

**REVIEW ARTICLE**

Obesity, Obstructive Sleep Apnea, and Metabolic Dysfunction

Jinkwan Kim^{1,2,†}, Sang Shin Pyo^{1,2,†}, Dae Wui Yoon^{1,2}¹Department of Biomedical Laboratory Science, Jungwon University, Goesan, Korea²Sleep Medicine Institute, Jungwon University, Goesan, Korea

비만, 폐쇄성 수면무호흡증과 대사장애

김진관^{1,2,†}, 표상신^{1,2,†}, 윤대위^{1,2}¹중원대학교 임상병리학과, ²중원대학교 수면의학연구소**ARTICLE INFO**Received September 15, 2021
Revised 1st October 30, 2021
Revised 2nd November 4, 2021
Revised 3rd November 9, 2021
Revised 4th November 10, 2021
Revised 5th November 11, 2021
Accepted November 11, 2021**Key words**Inflammation
Metabolic dysfunction
Obesity
Obstructive sleep apnea
Sleep**ABSTRACT**

Sleep plays an important role in maintaining overall human health. There is increasing interest regarding the impact of sleep related disorders on metabolic diseases. Obstructive sleep apnea (OSA) is a common health problem, and in the last decade, the emergence of increasing obesity rates has further led to a remarkable increase in the prevalence of OSA, along with more prominent metabolic diseases. Obesity is the strongest risk factor for OSA. However, OSA is also known to cause obesity, suggesting an interaction between OSA and obesity. Although the underlying mechanisms leading to OSA-induced metabolic diseases are probably multi-factorial and are yet to be fully elucidated, the activation of inflammation and oxidative stress and the dysregulation of appetite-regulating hormones have emerged as important pathophysiological components of metabolic dysfunction and obesity observed in patients with OSA. Here, we will review the current state of research regarding the association of OSA with metabolic diseases and the possible pathophysiological mechanisms by which OSA could lead to such diseases. This will enhance our understanding of the potential interactions between OSA and obesity and between OSA and metabolic dysfunction.

Copyright © 2021 The Korean Society for Clinical Laboratory Science.

서 론

폐쇄성 수면무호흡증(obstructive sleep apnea, OSA)은 수면 중 상기도의 반복적인 폐쇄로 나타나며, 이로 인한 저항의 증가로 코골이(snoring), 간헐적 저산소(intermittent hypoxia)와 고탄산혈증(hypercapnia)이 발생하며, 또한 주기적인 각성(frequent arousals)으로 인하여 수면분절이 유발된다. 이러한 수면중의 생리적 변화는 반복적인 저산소-재산소화(hypoxia-

reoxygenation)로 인한 활성산소(reactive oxygen species, ROS)의 증가와 전신성 염증반응(systemic inflammation)을 유발하는 것으로 알려져 있다. 이러한 폐쇄성 수면무호흡증은 복부비만과 밀접히 연관되어 있으며, 최근 서구화된 식습관의 변화 및 생활습관의 변화로 인하여 비만인구의 증가와 더불어 서양에서뿐만 아니라 국내에서도 폐쇄성 수면무호흡증의 유병률이 높은 것으로 보고되고 있다. Global Burden of Disease Study에서 획득한 데이터 분석 결과에 의하면 BMI ≥ 30 kg/m²으로 정의한 전 세계적 비만 유병률은 1980년에 7%에서 2015년에 12.5%로 지속적인 증가를 보여왔다[1]. 국내에서는 2013~2014년 국민건강영양조사 데이터를 분석한 결과에 의하면 BMI ≥ 30 kg/m²에 해당되는 grade 2 obesity의 유병률은 남

Corresponding author: Dae Wui Yoon

Department of Biomedical Laboratory Science, Jungwon University, Munmu-ro, Goesan-eup, Goesan 28024, Korea

E-mail: ydw@jwu.ac.kr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8875-2255>[†]These two authors equally contributed to this work.

성에서 5.3%, 여성에서 4.3%로 나타났다[2]. 수면무호흡증의 유병률은 질병의 정의에 따라 달라지는 경향이 있지만 최근의 메타분석에 의하면 무호흡-저호흡 지수 5 이상인 경우 일반 성인 인구에서의 유병률이 9~38%, 그리고 중등도의 수면무호흡증을 나타내는 무호흡-저호흡 지수 15 이상의 유병률은 6~17%로 알려져 있다[3]. 한국에서는 40~69세의 성인을 대상으로 수면다원검사를 실시하여 유병률을 조사한 연구에 의하면 정도의 폐쇄성 수면무호흡증의 유병률은 남성이 27%, 여성이 16%였다[4].

비만 유병률의 증가는 국가간, 인종간의 연관된 질병과의 위험도의 차이는 있지만, 비만으로 인한 심혈관계 질환 및 대사장애의 연관성을 살펴 볼 때 그 중요성이 더욱 증가되고 있는 실정이다. 최근의 축적된 연구 결과를 살펴보면 폐쇄성 수면무호흡증은 심뇌혈관계 질환[5] 및 대사질환[6]의 독립적인 위험요인으로 보고되고 있다. 중등도-고도의 수면무호흡증은 대사증후군의 발병위험을 약 2.6배 증가시키며[6], 심혈관계 질환의 위험성은 2.48배, 그리고 뇌졸중의 위험성은 2.02배 증가시킨다[5]. 따라서 이러한 폐쇄성 수면무호흡증의 유병률의 증가로 인해 심혈관계 질환 및 대사질환의 위험성을 더욱 증가시킬 것으로 예측되고 있으며 이는 공중보건의 중요한 문제로 인식되고 있다. 이에 본 종설에서는 폐쇄성 수면무호흡증과 대사장애에 대한 최근의 연구동향을 살펴보고 폐쇄성 수면무호흡증에 의해 대사장애가 발생하는 병태생리학적 기전에 대하여 살펴보고자 한다.

본 론

1. 수면다원검사의 임상적 중요성, 진단, 치료

수면다원검사는 수면장애의 정확한 진단과 장애를 평가하는데 이용되는 객관적인 검사방법이다. 주로 수면 동안 환자의 뇌파, 안구운동, 하지 및 턱의 근전도, 심전도, 가슴과 배의 호흡운동, 혈중 산소포화도, 호흡기류 등을 기록하고 분석하며 코골이, 수면무호흡증, 불면증, 기면증, 주기적 사지운동증, 수면 중 이상행동의 진단 및 치료효과를 판정하는 데 유용하게 사용된다[7, 8]. 가장 흔한 수면호흡장애인 폐쇄성 수면무호흡증의 진단을 위해 1999년 미국수면학회에서 제시한 진단기준을 널리 사용하고 있다. 진단을 위해서는 졸리움증을 동반하면서 수면다원검사서 폐쇄성 수면무호흡증이 시간당 5회 이상 있으면서 수면 중 반복적으로 깨는 현상, 수면 중 숨이 막히거나 헐떡거림, 수면 이후에도 피로가 지속되는 경우, 주간 피로, 집중력 감소 중 2가지 이상의 증상이 확인된 경우 폐쇄성 수면무호흡증후군 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)으로 진단한다

[9]. 폐쇄성 수면무호흡증의 중증도를 평가하기 위해 가장 널리 사용되는 지표는 무호흡-저호흡 지수(apnea-hypopnea index, AHI)이다. 이것은 수면 중 무호흡과 저호흡의 합을 총 수면시간으로 나눈 것이며, AHI 15 미만, 15 이상 30 미만, 그리고 30 이상을 각각 경도, 중등도, 고도의 수면무호흡증이라고 한다. 수면무호흡증의 치료를 위해 가장 널리 이용되는 방법은 1981년 Sullivan 등에 의해 소개된 지속적 기도양압기(continuous positive airway pressure, CPAP)법이다. 지속적 기도양압기 방법은 pneumatic splint의 작용을 통해 기도의 폐쇄를 방지한다. 현재까지 폐쇄성 수면무호흡증 및 동반된 질환의 치료에 가장 효과가 좋은 것으로 알려져 있다[10]. 구강내장치(oral appliance)는 주로 단순 코골이나 경증의 폐쇄성 수면무호흡증 환자에서 사용되며 중등도 이상의 폐쇄성 수면무호흡증을 가지고 있지만 지속적 기도양압기에 순응하지 못하는 환자들에게서 사용된다[11]. 작용 원리로는 구개수(uvula) 또는 혀의 후방이동을 억제하는 방식, 또는 하악을 전방으로 이동시키는 형태가 많이 사용된다[12]. 각 치료방법에 따른 명확한 치료기준이 따로 존재하지는 않지만 일반적으로 AHI가 5 미만, 그리고 주간 졸리움증과 같은 임상적 증상이 개선되는 것을 목표로 한다.

