, 상기도의 반경을 좁게 만들어 호흡구조(respiratory structures)에 기계적 압력(mechanical pressure)을 가할 뿐 아니라 상기도 구조를 붕괴시키는데 기여한다(33). 한편, 수면 호흡 장애와 인슐린 저항성간의 상호작용에 관한 모델을 그림 1에 나타내었다(34). 수면무호흡증에서 발생하는 저산소증과 고이산화탄소증은 교감신경을 활성화시켜(35-37) catecholamines, epinephrine과 norepinephrine 및 cortisol의 분비를 증가시키며(38,39) 이들 호르몬들은 글리코겐 분해(glycogenolysis)와 포도당 신생(gluconeogenesis)을 증가시킴으로써 포도당의 항상성을 손상시키고(40,41) 순환하는 인슐린 수준을 증가시켜 고혈당증(hyperglycemia)과 고인슐린혈증(hyperinsulinemia)을 초래한다. 따라서 이러한 일련의 생리학적 반응들은 인슐린 저항성을 증가시켜 제 2형 당뇨병을 유발시킨다(40). 또한 수면호흡장애에서 일어나는 저산소혈증

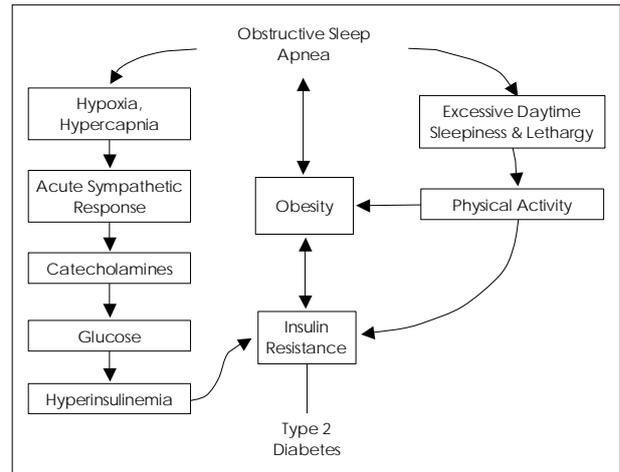


Fig. 1. Obstructive sleep apnea-diabetes interaction model (Chasens et al., 2003).

(hypoxemia)은 재산소화(reoxygenation)를 일으키며 수면 중 혈중 산소 농도 감소와 이에 따른 재산소화의 반복 과정(repetitive cycles)은 반응력이 큰 산소 화합물(reactive oxygen species)의 형성을 자극하며(42,43) 이는 차례로 tumor necrosis factor- α (TNF- α) 및 interleukin-6(IL-6)와 같은 inflammatory cytokines의 분비를 유도하게 된다. Inflammatory cytokines은 지방과 근육에 의한 포도당 흡수를 억제함으로써, 조절 호르몬과 반대 역할을 하는 호르몬(counter-regulatory hormone)의 농도를 증가시킴으로써, 그리고 지방 분해(lipolysis)를 촉진시켜 유리 지방산의 분비를 증가시킴으로써 인슐린 저항성을 조정하는데 중요한 역할을 한다(44,45). Vgontzas 등(26)과 Liu 등(46)은 수면호흡장애 환자의 혈장 TNF- α 및 IL-6 수준이 수면호흡장애가 없는 체중을 조화시킨(weight-matched) 대조군에 비해 유의하게 높았다고 보고하였다. 더불어 수면호흡장애는 intercellular adhesion molecule-1 및 C-reactive protein 등 다른 감염 매개자들(mediators of inflammation)을 증가시킨다고 하였다(47).

한편, 수면호흡장애와 인슐린 저항성과의 연관성에 관한 기전에 대한 증거들이 동물 모델에 의해서도 제시되었다. Davidson과 Aoki(48)는 수 시간에서 수 일간 지속적으로 저산소증에 노출시킨 쥐들에서 공복시 혈당과 인슐린 수준이 감소하였고 인슐린 예민도는 증가하였음을 보고하였다. 이는 수면으로 인한 저산소혈증이 인슐린 저항성 상태를 초래한다는 예상과 반대되는 결과로서, 저산소증에 노출된 기간에 따라 포도당 항상성 유지를 위해 서로 다른 반응을 유발시켰을 가능성이 있다. Polotsky 등(49)은 비만인 생쥐에서 간헐적인 저산소혈증은 대조군 생쥐에 비해 인슐린 수준이 5~7배 높았으며 이는 점차적으로 인슐린 저항성의

상태를 유발시킴을 보여주었다.

