

## 수면 무호흡과 대사성 기능 부전(대사성 증후군)

허 경

연세대학교 의과대학 신경과학교실

### Sleep Apnea and Metabolic Dysfunction(Metabolic Syndrome)

Kyoung Heo, M.D.

*Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine*

The metabolic syndrome represents a clustering of several interrelated risk factors of metabolic origin that are thought to increase cardiovascular risk. One metabolic abnormality that may underlie several clinical characteristics of the metabolic syndrome is insulin resistance. The evidence that obstructive sleep apnea may independently lead to the development of both insulin resistance and individual clinical components of the metabolic syndrome, has been accumulated. Continuous positive airway pressure treatment for sleep apnea may be helpful for improvement of metabolic syndrome although the evidence is still insufficient. Intermittent hypoxemia and sleep fragmentation in sleep apnea can trigger a cascade of pathophysiological events, including autonomic activation, alterations in neuroendocrine function, and release of potent proinflammatory mediators such as tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6. The converse may also be true, in that metabolic abnormalities associated with the metabolic syndrome and insulin resistance may potentially exacerbate sleep apnea and daytime sleepiness. The notion that sleep apnea exert detrimental metabolic effects may help explain the increasing prevalence of the metabolic syndrome and insulin resistance in the general population, and may have important therapeutic implications to combat the metabolic and cardiovascular disease.

**Key Words :** Obstructive sleep apnea, Metabolic syndrome, Insulin resistance

## 서 론

오래 전부터 폐쇄성 수면 무호흡증이 비만이나 심혈관 문제와 강력한 연관성이 있다는 인식에도 불구하고 폐쇄성 수면 무호흡증(obstructive sleep apnea; OSA)은 ‘전신 질환’이라기보다는 호흡 통로의 ‘국소적인 이상’으로 간주되어왔다. OSA는 정확하게 정의되지는 않은 병리생리적인 상태를 지칭하는 대사성 증후군(metabolic syndrome)과 밀접한 연관성이 있어 대사성 증후군의 하나의 양상이라고 간주될 수 있는 증거들이 요약될 것이다.

Adult Treatment Panel(ATP) III(2001)<sup>1</sup>의 권고에 의해 대사성 증후군은 다음 다섯 가지 기준에서 세 가지 이상이 있을 때 진단 되어진다; 1) 복부 미만(허리 둘레의 증가; 남자는 102 cm, 여자는 88 cm 이상), 2) triglycerides의 증가(150 mg/dL 이상), 3) high-density lipoprotein (HDL) cholesterol의 감소(남자는 40 mg/dL, 여자는 50 mg/dL 이하), 4) 혈압의 증가(수축기 혈압 135 혹은 이완기 혈압 85 mmHg 이상), 5) 공복시 혈당의 증가(110 mg/dL 이상). 그 밖에 대사성 증후군을 가진 사람에게서 전신 염증, 내피의 기능부전, oxidative stress, 과응고성 등의 이상조건들이 관찰된다. 전향적인 인구 연구에서 대사성 증후군은 심혈관 질환 발생 위험을 대략 2배, 당뇨병의 발생 위험을 5배 증가시킨다고 알려져 있다.<sup>2</sup> 당뇨병이 없이도 과인슐린혈증(hyperinsulinemia) 그 자체가 포도당 불내성(glucose intolerance)과 앞서 열거한 대사성 증후군의

\* Address of correspondence

**Kyoung Heo, M.D.**

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, Shinchon-dong 134, Seodaemoon-ku, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-1607 Fax: +82-2-393-0705

E-mail: kheo@yuhs.ac

양상들과 연관성을 가지고 있기 때문에 인슐린 저항성 (insulin resistance)이 대사성 증후군을 정의하는 위험인자의 핵심이라고 여겨지고 있다.