2. 폐쇄성 수면무호흡증과 제2형 당뇨병

폐쇄성 수면무호흡증과 제2형 당뇨병(type 2 diabetes, T2D)의 위험요인은 상당 부분 겹쳐지는 위험요인을 가지고 있으며 현재까지의 여러 연구 결과에서 이미 알려져 있듯이 성별(특히 남성) [13], 나이[14, 15], 비만[16] 등이 중요한 위험요인으로 알려져 있다. 폐쇄성 수면무호흡증과 T2D의 연관성에 대해서는 연구대상자 및 폐쇄성 수면무호흡증의 정의, T2D의 정의와 같은 연구 방법론의 차이에 따라 다소 차이가 있지만, 일반적으로 폐쇄성 수면무호흡증 환자에서의 T2D의 유병률은 약 15%에서 30% 사이로 알려져 있다[17-19]. 미국의 Wisconsin sleep study의 보고를 살펴 보면, T2D의 위험도는 폐쇄성 수면무호흡증 OSA의 중증도에 따라서 유의하게 증가하고, 나이, 성별, 허리둘레를 보정한 후에 T2D의 위험도를 살펴보면 AHI가 15 이상인 군과 30 이상인 군에서 정상군과 비교했을 때 각각 2.3 (95% CI 1.28~4.11), 3.48 (95% CI 1.69~7.18)의 T2D의 위험도를 가지고 있는 것으로 알려져 있다[18]. 또 이와 유사한 연구에서도 T2D을 가지고 있는 연구대상자에서 폐쇄성 수면무호흡증의 유병률은 훨씬 더 증가하는 것으로 알려져 있는데, 대표적으로 sleep heart health study의 연구보고에 의하면 AHI가 15 이상인 군에서 24%의 T2D 유병률을 보고하고 있으며[16], Sleep AHEAD (action for health in diabetes)

study에서는 T2D을 가지고 있는 비만환자에서 폐쇄성 수면무호흡증의 유병률이 86%인 것으로 보고하고 있어 폐쇄성 수면무호흡증과 T2D과의 깊은 연관성을 나타내는 결과를 제시하고 있다[20]. 이러한 단면 연구 방법에 기초한 유병률 연구뿐 아니라, 최근에는 대규모 전향적 코호트 연구에서 폐쇄성 수면무호흡증과 T2D의 인과관계를 제시하기 위한 몇몇 중요한 연구 결과가 보고되고 있다. 하지만 이러한 전향적 코호트에서 상반된 결과를 나타내는 경우가 있어 차후 이러한 인과관계를 뒷받침할 추가적인 연구 보고가 필요할 것으로 사료된다. Wisconsin Sleep Cohort 연구의 4년 추적 결과를 살펴보면 나이, 성별, body habitus를 보정한 후 수면무호흡증 환자에서의 2형 당뇨병의 발생률을 조사한 결과 통계적으로 유의하지 않았다[18]. Marshall 등에 의하여 보고된 후조 연구결과를 살펴보면 나이, 성별 등과 같은 교란변수의 영향을 제거한 후에도 중등도 이상의 폐쇄성 수면무호흡증을 가진 환자군에서 유의하게 높은 2형 당뇨병의 발생률을 보고하고 있으며[17], 최근의 Lindberg 등에 의한 11년 추적 관찰 연구에서도 나이, 체질량지수, 고혈압 유무, 지속적 양압기 사용 유무 등의 변수를 보정한 후에도 폐쇄성 수면무호흡증 환자에서 T2D의 발생률이 4.4배 증가한 것으로 보고하고 있다. 뿐만 아니라 수면무호흡증은 당대사의 주요한 지표인 insulin sensitivity index와 HOMA-IR (homeostatic model assessment for insulin resistance)를 이용하여 정의한 인슐린 저항 증후군과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다[21]. 이러한 상반된 연구결과가 나타난 이유는 단지 추적조사의 기간이 다르기 때문이라기보다는 성별, 인종, 연구 대상자의 나이, 수면무호흡증 및 T2D의 정의, 그리고 다변량 분석에 이용한 보정변수의 종류의 차이와 같은 연구 방법의 차이 때문이라고 생각되며 명확한 결론을 위해서는 추가적인 연구결과가 필요할 것으로 사료된다. 비만, 특히 중심성 비만(central obesity)은 폐쇄성 수면무호흡증을 유발하는 강력한 위험요인으로서 수면 중 상기도의 해부학적 변화를 초래하여 상기도의 폐쇄를 증가시키고, 신경근육의 조절에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 세계보건기구 기준에 따르면 중심성 비만은 허리둘레가 남성은 94 cm 이상, 여성은 80 cm 이상이거나 또는 waist-to-hip ratio가 남성의 경우에는 0.9 이상, 여성은 0.85 이상인 경우, 그리고 waist-to-height ratio가 0.5 이상인 경우로 정의된다 [22, 23].

이러한 폐쇄성 수면무호흡증에 대한 체중의 변화의 영향은 미국의 대표적 역학적 연구인 Wisconsin Sleep Cohort와 Sleep Heart Health Study에서 잘 기술되어 있다. 이 추적 기간 동안에 체중이 10 kg 이상 증가하였을 경우 AHI가 15 이상

인 경우가 남성에서 5배, 여성에서는 2.5배 증가하는 것으로 보고하고 있다[24]. 비만이 폐쇄성 수면무호흡증의 발생을 증가시킨다는 점에서, 전 세계적인 비만 유병률의 증가로 인해 폐쇄성 수면무호흡증의 중증도 및 유병률의 증가는 더욱 가속화될 것으로 예상된다.