수면호흡장애에서 일어나는 저산소증에 대한 생존을 위한 정상적인 반응은 화학수용체를 매개체로 하여 기도 근육의 톤(tone)을 회복시키고 기도 폐쇄를 막기 위하여 수면 중 각성(arousals)을 유발시킨다. 심각한 수면 무호흡증 환자의 경우, 수면 중 이러한 무호흡과 각성이 밤새도록 반복되어 심각한 수면 분열(sleep disruption)을 일으키며 이로 인하여 충분한 수면시간을 유지할 수 없기 때문에 피곤을 자주 느끼고 주간 졸림증을 유발하게 된다. 만성적인 질이 낮은(poor quality) 수면은 활동 수준(activity level)을 저하시키고 이로 인해 체중이 증가하므로 비만으로 발전될 수 있고, 이러한 비만은 차례로 인슐린 저항성을 악화시켜 포도당 대사 이상을 초래함으로써 비만과 인슐린 저항성의 증가는 제 2형 당뇨병을 일으키게 된다(34). 역으로, 제 2형 당뇨병 환자에서 인슐린 저항성의 증가는 추가적인 체중 증가를 유발시킬 수 있으며 이는 수면무호흡증을 악화시킨다. 즉, 수면무호흡증은 인슐린에 의한 포도당 조절 및 관리를 방해함으로써 비만을 초래하게 된다.

수면호흡장애와 내당능 이상 또는 인슐린 저항성간의 인과관계를 설명해 줄 수 있는 명확한 증거는 아직 부족하지만 수면호흡장애가 내당능 이상 또는 인슐린 저항성에 독립적인 위험 요인으로 작용할 수 있다는 몇 가지 간접적인 증거들이 있다. 첫째, 수면호흡장애가 교감신경의 활성도를 증가시키며(35-37), 이러한 교감신경의 고활성도(hyperactivity)는 글리코겐 분해와 포도당 신생을 증가시킴으로써(40,41) 포도당의 항상성을 손상시킬 수 있다. 둘째, 동물 모델에서 저산소증에의 노출이 인슐린 저항성의 상태를 유발시킬 수 있다(50,51) 셋째, 수면시간 감소와 수면호흡장애에서 흔히 일어나는 이차적 수면 부채(sleep debt)가 정상적인 대상자들에서 내당능의 이상을 초래하였다(52).

4. 수면호흡장애의 치료와 대사적 기능 장애

수면호흡장애의 치료가 포도당 및 인슐린 대사에 미치는 영향을 조사하기 위하여 수면무호흡 환자에게 continuous positive airway pressure(CPAP, 지속적인 양압 보조기) 치료를 함으로써 치료 전후의 포도당 및 인슐린 농도를 측정하여 내당능 및 인슐린 저항성을 비교하였다. Brooks 등(53)은 수면호흡장애가 있는 당뇨병자들(평균 체질량지수 : 42.7 kg/m²)에게 4개월 동안 CPAP 치료를 실시한 결과 인슐린 반응성이 향상되었음을 보고하였고, Harsch 등(54)의 연구에서도 수면무호흡 환자(AHI>20) 40명에게 2일간 CPAP 치료를 한 후 인슐린 예민도가 증가하였으며 이는 3개월간의 지속적인 CPAP 치료기간 동안에도 유

지되었다고 하였다. 그러나 이밖에 대부분의 연구들(55-60)에서는 CPAP 치료가 수면무호흡 환자들의 내당능이나 인슐린 저항성을 호전시키지 못한 것으로 나타났다. 이와 같이 연구들 간에 일치된 결과를 보이지 않은 것은 몇 가지 요인들에 기인하는 것 같다. 첫째, CPAP 치료에 대한 순응도가 연구들에서 객관적으로 측정되지 않았다는 점이다(27). 결과적으로, 내당능이나 인슐린 예민도가 개선되지 않았다는 것은 CPAP 치료에 대한 순응도가 낮았음을 뜻한다. 둘째, 수면호흡장애가 저산소혈증과 주기적인 수면 분열에 미치는 영향이 내당능이나 인슐린 예민도에 있어서 비가역적 변화를 초래할 수 있다(61). 셋째, 비교적 적은 표본수와 대조군의 결여가 연구 결과들을 일반화시키는데 한계가 있다.