## 비 만

비만은 잘 알려진 OSA의 위험인자이다. 체중, body mass index(BMI), 지방 분포 모두 OSA 밀접한 연관성을 가지고 있다. 체중이나 BMI의 증가에 따라 OSA의 위험도는 증가하고 무호흡 및 저호흡 지수(apnea/hypopnea index; AHI)와 비례한다. 전향적인 연구의 결과를 토대로 10%의 체중 증가는 경도의 OSA를 가진 사람에서 중 혹은 고등도의 OSA로의 발전 가능성을 6배 증가시키고, 1%의 체중 변화는 AHI의 3%의 변화를 일으킨다.<sup>3</sup> BMI와 목 둘레의 1 표준 편차의 증가는 15 이상의 AHI의 가능성에 대한 odd ratios가 1.6과 1.5이었다.<sup>4</sup> OSA 진단에 앞서 체중 증가가 빠르게 일어날 가능성이 높아,<sup>5</sup> OSA가 반대로 비만을 조장시킬 수 있다는 의견도 제시되고 있다. OSA의 발생 위험 및 AHI는 전체 및 피하 지방보다 대사성 합병증과 연관성이 높은 내장 지방(visceral fat)과 밀접한 연관성이 있는데<sup>6,7</sup> 지속적 기도 양압(continuous positive airway pressure; CPAP) 치료는 전체 체중의 감소 없이도 내장 지방을 감소시킬 수 있다고 알려져 있다.<sup>8</sup>

## 지질 이상

지질 이상과 OSA와 관계에 대해서는 광범위하게 연구되어 지지 않았지만 몇몇 연구에서 지질 이상이 관찰되었다. 대규모의 연구에서 전체 cholesterol 수치는 4등분한 대상 사람 수에 의거한 AHI와 연관성이 없었지만 65세 미만에서는 특히 HDL cholesterol와 역 관계로 triglyceride와는 정관계로 AHI와 연관성이 있었다.<sup>9</sup> OSA 환자를 정상군과 비교한 소규모의 연구에서 OSA군에서 triglyceride가 높았고 5 이상의 total cholesterol/HDL cholesterol ratio를 가진 비율이 높았다.<sup>10</sup> 다른 연구에서도 HDL cholesterol이 더 낮고, total cholesterol/HDL cholesterol ratio와 triglyceride가 더 높았다. 다른 인자의 조정에도 불구하고 OSA는 낮은 HDL cholesterol과 높은 total

cholesterol/HDL cholesterol ratio와 독립적으로 연관성이 있었다.<sup>11</sup> 흥미로운 사실은 OSA 환자에서 양적인 지질 이상 뿐만 아니라 HDL 기능 부전(생체외에서 HDL이 low-density lipoprotein을 억제하는 능력)과 oxidized LDL의 증가, 즉 질적인 지질 이상이 관찰되었다는 연구가 있었다.<sup>12</sup> OSA와 지질 이상과의 연관성이 인과 관계인지 다른 인자에 독립적인지에 대한 더 많은 연구가 필요하나 CPAP 치료 후에 체중 등의 인자와 관계 없이 지질의 호전이 관찰되었다는 몇몇 연구 결과들은 인과 관계가 있다는 점을 시사한다.<sup>8,13,14</sup>

## 고혈압

고혈압과 OSA에 있어서는 그 인과 관계가 보다 확실하다. 많은 연구를 통해 고혈압의 유병률이 OSA 환자에서 높고 CPAP 치료로 혈압의 감소를 일으킬 수 있음이 증명되었다. OSA와 고혈압과의 밀접한 관계를 제시하였던 유명한 대규모의 전향적인 연구 결과만 소개한다면 AHI의 정도에 따라 고혈압의 발생 위험도의 증가가 비례하였는데, 5 미만, 5에서 15, 15가 넘는 AHI를 가진 사람이 4년 추적 조사를 통해 고혈압을 가지는 odd ratios는 각각 1.42, 2.03, 2.89이었다.<sup>15</sup> 이런 연관성은 알려진 다른 위험 인자의 영향을 받지 않았다.

## 포도당 불내성과 인슐린 저항성

대사성 증후군의 여러 임상적 특징들의 기저에 있는 대사성 이상은 인슐린 저항이라 할 수 있다. 인슐린 저항성 및 포도당 불내성은 부분적으로 체중과 내장 지방 증가가 기여하겠지만 OSA가 직접적으로 인슐린 저항과 관련되어 있다는 연구 결과들이 축적되고 있다.