3. 수면시간, 폐쇄성 수면무호흡증과 비만

비만은 대사 물질의 변화뿐 아니라 결합조직, 지방세포와 혈관내피세포, 지방전구세포, T 림프구와 대식세포를 포함하고 있는 기질세포분획(stromal vascular fraction, SVF)으로 구성된 지방 조직의 축적에 영향을 미친다. 비만은 특히 간과 골격근을 포함한 조직들에서 대사변화를 유발하는데, 비만은 간에서 지방 저장과 밀접한 연관성을 가지고 있어 지방간 질환에 대한 주요 위험 요인으로 보고되고 있다[25]. 따라서 비알코올성 지방간 질환의 발생과 비만은 밀접한 연관성을 가지고 있으며 간에서 저장된 지방의 양은 지방산의 흡수, 내인성 지방산의 합성, 중성지방의 합성, 지방산의 산화와 중성지방의 배출의 균형에 의하여 결정되는데 이들 각각의 대사과정의 변화는 간에서 지방의 저장의 정도에 영향을 미칠 수 있다[26]. 소아에서의 비만 유병률이 미국과 유럽 등의 서구 선진국에서 증가하고 있어 심각한 공중보건의 문제로 대두되고 있다[27]. 비만으로 인한 신체의 변화는 생리적 교란뿐 아니라 비만 그 자체로 저등급 전신성 염증(low-grade systemic inflammation)을 성인, 소아 모두에서 유발하는 것으로 보고하고 있다[28]. 지방조직은 아디포카인(adipokine)이라 불리는 케모카인을 분비하며 염증과 대사에 중요한 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 레지스틴(resistin), 아디포넥틴(adiponectin), 렙틴(leptin), MCP-1(monocyte chemoattractant protein-1)은 면역조절 기능을 나타내는 지방조직에서 분비되는 단백질이며, 아디포카인의 분비와 생산은 비만으로 변화하고 전염증반응(proinflammation)의 증가와 죽종 형성과 밀접한 연관성이 있는 것으로 보고하고 있다[29]. 반면 MCP-1과 레지스틴과 다른 pro-inflammatory cytokine들은 비만에 의해 증가하지만 항염증 단백질인 아디포넥틴은 감소하는 것으로 보고되고 있다[30]. 현재까지 내장지방의 축적과 비만세포 비대는 지방조직의 염증반응을 더 증가시키는 것으로 알려져 있지만[31], 비만환자에서 지방조직의 전염증 상태를 발생시키는 정확한 경로는 여전히 확실하지 않다. 최근에 이에 대한 대식세포의 역할에 대한 관심이 증대되고 있다. 지방세포-침투 대식세포(adipocyte infiltrated macrophages, ATMs)는 지방조직의 기질세포분획의 일부분으로서 MCP-1, TNF- α , and IL-6를 포함한 다양한 전염증성 단백질

의 생산과 분비에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 지방세포에서 인슐린 저항성의 증가와 대식세포의 침윤(macrophage infiltration)과 깊은 연관성이 있는 것으로 알려져 있다 [32]. 더불어 지방세포의 기질세포분획의 T세포군과 염증 반응 효과의 균형/불균형은 지방세포의 증식과 인슐린 저항성과 밀접한 연관성이 있는 것으로 보고하고 있다[33]. 체중조절, 인슐린 민감성, 지방세포 항상성에 대한 수면의 효과는 현재 집중적으로 연구되고 있는 과제로 비만과 대사과정에 일주기 리듬과 관련된 유전자가 중요한 역할을 하는 것으로 최근 보고되고 있다[34]. 식욕조절 호르몬의 변화로 인해 칼로리 섭취가 유발되는 다양한 기전 연구들이 이루어지고 있다[35]. 예를 들면 수면 제한(sleep restriction)은 렙틴의 수치를 감소시키지만 그렐린(ghrelin)과 같은 식욕증진 단백질(orexigenic peptides)의 분비를 증가시키는 것으로 알려져 있다[36]. 렙틴은 에너지의 섭취, 소비를 조절할 뿐 아니라 염증 조절에 중요한 역할을 한다 [37]. 앞서 언급하였듯이 수면 결핍(sleep loss)과 수면 방해(sleep disturbance)는 소아와 성인에서 비만과 밀접히 연관되어 있으며 낮은 수준의 전신성 만성 염증상태를 유발한다. 무작위 교차 임상연구 결과를 살펴보면 수면 제한은 렙틴의 감소와 그렐린의 증가를 나타내며 이와 같은 변화는 식욕을 증가시키고 인슐린 저항성을 증가시켜 지방의 축적과 탄수화물 대사의 감소를 일으키는 것으로 생각된다[38]. 수면 시간의 감소에 따른 신체의 대한 생리적 반응을 조사한 몇몇 연구결과에 의하면 수면 시간은 소아에서 과체중과 비만의 위험도를 증가시키는 것으로 알려져 있으며[39], 특히 수면 시간의 감소는 취학 전 아동에서의 비만의 위험률을 증가시키는 주요 인자이다[40]. 요약해 보면 충분한 수면시간은 아동기에서 비만의 예방과 치료를 위한 주된 요인일 수 있지만, 수면 시간 자체보다 수면 현상과 관련된 다른 요인 또한 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 추정하고 있다. 더불어 최근의 소아 연구에서 취침시간의 변화가 수면 시간 감소와 더불어 중요한 비만의 독립적인 위험요인으로 간주되고 있다[41]. 객관적으로 측정된 수면 시간과 취침 시간의 변화는 공복시 인슐린의 변화, 저밀도 지질단백질(low density lipoprotein, LDL), 고민감도 C-반응성 단백질(hsCRP) 수치와 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다. 이들 결과들을 종합해 볼 때 가족구성원이나 일반대중에게 적당량의 수면 시간과 규칙적인 수면 습관을 위한 교육 프로그램 등은 특히 아동에게서 대사 기능장애나 심혈관 기능장애를 감소시킬 뿐 아니라 비만을 감소시킬 수 있는 중요한 전략이 될 수 있을 것으로 사료된다. 과다지방은 폐쇄성 수면무호흡증의 병태생리에 있어 중요한 기전으로 인식되고 있지만 이러한 관계는 한 방향으로만 진행되는 것은 아니다.

폐쇄성 수면무호흡증에서 나타나는 저산소와 수면방해는 체성분의 변화에 영향을 미칠 수 있다[42]. 저산소와 수면방해에 의해 코티솔의 분비와 다른 신경호르몬의 분비를 촉진하는 시상하부-뇌하수체-부신 축을 활성화시키는 스트레스 반응이 증가하며 이로 인해 인슐린 저항성과 복부지방의 축적을 유발하는 기전이 활성화될 수 있다[43]. 이러한 신경호르몬의 변화를 야기함으로써 폐쇄성 수면무호흡증은 중심성 비만의 발생을 촉진할 수 있다. 이러한 비만의 증가는 결국 점진적으로 수면무호흡증의 증상을 더욱 악화시키며 악화된 수면 무호흡증은 다시 비만을 심화시킴으로써 수면무호흡증과 대사장애의 관계는 악순환에 빠지게 된다[44].

4. 폐쇄성 수면무호흡증, 내장 지방과 대사 증후군의 연관성

앞서 언급하였듯이 비만은 폐쇄성 수면무호흡증의 독립적이고 강력한 위험요인으로 알려져 있다. 하지만 이러한 비만을 정의하기 위한 지방의 분포, 지방의 종류에 따라 폐쇄성 수면무호흡증의 발생위험이 다르게 나타날 수 있다. 특히 단순한 체중의 증가보다는 내장지방(visceral fat)의 축적이 폐쇄성 수면무호흡증의 위험을 증가시키는 것으로 보인다. 2000년대 초반에 Vgontzas 등의 보고에 의하면 비만환자에서 폐쇄성 수면무호흡증의 유무에 따른 체지방의 분석결과, 폐쇄성 수면무호흡증을 가진 비만환자에서 폐쇄성 수면무호흡증이 없는 비만환자와 비교 하였을 때, 피하지방(subcutaneous fat)의 양은 차이가 없었지만 내장지방의 양에 유의한 차이가 있음을 보고하였고, 이러한 내장지방의 양은 수면 호흡방해지수와 간헐적 저산소와 깊은 연관성이 있는 것으로 알려져 있다[45]. 한 연구에 따르면 내장지방의 양은 AHI와의 상관관계가 0.7이며 내장지방의 양과 최저 산소포화도와의 상관관계는 -0.6 으로 나타났다[46]. 대사 증후군(metabolic syndrome)은 초기에는 “x syndrome”이라 명명되었지만, 후에 대사증후군으로 명료하게 정의되었다. 내장지방의 축적은 대사증후군을 유발하는 주요 원인중의 하나이다. 수면무호흡증 환자에서 대사증후군의 유병률은 50~80%로 매우 높게 나타난다[47, 48]. 대사 증후군의 정의는 주로 NCEP-ATP (national cholesterol education program-adult treatment panel) III의 기준을 이용하는데 고중성지방(≥ 150 mg/dL), 저 HDL 콜레스테롤(여성: < 50 mg/dL, 남성: < 40 mg/dL), 복부비만(여성: ≥ 35 inches, 남성: ≥ 40 inches), 공복혈당(≥ 100 mg/dL), 혈압($\geq 130/85$ mmHg)의 5개의 요인으로 구성되어있으며 이 가운데 3가지 요인이 비정상적으로 판정될 경우 대사증후군으로 판단할 수 있으며 중요한 체내 대사 장애를 평가할 수 있는 도구로서 폭넓게 이용되고 있다. 또한 이