결론

수면호흡장애는 고혈압, 심혈관 및 뇌혈관 질환 등 만성 질환의 발병과 밀접히 관련되어 있으며 내당능 장애나 인슐린 저항성의 증가와도 유의한 연관성이 있음이 밝혀졌다. 따라서 수면호흡장애를 조기 진단하여 치료함으로써 이러한 질환의 발병 위험성을 감소시킬 수 있을 것으로 사료된다. 또한 수면호흡장애와 대사 장애간에 명확한 원인·결과의 상관성을 규명하기 위해서 장기간에 걸친 대규모의 전향적 역학 연구가 필요한 실정이다.

중심 단어 : 수면호흡장애 · 내당능 · 인슐린 저항성.

REFERENCES

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. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension *Arch Intern Med* 1997;157:1746-1752
3. 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;283:1829-1836
4. Peppard PE, Young YB, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension, *N Engl J Med* 2000;342:1378-1384
5. Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med* 1994;120:382-388
6. Rauscher H, Popp W, Zwick H. Systemic hypertension in snorers with and without sleep apnea. *Chest* 1992;102:367-371
7. Schmidt-Nowara WW, Coultas DB, Wiggins C, Skipper BE, Samet JM. Snoring in a Hispanic-American population: risk factors and association with hypertension and other morbidity. *Arch Intern Med* 1990;150:597-601

8. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:19-25
9. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980;3: 221-224
10. Jennum P, Sjol A. Snoring, sleep apnoea and cardiovascular risk factors: the MONICA II Study. *Int J Epidemiol* 1993;23:439-444
11. Jennum P, Schultz-Larsen K, Davidsen M, Christensen NJ. Snoring and risk of stroke and ischemic heart disease in a 70 year old population. A 6-year follow-up study. *Int J Epidemiol* 1994;23:1159-1164
12. Jennum P, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Risk of ischemic heart disease in self-reported snorers. A prospective study of 2,937 men aged 54-74 years: the Copenhagen Male Study. *Chest* 1995;108: 138-142
13. Zanineli A, Fariello R, Boni E, Corda L, Alicandri C, Grassi V. Snoring and risk of cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 1991;32:347-351
14. Neau JP, Meurice JC, Paquereau J, Chavagnat JJ, Ingrand P, Gil R. Habitual snoring as a risk factor for brain infarction. *Acta Neurol Scand* 1995;92:63-68
15. Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 1991;22:1021-1025
16. Levinson PD, McGarvey ST, Carlisle CC, Eveloff SE, Herbert PN, Millman RP. Adiposity and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103:1336-1342
17. Grunstein R, Wilcox I, Yang TS, Gould Y, Hedner J. Snoring and sleep apnoea in men: association with central obesity and hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:533-540
18. 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:S25-S28
19. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607
20. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;21:518-524
21. Jennum P, Schultz-Larsen K, Christensen NJ. Snoring, sympathetic activity and cardiovascular risk factors in a 70 year old population. *Eur J Epidemiol* 1993;9:477-482
22. Grunstein RR, Stenlof K, Hedner J, Sjostrom L. Impact of obstructive sleep apnea and sleepiness on metabolic and cardiovascular risk factors in the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:410-418
23. Enright PL, Newman AB, Wahl PW, Manolio TA, Haponik EF, Boyle PJ. Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5,201 older adults. *Sleep* 1996;19:531-538
24. Elmasry A, Janson C, Lindberg E, Gislason T, Tageldin MA, Boman G. 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
25. Al-Delaimy WK, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: A prospective study. *Am J Epidemiol* 2002;155:387-393
26. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151-1158
27. 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;165:670-676
28. Punjabi NM, Sorkin JD, Katz 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
29. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Oukel H, Urban T, Racineux JL. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003;22:156-160
30. 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;160:521-530
31. Shin C, Kim J, Kim J, Lee S, Shim J, In K, Kang K, Yoo S, Cho N, Kimm K, Joo S. Association of habitual snoring with glucose and insulin metabolism in nonobese Korean adult men. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:287-291
32. de la Eva RC, Baur LA, Donaghue KC, Waters KA. Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects. *J Pediatr* 2002;140:654-659
33. Grunstein RR. Endocrine disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders;2000. p.1103-1112
34. Chasens ER, Weaver TE, Umlauf MG. Insulin resistance and obstructive sleep apnea: is increased sympathetic stimulation the link? *Biol Res Nurs* 2003;5:87-96
35. Fletcher EC. Sympathetic activity and blood pressure in the sleep apnea syndrome. *Respiration* 1997;64 Suppl 1:22-28
36. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96: 1897-1904
37. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2003;26:15-19
38. Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW, Fletcher JG. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep* 1987;10:35-44
39. Strohl KP, Boehm KD, Denko CW, Novak RD, Decker MJ. Biochemical morbidity in sleep apnea. *Ear Nose Throat J* 1993;72:34, 39-41
40. Marshall S, Garvey WT, Traxinger RR. New insights into the metabolic regulation of insulin action and insulin resistance: role of glucose and amino acids. *FASEB J* 1991;5:3031-3036
41. Hjalmarson A, Aasebo U, Birkeland K, Sager G, Jorde R. Impaired glucose tolerance in patients with chronic hypoxic pulmonary disease. *Diabetes Metab* 1996;22:37-42
42. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, Seeger W, Grimminger F. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162 (2 Pt 1) :566-570
43. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:934-939
44. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91
45. Stumvoll M, Haring H. Insulin resistance and insulin sensitizers. *Horm Res* 2001;55 Suppl 2:3-13
46. Liu H, Liu J, Xiong S, Shen G, Zhang Z, Xu Y. The change of interleukin-6 and tumor necrosis factor in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Tongji Med Univ* 2000;20:200-202
47. Mills PJ, Dimsdale JE. Sleep apnea: a model for studying cytokines, sleep, and sleep disruption. *Brain Behav Immun* 2004;18:298-303
48. Davidson MB, Aoki VS. Fasting glucose homeostasis in rats after chronic exposure to hypoxia. *Am J Physiol* 1970;219:378-383