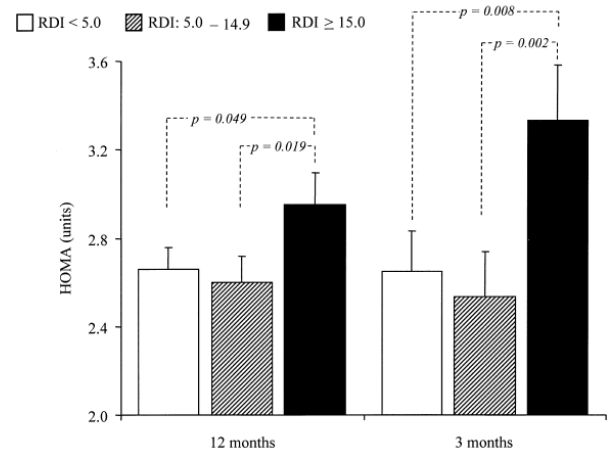
역학 연구들에서 습관적인 코골이가 독립적으로 포도당의 내성, 인슐린 수치, 당뇨병과 연관성이 있다는 것이 밝혀졌다.<sup>16-18</sup> 스웨덴에서 2,668명의 남자를 대상으로 시행된 10년간의 전향적인 역학 연구에서 습관적인 코골이는 다른 인자에 독립적으로 자가 보고된 당뇨병의 위험 인자였고,<sup>19</sup> 69,852명의 여자를 대상으로 미국에서 실시된 10년간의 전향적인 연구에서 규칙적인 코골이는 코골이가 없

는 경우에 비해 임상 및 실험실 소견에 근거한 당뇨병의 발생의 다른 인자를 고려한 조정된 상대 위험도는 2.03이었다.<sup>20</sup> 이러한 결과는 코골이를 무호흡의 지표로 삼았다는 한계점, 객관적인 수면 자료가 없는 점에서 비판 받아야 하지만 OSA와 당뇨병과의 인과적인 관계성을 시사하고 있다.

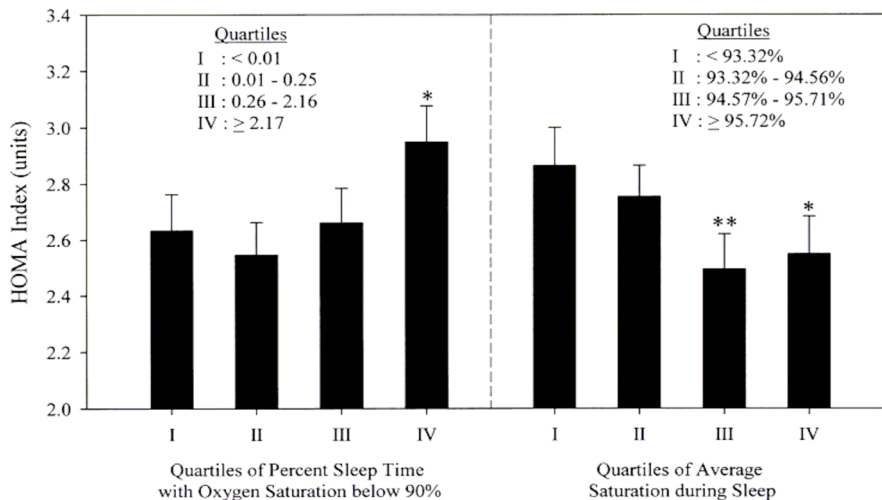
이러한 간접적인 증거에 덧붙여 수면다원검사를 통해 대사성 이상과 수면 OSA의 지표들과의 관계를 조명한 연구들이 있다. 초기 연구들은 여러 한계점으로 기인된다고 생각되는바 OSA의 대사성 연관성이 확실치 않았다. 185명의 OSA 환자가 포함된 270명의 수면다원검사 자료에서 비만이 중요한 결정 인자이었지만 AHI와 최저 산소 포화도도 역시 인슐린 저항성의 독립적인 인자이었다.<sup>21</sup> 경도의 비만을 가진 건강한 150명의 남자를 대상으로 한 연구에서도 AHI와 산소포화도의 정도는 비만에 독립적으로 포도당 불내성과 인슐린 저항성과 연관성이 있었다.<sup>22</sup> 그러나 중심 비만에 대한 측정이 없고, 남성이 연구 대상자의 대부분이거나 전부였다는 점이 한계로 작용하였다. 가장 확실한 증거는 2,656명의 많은 연구 대상자에서 시행된 연구에서 밝혀졌다. Respiratory disturbance index(RDI)와 평균 산소 포화도는 경구 포도당 내성 검사에서 공복 시와 2시간 후 증가된 혈당과 연관성이 있었다. 또한 RDI의 정도는 다른 인자에 독립적으로 인슐린 저항성과 연관성이 있었다.<sup>23</sup> RDI 15 이상의 중 및 고등도의 OSA는 인슐린 저항성의 대리 수치인 homeostasis model assessment(HOMA) index가 더 높았고(Figure 1), 평균 산소 포화도와 산소 포화도

90% 이하의 수면 시간도 독립적으로 HOMA index와 연관성이 있었다(Figure 2).