외에도 임상에서 적용할 수 있는 다양한 당 대사를 평가할 수 있는 지수들, 예를 들면, HOMA, insulin-stimulation test, glucose tolerance test 또는 euglycaemic clamp 등의 도구가 이용되고 있다. 이러한 다양한 대사 장애를 평가할 수 있는 도구를 이용한 폐쇄성 수면무호흡증과의 연관성에 대한 여러 연구들이 보고되고 있는데, 이들 연구들을 종합해 보면 폐쇄성 수면무호흡증 환자에서 인슐린 민감성(insulin sensitivity)이 감소해 있음을 알 수 있다[49, 50]. 이러한 대사장애와 폐쇄성 수면무호흡증과의 연관성에 대하여 성별은 중요한 역할을 하는 것으로 보이는데 동일 수준의 비만이라 하더라도 남성보다 여성에서 폐쇄성 수면무호흡증의 발생이 현저히 적게 나타나는 것으로 알려져 있다[51, 52].

5. 폐쇄성 수면무호흡증-비만-대사 장애의 연관성에 대한 잠재적 기전

1) 간헐적 저산소와 산화 스트레스

수면 중 산소포화도의 주기적인 감소는 폐쇄성 수면무호흡증의 주요한 특징 중의 하나이며 이러한 특성을 모방한 간헐적 저산소 모델은 폐쇄성 수면무호흡증의 병태생리를 이해하기 위한 실험방법으로 널리 이용되고 있다. 여러 연구들에서 간헐적 저산소가 활성산소를 증가시키는 것으로 잘 알려져 있으며 실제 폐쇄성 수면무호흡증 환자에서 폐쇄성 수면무호흡증의 중증도에 비례하여 활성산소와 이로 인한 산화스트레스의 지표들이 증가함이 잘 알려져 있다[53, 54]. 간헐적 저산소가 당 대사기능에 미치는 영향에 대해 조사한 연구에 의하면 간헐적 저산소는 인슐린을 분비하는 췌장 베타세포의 기능부전을 유발하며[55] 활성산소의 증가로 인한 베타세포의 사멸(apoptosis)이 이를 유발하는 주요 기전으로 생각된다. 또한 간헐적 저산소에 노출시킨 마우스의 췌장에서 여러 산화스트레스 지표들이 증가하였는데 활성산소를 제거하는 물질을 투여하거나 췌장의 베타세포에 특이적으로 초과산화물 불균등화효소(superoxide dismutase)를 과발현시킨 마우스에서는 정상적인 베타세포의 기능이 회복되었다[56, 57]. 이러한 연구결과를 종합해 볼 때, 간헐적 저산소에 의해 증가한 활성산소가 췌장의 베타세포의 사멸을 유도하여 결국 인슐린의 합성과 분비를 억제함으로써 당 대사장애를 유발하는 것으로 생각된다.

2) 염증과 사이토카인의 역할

간헐적 저산소는 TNF- α (tumor necrosis factor- α), interleukin (IL)-6, MCP-1과 같은 pro-inflammatory cytokine의 발현을 조절하는 전사인자인 NF- κ B (nuclear factor-

kappa B)를 활성화시킨다는 것이 잘 알려져 있다. 이러한 염증성 사이토카인들은 간과 지방조직에서 인슐린에 대한 민감성을 감소시킨다. 마르고 건강한 사람에서 지방조직에서는 항염증성(anti-inflammation)의 CD4⁺ 조절 T세포와 M2형의 대식세포가 높은 비율을 차지한다. 이들 면역세포들은 항염증성 사이토카인인 IL-10과 아디포넥틴의 발현 및 분비를 증가시키는 반면, pro-inflammatory cytokine의 발현은 감소시킨다. 하지만 지방조직의 크기가 커질수록 세포상해성 CD8⁺ 세포의 수는 증가하고, CD4⁺ 조절 T세포는 감소하는 반면 염증반응을 촉진하는 M1 형태의 대식세포의 비율이 증가하게 된다[25]. 동물실험에서 간헐적 저산소는 지방조직에서 이러한 M1형의 대식세포의 침윤을 특징으로 하는 염증반응을 촉진하였고 이에 동반하여 인슐린 저항성을 유발하였다[58]. 지방조직에서 염증은 유리 지방산의 방출을 야기하고 이는 JNKs (c-Jun N-terminal protein kinases), IKK β (inhibitor of nuclear κ -B kinase subunit β)와 같은 다양한 신호경로를 활성화 시킴으로써 결과적으로 인슐린 저항성을 유발시킨다[59]. 간헐적 저산소는 간에서 당 신생을 촉진시켜 포도당의 혈류로의 방출을 증가시킨다[57, 60]. 비록 간헐적 저산소에 의한 NF- κ B의 활성화와 pro-inflammatory cytokine의 증가가 관찰되었지만 간헐적 저산소에 의한 이러한 염증반응이 간에서의 당신생에 직접적인 역할을 하는지는 현재까지는 명확히 입증되지 않았다. 간헐적 저산소는 지방 대사과정에도 영향을 미친다. 마우스를 이용한 동물 실험에서 간헐적 저산소는 지방산 생합성 경로의 촉진을 통해 고중성지방 혈증을 유발하였으며 또한 콜레스테롤의 흡수를 방해함으로써 고콜레스테롤 혈증을 일으키는 것으로 보고되었다. 유전자 조작 동물을 이용한 실험결과에 의하면 HIF-1 α 가 간헐적 저산소에 의한 중성지방의 축적에 중요한 역할을 하는 것으로 보인다[61].

3) 비만세포 유래 호르몬/단백질

렙틴과 그렐린은 신체의 에너지 균형에 중요한 역할을 하는 호르몬이다. 렙틴은 지방세포에서 합성되어 혈액을 통해 시상하부(hypothalamus)의 렙틴 수용체에 결합한다. 이 때 식욕을 촉진하는 신경세포들의 활동은 억제하는 반면, 만족감을 전달하는 신경세포들의 활동은 촉진시킴으로써 음식 섭취를 억제하고 결과적으로 체중을 감소시킨다. 반면, 그렐린은 주로 위에서 분비되는 호르몬으로 신체의 에너지 부족을 감지하여 분비량이 조절된다. 렙틴과 마찬가지로 시상하부에 작용하지만 렙틴과는 달리 neuropeptide-Y, agouti-related protein, orexin과 같은 식욕 촉진호르몬을 분비하는 신경세포를 활성화시킨다