49. Polotsky VY, Li J, Punjabi NM, Rubin AE, Smith PL, Schwartz AR, O'Donnell CP. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *J Physiol* 2003;552 (Pt 1) :253-264
50. Cheng N, Cai W, Jiang M, Wu S. Effect of hypoxia on blood glucose, hormones, and insulin receptor functions in newborn calves. *Pediatr Res* 1997;41 :852-856
51. Raff H, Bruder ED, Jankowski BM. The effect of hypoxia on plasma leptin and insulin in newborn and juvenile rats. *Endocrine* 1999;11: 37-39
52. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435-1439
53. Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, Ross G, McGhee S, Grunstein RR, Sullivan CE, Yue DK. 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
54. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, Weintz O, Jahreiss 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
55. Stoohs RA, Facchini FS, Philip P, Valencia-Flores M, Guilleminault C. Selected cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal continuous positive airway pressure (n-CPAP). *Sleep* 1993;16(8 Suppl) :S141-S142
56. Davies RJ, Turner R, Crosby J, Stradling JR. Plasma insulin and lipid levels in untreated obstructive sleep apnoea and snoring: their comparison with matched controls and response to treatment. *J Sleep Res* 1994;3:180-185
57. Saarelainen S, Lahtela J, Kallonen E. Effect of nasal CPAP treatment on insulin sensitivity and plasma leptin. *J Sleep Res* 1997;6:146-147
58. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, Mishima M, Nakamura T, Nakao K, Ohi M. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999;100:706-712
59. Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118:580-586
60. Smurra M, Philip P, Taillard J, Guilleminault C, Bioulac B, Gin H. CPAP treatment does not affect glucose-insulin metabolism in sleep apneic patients. *Sleep Med* 2001;2:207-213
61. Punjabi NM, Ahmed MM, Polotsky VY, Beamer BA, O'Donnell CP. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. *Respir Physiol Neurobiol* 2003;136:167-178