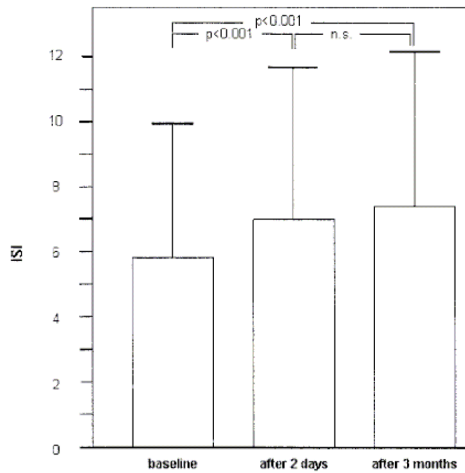
또한 CPAP 치료를 통하여 이러한 대사 이상의 호전이 있었다는 결과가 발표되었다. CPAP 치료의 효과를 증명한 가장 큰 연구에서는 hyperinsulemic euglycemic clamp에 의해 측정된 인슐린 감수성이 CPAP 치료 3개월에 걸쳐 호전되었다.<sup>24</sup> 흥미롭게도 치료 2일 내에 인슐린 감수성이 호전되었고 3개월에 더 호전됨이 관찰되었다(Figure 3). 비



**Figure 1.** Adjusted mean value of the homeostasis model assessment (HOMA) index as a function of the respiratory disturbance index (RDI) for 12-month (n = 1,067) and 3-month (n = 405) time windows, Sleep Heart Health Study, 1994-1999. Data were adjusted for age, gender, smoking status, body mass index, waist circumference, and self-reported sleep duration. Bars, standard error. From Punjabi et al, 2004.



**Figure 2.** Adjusted mean value of the homeostasis model assessment (HOMA) index according to two different indices of sleep-related hypoxemia (12-month time window; n = 1,067), Sleep Heart Health Study, 1994-1999. \*p = 0.04 and \*\*p = 0.01 for comparisons with the first quartile. From Punjabi et al, 2004.



**Figure 3.** Improvement in the insulin sensitivity index (ISI) at baseline, 2 days, and 3 months after onset of CPAP treatment in 31 patients. The insulin sensitivity index is given in  $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ . From Harsch et al, 2004.

만이 치료 효과의 중요한 변수였는데 비만이 없는 사람에서 치료 효과가 두드러졌다. 그러나 CPAP 치료의 포도당 대사에 있어 효과를 조사한 대다수의 연구에서 포도당 대사의 변화가 관찰되지 않았고,<sup>25</sup> 최근에 발표된 34명의 비만을 가진 OSA 남자 환자에서 시행된 플라시보로 통제된 맹검 교차 시험에서 CPAP 치료 6주 후에 혈압의 감소가 이루어졌고 압수용체(baroreceptor) 민감도가 호전되었으나 지질, 공복시 혈당, 인슐린 저항성 등의 대사 변화는 없었다.<sup>26</sup> 따라서 CPAP 치료와 포도당 대사와의 관계에 있어서는 비만 등의 특정한 군의 환자가 CPAP 치료에 반응하는 것인지, 포도당 대사의 이상의 호전은 CPAP 치료만으로는 기대할 수 없는지(포도당 대사 이상이 OSA에 영향을 주는 지), 치료 효과를 보기 위해서는 장기간의 치료, 많은 수의 환자, 충분한 CPAP 치료의 보장이 필요한지 등에 대한 연구 결과가 필요하다.

OSA와 인슐린 저항성의 관계에 대한 정확한 기전은 아직 확실히 밝혀지지 않았다. 몇 가지 가능성 있는 설명이 제시되고 있다.<sup>25,27,28</sup> 우선 주간 졸리움과 관련된 신체적 활동 감소와 수면 분열에 의한 수면 박탈이 중요한 기여 인자일 수 있다. 인슐린 저항을 초래할 수 있는 pro-inflammatory state와 cytokine levels(tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin-6 등)의 증가가 OSA 환자에서 관찰된다. 간헐적인 저산소증과 연관된 oxidative stress의 증가, hypoxia-inducible factor I의 유발, 교감 신경계의 활성화(catecholamines의 상승, 지방 분해의 증가), 시상하