[62]. 폐쇄성 수면무호흡증 환자에서 음식섭취량과 음식에 대한 선호도를 조사한 연구들에 의하면 폐쇄성 수면무호흡증이 있는 사람들은 지방과 탄수화물을 소비하는 경향이 높았으며 음식섭취에 대한 만족도가 감소하였다[63-65]. 폐쇄성 수면무호흡증의 중요한 특징 중 하나인 수면 분절(sleep fragmentation)을 유발한 동물실험에서 장기간의 수면 분절에 노출된 마우스에게서 과잉섭식행동이 관찰되었고 이러한 마우스에서 점진적으로 체중 및 지방함량의 증가와 비만을 유발하였다[66, 67]. 만성적인 수면분절에 의한 과섭식행동은 뇌하수체에서의 소포체 스트레스(endoplasmic reticulum stress)와 tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1 (PTP-1B) 매개 뇌하수체 렙틴 수용체 저항성의 증가에 의해 유발되는 것으로 알려져 있다[66, 67]. 하지만 렙틴과 달리 수면 분절 동물모델에서 그렐린과 다른 식욕조절 호르몬의 역할에 대해서는 현재까지 잘 알려져 있지 않다. 폐쇄성 수면무호흡증은 수면중의 주기적인 상기도의 폐쇄로 발생하며 이로 인한 간헐적 저산소와 흉강내 음압(intrathoracic negative pressure)의 증가로 인하여 반복적인 각성을 유발하여 이러한 현상은 교감신경의 활성화를 유발하여 혈압의 증가를 발생시킨다. 폐쇄성 수면무호흡증은 교감신경계의 항진을 유발하여 궁극적인 혈관내피 기능저하를 유발하여 성인과 소아에서 궁극적인 심혈관계 질병의 위험을 증가시킨다[68]. 폐쇄성 수면무호흡증이 심혈관 기능 장애를 일으키는 정확한 기전은 아직 밝혀져 있지 않지만 활성산소의 증가와 염증반응의 활성화가 중요한 역할을 하는 것으로 제시되고 있다[69]. 폐쇄성 수면무호흡증은 지방조직이나 염증세포로부터 IL-1, IL-6, TNF- α 와 같은 사이토카인과 다양한 아디포카인들의 증가를 통하여 죽상동맥경화증(atherosclerosis)의 발생을 촉진하는 것으로 알려져 있다[70]. 또한 NADPH 산화 효소뿐 아니라 활성산소와 활성질소종 등의 형성과 분비는 특히 혈관내피세포와 같은 종말기관(end-organ)의 세포 손상을 유발하는 것으로 알려져 있다. 이와 같은 염증의 증가는 간에서 급성기 염증 단백질인 C-reactive protein (CRP)의 분비를 촉진시키고, 산화 스트레스의 증가를 동반하여 실질적인 혈관내피 기능저하를 유발하고, 직간접 적인 산화질소(nitric oxide)의 활성을 감소시키는 것으로 알려져 있다[71]. 이와 같은 일련의 모든 현상은 세포 부착분자(adhesion molecule)의 증가와 염증 병소의 증가, 단핵구의 거품세포(foam cells)로의 변환을 유발하고 혈관내피세포의 사멸을 증가시키고 혈소판 등의 혈액 응고인자를 활성화시킨다[69]. 다양한 pro-inflammatory cytokine, 케모카인과 부착인자들이 폐쇄성 수면무호흡증 환자에서 증가해 있으며 폐쇄성 수면무호흡증의 치료가 효과적으로 이루어진 후

에는 이들 수치가 감소하는 것으로 알려져 있다. 그러나 몇몇 연구결과에서는 치료 이후에도 이들 분자들의 감소가 관찰되지 않았는데 그 원인으로는 폐쇄성 수면무호흡증에서 IL-6의 증가가 폐쇄성 수면무호흡증 자체보다는 폐쇄성 수면무호흡증의 위험요인인 비만과 더 밀접한 관계가 있기 때문으로 보인다[45, 72]. 하지만 클리블랜드 가족 연구에서는 IL-6는 수면무호흡증의 중증도와 독립적으로 연관되어 있었다[73]. 또한 Gozal 등의 환자-대조군 연구 결과에 따르면 나이, 성별, 인종과 체질량지수를 유사하게 짝짓기한 대조군에 비해 4~9세의 소아 수면무호흡증 환자에서 유의하게 IL-6은 더 높았고 IL-10은 더 낮았으며 편도절제술(adenotonsillectomy)을 시행한 후에는 이들 수치가 정상으로 되돌아갔다[74]. Pro-inflammatory cytokine은 혈관내피(vascular endothelium)의 백혈구 부착을 야기하는 세포 부착 분자(cellular adhesion molecules)의 발현에 의한 죽상경화와 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다[75]. 몇몇 환자-대조군 연구에서 TNF- α 수치는 폐쇄성 수면무호흡증 환자에서 비만과 독립적으로 연관성이 있으며 효과적인 지속적 기도양압(continuous positive airway pressure, CPAP) 치료 후에는 유의하게 감소되었다[76]. 그러나 모든 폐쇄성 수면무호흡증 환자에서 TNF- α 가 증가하는 것은 아닌데 이러한 이유는 TNF- α 유전자의 다형성 변이에 의한 결과로 보인다[76]. T 세포와 단핵구는 잠재적인 TNF- α 와 pro-inflammatory cytokine의 증가를 유발하는 것으로 잘 알려져 있다. Gozal 등의 연구결과에 의하면 단핵구는 폐쇄성 수면무호흡증에서 염증반응을 유발하는 주요한 타겟 세포로 생각된다. 저산소 모델을 이용한 동물실험 연구에 따르면 활성화된 단핵구는 혈관 벽에서 평활근의 증식을 유발하며, 혈관벽 내부의 손상된 혈관내피세포 쪽으로 대식세포가 이동함으로써 거품세포를 형성하는 복잡한 생물학적 과정이 시작되는 것으로 알려져 있다[77]. 단핵구의 동원(monocyte recruitment)에 대한 연구결과와 같은 맥락으로 Dyugovskaya 등은 성인 폐쇄성 수면무호흡증 환자에서 T-세포 의존성 염증 반응의 활성을 보고하고 있다[78]. 이와 같은 연구 결과를 살펴 볼 때 반복적인 저산소혈증은 T 림프구의 활성화를 통하여 특이 사이토카인을 분비하고, 이러한 사이토카인의 네트워크 신호는 죽변형성과 관련한 대식세포의 반응과 매우 흡사할 것으로 생각되고 있다. 수면무호흡증 환자에서 CD4⁺ T세포와 CD8⁺ T세포의 표현형의 변화는 Th1 사이토카인으로부 터 Th2 사이토카인으로의 전환이 이루어졌음을 의미한다. IL-10의 발현이 폐쇄성 수면무호흡증의 중증도와 역의 상관관계를 나타내는 반면, TNF- α 의 발현은 폐쇄성 수면무호흡증의 중증도와 정의 상관관계를 나타내는 것으로 알려져 있다. 흥미

로운 것은 이와 같은 염증 반응의 향진이 CPAP치료 후에는 정상으로 되돌아 갔다는 것이다[78]. 또 다른 염증성 마커로 알려진 CRP는 주로 IL-6에 의해 간에서 생산되는 급성기 단백질이며 염증반응의 정도를 반영하는 주요 지표로서 죽상동맥경화의 위험을 평가하는 단백질로도 알려져 있다[79]. CRP는 죽상동

맥경화의 병소부위, 특히 혈관 내막층에서 더 특이적으로 발견되며 이곳에서 단핵구, 단핵구 기원 대식세포, 지질 단백질과 함께 국소화(localization)된다[80]. 이러한 국소화를 통해 CRP는 죽상동맥경화 과정에 직접적인 관여를 하는 것으로 알려져 있다. 성인과 소아 수면무호흡증 환자 모두에서 CRP가 증가하

Table 1. Changes in oxidative stress markers, inflammatory substances, and metabolism-related hormones in OSA patients and intermittent hypoxic models