부-뇌하수체-부신 축의 활성화(cortisol의 증가)가 인슐린 저항성과 관련될 수 있다. 또한 OSA 환자에서 증가되어 있는 leptin 등의 지방세포에서 유래된 호르몬의 변화가 인슐린 저항성과 관련되어 있다고 생각된다. 수면 무호흡이 체세포 친화성(somatotropic) 기능에 부정적인 영향을 주어 인슐린양 성장 인자 I(insulin-like growth factor I)의 간에서의 생성이 감소되어 포도당 불내성을 일으킬 수 있다. 포도당의 항상성의 조절에 관여하는 monocyte chemoattractant protein-1이 소규모의 연구의 OSA 환자에서 증가되어 있다. OSA 환자의 적지 않은 수에서 동반되는 고혈압에서 일어나는 골격근에서의 미세혈관의 희박성(microvascular rarefaction)과 혈관 확장 장애, type 1 산화성 근섬유의 감소, 급속 연속 섬유 지름의 증가가 인슐린이 작용 장소로의 확산 거리를 증가시키거나, OSA에 동반되는 어느 정도의 심부전이 골격근으로의 혈류를 감소시켜 말초성 인슐린 저항성에 기여할 수 있다.

ATP III의 대사성 증후군의 기준에 들어 있지 않지만 다른 대사성 장애, 전신 염증(C-reactive protein,<sup>29,30</sup> amyloid A,<sup>31</sup> 여러 adhesion molecule들의 증가<sup>32-34</sup>), oxidative stress의 증가,<sup>33,35</sup> 내피의 기능 부전(내피 세포 의존성 혈관 확장 장애,<sup>36</sup> nitric oxide의 감소,<sup>37,38</sup> endothelin의 증가<sup>39,40</sup>), 과응고성(platelet aggregability, hematocrit, fibrinogen, blood viscosity의 증가)<sup>41-44</sup>이 OSA 환자에서 관찰된다. 이러한 대사성 장애의 상당수는 CPAP 치료에 의해 개선된다.<sup>32,34,38,40,45,46</sup>

앞서 기술되었듯이 OSA가 대사성 증후군의 발전에 관련되어 있다는 실험적 및 임상적 증거가 있으나 아직 충분하지는 않다. 최근에 오히려 대사성 증후군이 OSA를 유도할 수 있다는 의견이 제시 되었다.<sup>47</sup> 이러한 가정은 다음 전제들을 근거로 이루어졌는데, 대부분의 OSA 환자에서 상기도의 해부학적인 이상 구조를 가지고 있지 않다는 점(반대로 해부학적 이상으로 좁은 상기도 통로를 가지고 있는 많은 환자가 OSA를 가지지 않는다는 점), 더 많은 수의 연구들은 CPAP 치료가 대사성 이상의 호전에 도움을 주지 못한다는 점, 대사성 증후군의 하나인 비만이 OSA의 위험도를 증가시킨다는 점, 인슐린 저항성이 주요 특징인 다낭종 난소 증후군(polycystic ovary syndrome)에서 보듯이 비만과 관계 없이 OSA가 자주 발견되고 주간졸리움을 가지고 있다는 점, 인슐린 저항성은 성장 인자의 분비를 촉진시켜 목의 연부 조직 부종 및 조직 증식을 일으킬 수 있다는 점, 비만, 당뇨병, 인슐린 저항성, pro-inflammatory mediators

그 자체가 과도한 주간 졸리움과 연관되어 있다는 점, 동물 실험에서 당뇨는 호흡 조절 기전에 현저한 억제력을 일으켰다는 점 등이 있다.

다낭종 난소 증후군을 가진 53명의 환자의 9명(17%)에서 OSA가 발견되었는데 452명의 대조군에서는 3명(0.6%)만이 OSA를 가지고 있었고, 대조군의 27%에 비해 환자군의 80%가 주간 졸리움을 가지고 있었다.<sup>48</sup> TNF- $\alpha$ 를 중성화시키는 entanercept를 8명의 비만을 가진 OSA 환자에 투여하여 졸리움과 AHI의 의미 있는 감소가 관찰되었다.<sup>49</sup> 예비적인 연구이고 실제의 임상에서 사용되기는 어렵지만 항염증 증제가 OSA에 효과적일 수 있다는 증거가 제시되었다. 동물 실험에서 당뇨병은 호흡 조절 기전(과탄산증에 대한 호흡 반응)에 현저한 억제력을 일으키고, meformin이 무호흡 수치를 회복시켰다는 연구 결과 있다.<sup>50,51</sup> 인간에서 당뇨병이 호흡 조절에 대한 미치는 영향에 대해서는 확실치 않지만, 자율신병증을 가지고 있는 당뇨병이 OSA의 위험 가능성을 증가시킨다고 알려져 있다.<sup>52</sup>