Reference	Type of study	Type of subjects	Number of subjects or age (for animal)	Type of markers	Main results	Intervention
Franco et al. [53]	Case-control	Human	N=38 (all male)	Oxidative stress: superoxide, nitrite, nitrate	· Superoxide levels were proportional to the severity of OSAS, while serum nitrite and nitrate levels were decreasing in inverse proportion to the severity of OSAS	No
Villa et al. [54]	Case-control	Human	N=65, children (mean age 5.9±2.0 years)	Oxidative stress: urinary 8-isoprostane	· Urinary 8-isoprostane levels positively correlated with AHI	No
Carreras et al. [58]	Experimental	Animal (C57BL/6J mice)	8 weeks	Metabolism-related hormones: Insulin, leptin Inflammation: M1 macrophage	· Higher insulin levels were observed after 8 weeks of intermittent hypoxia · Leptin levels were unaltered in intermittent hypoxia, but resveratrol treatment reduced plasma leptin levels · The proportion of M1 macrophage were increased after intermittent hypoxia	Resveratrol
Yokoe et al. [72]	Case-control	Human	N=44 (30 OSAS patients and 14 obese control)	Inflammation: plasma CRP, IL-6	· Levels of CRP and IL-6 were significantly higher in patients with OSAS than in obese control · CPAP significantly decreased levels of both CRP and IL-6	CPAP
Htoo et al. [85]	Case-control	Human	N=22	Inflammation: NF-kappa B, soluble E-selectin, soluble vascular cell adhesion molecule-1	· Neutrophils in mild to moderate and severe OSA patients showed 4.8- and 7.9-fold greater NF-kappaB binding activity compared with control · Soluble E-selectin and soluble vascular cell adhesion molecule concentrations were reduced by CPAP	CPAP
Ohga et al. [86]	Case-control	Human	N=20 (all male)	Inflammation: ICAM-1, IL-8, MCP-1	· ICAM-1, IL-8 and MCP-1 were significantly greater than in the controls · CPAP treatment decreased the circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1 levels	CPAP
Ciftci et al. [87]	Case-control	Human	N=65 (43 OSAS and 22 obese controls)	Inflammation: IL-6, TNF-α	· Serum IL-6 and TNF-α levels were significantly higher in OSAS patients than in controls	No
Bingol et al. [88]	Case-control	Human	N=146 (81 females, 65 males)	Metabolism-related hormones: leptin, adiponectin	· Severe OSA patients had lower leptin and adiponectin levels	No
Badran M et al. [89]	Experimental	Animal (C57BL/6J mice)	10 weeks	Oxidative stress: urine 8-OHdG Inflammation: TNF-α	· Urinary 8-OHdG levels were higher in mice subjected to intermittent hypoxia when compared to control · Plasma TNF-α levels were higher in mice subjected to intermittent hypoxia · Treatment of dietary alpha lipoic acid lowered systemic oxidative and inflammation	Alpha lipoic acid

Abbreviations: AHI, apnea hypopnea index; CPAP, continuous positive airway pressure; CRP, c-reactive protein; CVD, cardiovascular disease; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1; IL-6, interleukin-6; IL-8, interleukin-8; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; OSA, obstructive sleep apnea; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; ROS, reactive oxygen species; TNF-α, tumor necrosis factor-α.

고, 치료 후에는 CRP가 감소하는 것으로 알려져 있다[81, 82]. 그러나 모든 연구에서 이러한 CRP와 폐쇄성 수면무호흡증의 중증도 사이의 연관성이 입증된 것은 아니다[83]. 그 이유 가운데 하나는 CRP와 비만과의 강한 연관성 때문에[84], 폐쇄성 수면무호흡증의 위험요인인 비만과 염증 마커인 CRP가 폐쇄성 수면무호흡증의 중증도에 대하여 혼란변수(confounding factor)로 작용하고 있어 이러한 영향을 배제하는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론

폐쇄성 수면무호흡증은 수면 중 발생하는 매우 흔한 수면호흡장애이다. 폐쇄성 수면무호흡증은 특히 비만, 당뇨병, 지질대사이상과 같은 다양한 대사질환의 독립적인 위험인자로 잘 알려져 있다. 폐쇄성 수면무호흡증에 의해 유발되는 이러한 병적 상태의 원인을 밝히기 위한 다양한 세포실험, 동물실험, 환자 및 대조군 연구 등에 따르면 폐쇄성 수면무호흡증으로 인해 유발된 흉강내 음압의 증가, 수면분절, 간헐적 저산소는 환자의 지방조직 및 췌장에서의 산화스트레스, NF-κB에 조절되는 전신성 염증성 사이토카인의 증가, M1, M2형 대식세포의 불균형, 저산소 반응을 조절하는 전사인자인 HIF-1α에 의한 중성지방의 축적, 렙틴과 그렐린 같은 식욕조절 호르몬의 불균형, 스트레스 반응의 증가를 일으키고 대사장애를 유발하는 주요한 병태생리학적 전으로 생각된다(Table 1, Figure 1). 그러므로 폐쇄성 수면무호흡증과 연관된 비만 및 당대사 장애의 치료를 위해서는 우선 폐쇄성 수면무호흡증을 비만과 대사장애의 위험인자로 간주해야 하며 발병기전을 효과적으로 억제시킬 수 있는 새로운 전략의 수립이 필요하다.

요약

수면은 필수적인 생리적 기능일 뿐만 아니라 인간의 성장, 성숙 및 전반적인 건강을 증진시키는 데 중요한 역할을 한다. 수면과 수면 장애가 대사성 질환에 미치는 영향에 대한 관심이 높아지고 있다. 폐쇄성 수면무호흡증은 일반적인 건강 문제이며, 지난 10년 동안 비만율의 증가로 인해 더 두드러진 대사 질환과 함께 폐쇄성 수면무호흡증의 유병률이 현저하게 증가했다. 폐쇄성 수면무호흡증에 의한 대사성 질환을 유발하는 근본적인 메커니즘은 다인성일 가능성이 높으며, 완전히 밝혀지지 않고 있지만, 염증과 산화 스트레스의 활성화와 식욕 조절 호르몬의 조절 장애는 폐쇄성 수면무호흡증 환자에게 나타나는 대사 기능 장애

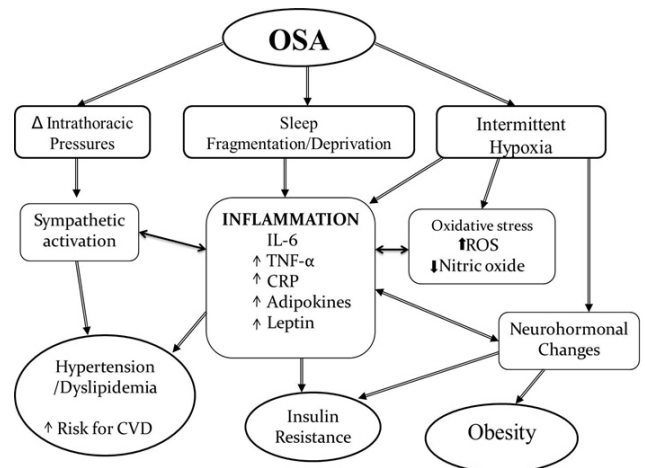


Figure 1. Pathophysiological mechanisms of obesity, glucose and lipid metabolism abnormalities caused by obstructive sleep apnea [90]. Abbreviations: CRP, c-reactive protein; CVD, cardiovascular disease; IL-6, interleukin-6; OSA, obstructive sleep apnea; ROS, reactive oxygen species; TNF-α, tumor necrosis factor-α.

와 비만의 중요한 병리 생리학적 성분으로 나타났다. 본 연구에서는 폐쇄성 수면무호흡증과 대사질환의 연관성에 대한 연구 현황과 폐쇄성 수면무호흡증이 이러한 질병을 유발하는 병리생리학적 메커니즘에 대해 검토하고자 한다. 이를 통해 폐쇄성 수면무호흡증과 비만, 그리고 폐쇄성 수면무호흡증과 대사 기능 장애 사이의 잠재적인 상호작용을 이해할 수 있다.

Acknowledgements: This work was supported by the Jungwon University Research Grant (2019-018).

Conflict of interest: None

Author's information (Position): Kim J^{1,2}, Professor; Pyo SS^{1,2}, Professor; Yoon DW^{1,2}, Professor.

REFERENCES

1. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
2. Shin HY, Kang HT. Recent trends in the prevalence of underweight, overweight, and obesity in Korean adults: the Korean national health and nutrition examination survey from 1998 to 2014. *J Epidemiol*. 2017;27:413-419. <https://doi.org/10.1016/j.je.2016.08.014>
3. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017; 34:70-81. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.07.002>
4. Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and

- women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1108-1113. <https://doi.org/10.1164/rccm.200404-519OC>
5. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis.* 2013;229:489-495. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.026>
 6. Hirotsu C, Haba-Rubio J, Togeiro SM, Marques-Vidal P, Drager LF, Vollenweider P, et al. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for incident metabolic syndrome: a joined episodic and hypnolous prospective cohorts study. *Eur Respir J.* 2018;52. <https://doi.org/10.1183/13993003.01150-2018>
 7. Guideline fifteen: Guidelines for polygraphic assessment of sleep-related disorders (polysomnography). American electroencephalographic society. *J Clin Neurophysiol.* 1994;11:116-24
 8. Chervin RD, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea and related disorders. *Neurol Clin.* 1996;14:583-609. [https://doi.org/10.1016/s0733-8619\(05\)70275-9](https://doi.org/10.1016/s0733-8619(05)70275-9)
 9. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an american academy of sleep medicine task force. *Sleep.* 1999;22:667-89.
 10. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981;1:862-865. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)92140-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)92140-1)
 11. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances. American sleep disorders association. *Sleep.* 1995;18:511-3. <https://doi.org/10.1093/sleep/18.6.511>
 12. Schmidt-Nowara WW, Meade TE, Hays MB. Treatment of snoring and obstructive sleep apnea with a dental orthosis. *Chest.* 1991;99:1378-1385. <https://doi.org/10.1378/chest.99.6.1378>
 13. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *Jama.* 2004;291:2013-2016. <https://doi.org/10.1001/jama.291.16.2013>
 14. 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;160:521-30. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh261>
 15. Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284:E7-12. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00366.2002>
 16. Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the sleep heart health study. *Diabetes Care.* 2003;26:702-709. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.702>
 17. Marshall NS, Wong KKH, Phillips CL, Liu PY, Knudman MW, Grunstein RR. Is sleep apnea an independent risk factor for prevalent and incident diabetes in the busselton health study? *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine.* 2009;5:15-20.
 18. 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;172:1590-5. <https://doi.org/10.1164/rccm.200504-637OC>
 19. Mahmood K, Akhter N, Eldeirawi K, Onal E, Christman JW, Carley DW, et al. Prevalence of type 2 diabetes in patients with obstructive sleep apnea in a multi-ethnic sample. *J Clin Sleep Med.* 2009;5:215-221.
 20. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1017-1019. <https://doi.org/10.2337/dc08-1776>
 21. Lindberg E, Theorell-Haglöw J, Svensson M, Gislason T, Berne C, Janson C. Sleep apnea and glucose metabolism: a long-term follow-up in a community-based sample. *Chest.* 2012;142:935-942. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1844>
 22. World Health O. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a who expert consultation, geneva, 8-11 december 2008. Geneva: World Health Organization; 2011
 23. Ashwell M, Gibson S. Waist to height ratio is a simple and effective obesity screening tool for cardiovascular risk factors: analysis of data from the british national diet and nutrition survey of adults aged 19-64 years. *Obes Facts.* 2009;2:97-103. <https://doi.org/10.1159/000203363>
 24. Rubinstein I, Colapinto N, Rotstein LE, Brown IG, Hoffstein V. Improvement in upper airway function after weight loss in patients with obstructive sleep apnea. *American Review of Respiratory Disease.* 1988;138:1192-1195. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/138.5.1192>
 25. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:85-97. <https://doi.org/10.1038/nri2921>
 26. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology.* 2006;43:S99-S112. <https://doi.org/10.1002/hep.20973>
 27. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the united states, 1999-2004. *Jama.* 2006;295:1549-1555. <https://doi.org/10.1001/jama.295.13.1549>
 28. Ford ES. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children. *Circulation.* 2003;108:1053-1058. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000080913.81393.B8>
 29. Yu YH, Ginsberg HN. Adipocyte signaling and lipid homeostasis. *Circulation Research.* 2005;96:1042-1052. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000165803.47776.38>
 30. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005;26:439-451. <https://doi.org/10.1210/er.2005-0005>
 31. Matsuzawa Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3:35-42. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0380>
 32. Suganami T, Ogawa Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J Leukoc Biol.* 2010;88:33-39. <https://doi.org/10.1189/jlb.0210072>
 33. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory t cells that affect metabolic parameters. *Nat Med.* 2009;15:930-939. <https://doi.org/10.1038/nm.2002>
 34. Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH, et al. Disruption of the clock components clock and bmal1 leads to hypoinulinaemia and diabetes. *Nature.* 2010;466:627-631. <https://doi.org/10.1038/nature09253>
 35. Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R. Metabolic con-

- sequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med.* 2008;9 Suppl 1:S23-28. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(08\)70013-3](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(08)70013-3)
36. Leproult R, Van Cauter E. Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism. *Endocr Dev.* 2010;17:11-21. <https://doi.org/10.1159/000262524>
 37. Lago R, Gómez R, Lago F, Gómez-Reino J, Gualillo O. Leptin beyond body weight regulation—current concepts concerning its role in immune function and inflammation. *Cell Immunol.* 2008;252:139-145. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2007.09.004>
 38. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. 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. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008>
 39. Chaput JP, Brunet M, Tremblay A. Relationship between short sleeping hours and childhood overweight/obesity: results from the 'québec en forme' project. *Int J Obes (Lond).* 2006;30:1080-1085. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803291>
 40. Jiang F, Zhu S, Yan C, Jin X, Bandla H, Shen X. Sleep and obesity in preschool children. *The Journal of Pediatrics.* 2009;154:814-818. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.12.043>
 41. Spruyt K, Molfese DL, Gozal D. Sleep duration, sleep regularity, body weight, and metabolic homeostasis in school-aged children. *Pediatrics.* 2011;127:e345-352. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0497>
 42. Vgontzas AN. Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity, and insulin resistance? *Arch Physiol Biochem.* 2008;114:211-223. <https://doi.org/10.1080/13813450802364627>
 43. Rosmond R, Dallman MF, Björntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1853-1859. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.6.4843>
 44. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev.* 2005;9:211-224. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2005.01.006>
 45. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1997;82:1313-1316. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.5.3950>
 46. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med.* 2003;254:32-44. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2003.01177.x>
 47. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonfitto P, Palumbo A, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:669-675. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801603>
 48. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJ, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One.* 2010;5:e12065. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012065>
 49. 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;165:677-682. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.5.2104087>
 50. Kim NH, Cho NH, Yun CH, Lee SK, Yoon DW, Cho HJ, et al. Association of obstructive sleep apnea and glucose metabolism in subjects with or without obesity. *Diabetes Care.* 2013;36:3909-3915. <https://doi.org/10.2337/dc13-0375>
 51. Vagiakis E, Kapsimalis F, Lagogianni I, Perraki H, Minaritzoglou A, Alexandropoulou K, et al. Gender differences on polysomnographic findings in greek subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2006;7:424-430. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.12.014>
 52. Jordan AS, Wellman A, Edwards JK, Schory K, Dover L, MacDonald M, et al. Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985).* 2005;99:2020-2027. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00410.2004>
 53. Franco CM, Lima AM, Ataíde L, Jr., Lins OG, Castro CM, Bezerra AA, et al. Obstructive sleep apnea severity correlates with cellular and plasma oxidative stress parameters and affective symptoms. *J Mol Neurosci.* 2012;47:300-310. <https://doi.org/10.1007/s12031-012-9738-0>
 54. Villa MP, Supino MC, Fedeli S, Rabasco J, Vitelli O, Del Pozzo M, et al. Urinary concentration of 8-isoprostane as marker of severity of pediatric OSAHS. *Sleep Breath.* 2014;18:723-729. <https://doi.org/10.1007/s11325-013-0934-0>
 55. Wang N, Khan SA, Prabhakar NR, Nanduri J. Impairment of pancreatic β -cell function by chronic intermittent hypoxia. *Exp Physiol.* 2013;98:1376-1385. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2013.072454>
 56. 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. *Nutrition & Diabetes.* 2014;4:e131-e131. <https://doi.org/10.1038/nutd.2014.28>
 57. Polak J, Shimoda LA, Drager LF, Undem C, McHugh H, Polotsky VY, et al. Intermittent hypoxia impairs glucose homeostasis in c57bl6/j mice: partial improvement with cessation of the exposure. *Sleep.* 2013;36:1483-1490; 1490a-1490b. <https://doi.org/10.5665/sleep.3040>
 58. Carreras A, Zhang SX, Almendros I, Wang Y, Peris E, Qiao Z, et al. Resveratrol attenuates intermittent hypoxia-induced macrophage migration to visceral white adipose tissue and insulin resistance in male mice. *Endocrinology.* 2015;156:437-443. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1706>
 59. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science.* 2013;339:172-177. <https://doi.org/10.1126/science.1230721>
 60. Savransky V, Nanayakkara A, Vivero A, Li J, Bevans S, Smith PL, et al. Chronic intermittent hypoxia predisposes to liver injury. *Hepatology.* 2007;45:1007-1013. <https://doi.org/10.1002/hep.21593>
 61. Li J, Bosch-Marce M, Nanayakkara A, Savransky V, Fried SK, Semenza GL, et al. Altered metabolic responses to intermittent hypoxia in mice with partial deficiency of hypoxia-inducible factor-1 α . *Physiological Genomics.* 2006;25:450-457. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00293.2005>
 62. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin

- in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev.* 2007;8:21-34. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x>
63. Smith SS, Waight C, Doyle G, Rossa KR, Sullivan KA. Liking for high fat foods in patients with obstructive sleep apnoea. *Appetite.* 2014;78:185-192. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.03.019>
 64. Beebe DW, Miller N, Kirk S, Daniels SR, Amin R. The association between obstructive sleep apnea and dietary choices among obese individuals during middle to late childhood. *Sleep Med.* 2011;12:797-99. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.12.020>
 65. Ong CW, O'Driscoll DM, Truby H, Naughton MT, Hamilton GS. The reciprocal interaction between obesity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev.* 2013;17:123-131. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.05.002>
 66. Wang Y, Carreras A, Lee S, Hakim F, Zhang SX, Nair D, et al. Chronic sleep fragmentation promotes obesity in young adult mice. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22:758-762. <https://doi.org/10.1002/oby.20616>
 67. Hakim F, Wang Y, Carreras A, Hirotsu C, Zhang J, Peris E, et al. Chronic sleep fragmentation during the sleep period induces hypothalamic endoplasmic reticulum stress and ptp1b-mediated leptin resistance in male mice. *Sleep.* 2015;38:31-40. <https://doi.org/10.5665/sleep.4320>
 68. Farré R, Montserrat JM, Navajas D. Morbidity due to obstructive sleep apnea: insights from animal models. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14:530-536. <https://doi.org/10.1097/mcp.0b013e328312ed76>
 69. Gozal D. Sleep, sleep disorders and inflammation in children. *Sleep Med.* 2009;10 Suppl 1:S12-16. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.07.003>
 70. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J.* 2009;33:1467-1484. <https://doi.org/10.1183/09031936.00086608>
 71. Valleggi S, Devaraj S, Dasu MR, Jialal I. C-reactive protein adversely alters the protein-protein interaction of the endothelial isoform of nitric oxide synthase. *Clin Chem.* 2010;56:1345-1348. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.142364>
 72. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, 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. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000052627.99976.18>
 73. Mehra R, Storer-Isser A, Kirchner HL, Johnson N, Jenny N, Tracy RP, et al. Soluble interleukin 6 receptor: a novel marker of moderate to severe sleep-related breathing disorder. *Archives of Internal Medicine.* 2006;166:1725-1731. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.16.1725>
 74. Gozal D, Serpero LD, Sans Capdevila O, Kheirandish-Gozal L. Systemic inflammation in non-obese children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2008;9:254-259. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.04.013>
 75. Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. *Cardiovasc Res.* 2005;66:265-275. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.12.026>
 76. McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2009;51:392-399. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pcad.2008.10.005>
 77. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:369-375. <https://doi.org/10.1164/rccm.200608-1190PP>
 78. Dyugovskaya L, Lavie P, Hirsh M, Lavie L. Activated cd8+ t-lymphocytes in obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal.* 2005;25:820-828. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00103204>
 79. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836-843. <https://doi.org/10.1056/nejm200003233421202>
 80. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000;407:233-241. <https://doi.org/10.1038/35025203>
 81. Li AM, Chan MH, Yin J, So HK, Ng SK, Chan IH, et al. C-reactive protein in children with obstructive sleep apnea and the effects of treatment. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:34-40. <https://doi.org/10.1002/ppul.20732>
 82. Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Tauman R, Gozal D. Plasma c-reactive protein in nonobese children with obstructive sleep apnea before and after adenotonsillectomy. *J Clin Sleep Med.* 2006;2:301-304.
 83. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep.* 2004;27:1507-1511. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.8.1507>
 84. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated c-reactive protein levels in overweight and obese adults. *Jama.* 1999;282:2131-2135. <https://doi.org/10.1001/jama.282.22.2131>
 85. Htoo AK, Greenberg H, Tongia S, Chen G, Henderson T, Wilson D, et al. Activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. *Sleep Breath.* 2006;10:43-50. <https://doi.org/10.1007/s11325-005-0046-6>
 86. 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 (1985).* 2003;94:179-184. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00177.2002>
 87. Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine.* 2004;28:87-91. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2004.07.003>
 88. Bingol Z, Karaayvaz EB, Telci A, Bilge AK, Okumus G, Kiyani E. Leptin and adiponectin levels in obstructive sleep apnea phenotypes. *Biomark Med.* 2019;13:865-874. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0293>
 89. Badran M, Abuyassin B, Golbidi S, Ayas N, Laher I. Alpha lipoic acid improves endothelial function and oxidative stress in mice exposed to chronic intermittent hypoxia. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:4093018. <https://doi.org/10.1155/2019/4093018>
 90. Lee SJ, Kim JK. Inflammation and insufficient or disordered sleep. *Korean J Clin Lab Sci.* 2015;47:97-104. <https://doi.org/10.15324/kjcls.2015.47.3.97>