대사성 증후군, 특히 인슐린 저항성과 OSA와 관계, OSA의 여러 지표 및 증상에 따른 대사성 증후군의 관계, 대사성 증후군이 OSA의 원인일 수 있다는 주장, OSA에 대한 치료가 대사성 기능 부전에 미칠 수 있는 효과 정도, OSA에 있어서 대사성 기능 부전과 심혈관 질환의 위험 정도의 관계 등에 대한 더 많은 연구가 필요하다. 아직까지 그 관련성의 정확한 성격은 확실치 않지만 OSA와 대사성 기능 부전의 연관성의 인식은 바람직한 치료 방향을 모색하는데 임상적으로 매우 중요할 것이다.

## REFERENCES

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:1-6.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-3021.
- Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893-900.
- Phillips BG, Hisel TM, Kato M, et al. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 1999;17:1297-1300.
- Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, et al. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med* 1997;241:11-18.
- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151-1158.
- Chin K, Shimizu K, Nakamura T, et al. 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.
- Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001;154:50-59.
- 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.
- Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735-741.
- Tan KC, Chow WS, Lam JC, et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis* 2006;184:377-382.
- Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, Davies RJ, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004;59:777-782.
- Chin K, Nakamura T, Shimizu K, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000;109:562-567.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-1384.
- Jennum P, Schultz-Larsen K, Christensen N. Snoring, sympathetic activity and cardiovascular risk factors in a 70 year old population. *Eur J Epidemiol* 1993;9:477-482.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

22. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middleaged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677-682.
23. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-530.
24. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:156-162.
25. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005;99:1998-2007.
26. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JP, Calverley PM. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J* 2007;29:720-727.
27. Wolk R, Somers VK. Sleep and the metabolic syndrome. *Exp Physiol* 2007;92:67-78.
28. Wiernsperger N, Nivoit P, Bouskela E. Obstructive sleep apnea and insulin resistance: a role for microcirculation? *Clinics* 2006; 61:253-266.
29. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462-2464.
30. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:1129-1134.
31. Svatikova A, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Kara T, Olson EJ, Somers VK. Serum amyloid A in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;108:1451-1454.
32. Chin K, Nakamura T, Shimizu K, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000; 109:562-567.
33. 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.
34. El-Solh AA, Mador MJ, Sikka P, Dhillon RS, Amsterdam D, Grant BJ. Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Chest* 2002;121:1541-1547.
35. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. 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;162:566-570.
36. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000;102:2607-2610.
37. Ip MS, Lam B, Chan LY, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2166-2171.
38. Schulz R, Schmidt D, Blum A, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax* 2000;55:1046-1051.
39. Saarelainen S, Seppala E, Laasonen K, Hasan J. Circulating endothelin-1 in obstructive sleep apnea. *Endothelium* 1997;5:115-118.
40. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999;17:61-66.
41. Chin K, Ohi M, Kita H, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1972-1976.
42. Sanner BM, Konermann M, Tepel M, Groetz J, Mummehoff C, Zidek W. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000;16:648-652.
43. Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2039-2042.
44. Guardiola JJ, Matheson PJ, Clavijo LC, Wilson MA, Fletcher EC. Hypercoagulability in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2001;2:517-523.
45. Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol* 2003;94:179-184.
46. Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure? possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J* 2005;69:221-226.
47. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005;9: 211-224.
48. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:517-20.
49. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4409-4413.
50. Polotsky VY, Wilson JA, Haines AS, et al. The impact of insulin-dependent diabetes on ventilatory control in the mouse. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:624-632.
51. Ramadan W, Petitjean M, Loos N, et al. Effect of high-fat diet and metformin treatment on ventilation and sleep apnea in non-obese rats. *Respir Physiol Neurobiol* 2006;150:52-65.
52. Bottini P, Dottorini ML, Cristina Cordini M, Casucci G, Tantucci C. Sleep-disordered breathing in nonobese diabetic subjects with autonomic neuropathy. *Eur Respir J* 2003;22:654-60.