

5-1-2013

## Relationship of obstructive sleep apnea and metabolic syndrome

N. Chirakalwasan

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

---

### Recommended Citation

Chirakalwasan, N. (2013) "Relationship of obstructive sleep apnea and metabolic syndrome," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 57: Iss. 3, Article 9.

DOI: 10.58837/CHULA.CMJ.57.3.9

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol57/iss3/9>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact [ChulaDC@car.chula.ac.th](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).

# ความสัมพันธ์ของภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับ แบบอุดกั้นและกลุ่มอาการเมตาบอลิก

นฤชา จีรกาลวสาน\*

**Chirakalwasan N. Relationship of obstructive sleep apnea and metabolic syndrome.  
Chula Med J 2013 May – Jun; 57(3): 367 - 78**

*The prevalence of metabolic syndrome is increasing parallel to obesity epidemics. The syndrome includes obesity, insulin resistance, hypertension, and dyslipidemia. Obstructive sleep apnea (OSA) is a disorder characterized by repetitive upper airway obstructions during sleep. OSA is known to increase the risk of metabolic syndrome up to 9 times. Symptoms of OSA include snoring, excessive daytime sleepiness, morning headache, nocturia, nocturnal choking, and witnessed apnea. In order to diagnose OSA, polysomnography is required to confirm the diagnosis as well as define the severity of OSA. The main treatment for OSA is continuous positive airway pressure (CPAP). According to prior studies, treatment of OSA can significantly reduce blood pressure, serum cholesterol and triglyceride, and improve glucose control in patients with diabetes mellitus. Death from myocardial infarction or stroke may be reduced with the use of CPAP in patients with obstructive sleep apnea.*

**Keywords:** *Obstructive sleep apnea, metabolic syndrome.*

Reprint request: Chirakalwasan N. Department of Medicine, Faculty of Medicine,  
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. January 3, 2012.

\*ศูนย์ความเป็นเลิศด้านความผิดปกติจากการนอนหลับ สภาวิชาชีพเวชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และหน่วยโรคระบบทางเดินหายใจและ  
เวชบำบัดวิกฤต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**นฤชา จีรกาลวสาน. ความสัมพันธ์ของภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับแบบอุดกั้นและกลุ่มอาการเมตาบอลิก. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2556 พ.ศ. – ม.ย.; 57(3): 367 – 78**

Metabolic syndrome เป็นโรคที่พบมากขึ้นตามสถิติของโรคอ้วน ประกอบไปด้วยกลุ่มโรคอ้วน ภาวะดื้ออินซูลิน ความดันโลหิตสูง และภาวะระดับไขมันในเลือดผิดปกติ โรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นเป็นโรคที่เกิดจากการอุดกั้นของทางเดินหายใจส่วนบนแบบซ้ำ ๆ ซึ่งพบว่าโรคนี้เพิ่มโอกาสการเกิดโรค Metabolic syndrome ได้ถึงประมาณ 9 เท่า อาการของโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นมีหลากหลาย ได้แก่อาการกรน อาการง่วงนอนกลางวันมากผิดปกติ ปวดศีรษะตอนเช้า บัสสาวะบ่อย กลางคืน หายใจไม่ออกตอนกลางคืน หรือมีผู้พบเห็นว่าการหยุดหายใจขณะหลับ เป็นต้น การวินิจฉัยโรคนี้สามารถทำได้โดยการตรวจการนอนหลับ ซึ่งสามารถให้การวินิจฉัยและบอกระดับความรุนแรงของโรค การรักษาหลักของโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นคือการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวก โดยมีข้อมูลจากการวิจัยพบว่าสามารถลดระดับความดันโลหิต ลดระดับไขมันโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ และช่วยในการควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวาน นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถลดโอกาสการเสียชีวิตจากโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหรือโรคหลอดเลือดสมองได้อีกด้วย

**คำสำคัญ :** โรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้น, กลุ่มอาการเมตาบอลิก.

Metabolic syndrome เป็นโรคที่มีคนกล่าวถึงมากขึ้น จากการที่มีการเพิ่มขึ้นของสถิติโรคอ้วนในโลก รวมทั้งประเทศไทย Metabolic syndrome โดยทั่วไปจะกล่าวถึงกลุ่มโรคอันได้แก่ โรคอ้วน (obesity) ภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) ความดันโลหิตสูง (hypertension) และภาวะระดับไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) The National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) report ได้กำหนดข้อที่ใช้ในการวินิจฉัย อันได้แก่ 5 ตัวแปร คือ ความดันโลหิตสูง (hypertension) ภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) หรือภาวะ glucose intolerance ภาวะระดับ high-density lipoprotein (HDL) ต่ำ ภาวะระดับ triglyceride สูง และ ภาวะอ้วนลงพุง (abdominal obesity) โดยถ้ามีอย่างน้อย 3 ใน 5 ตัวแปรจะวินิจฉัยว่าเป็น Metabolic syndrome <sup>(1)</sup>

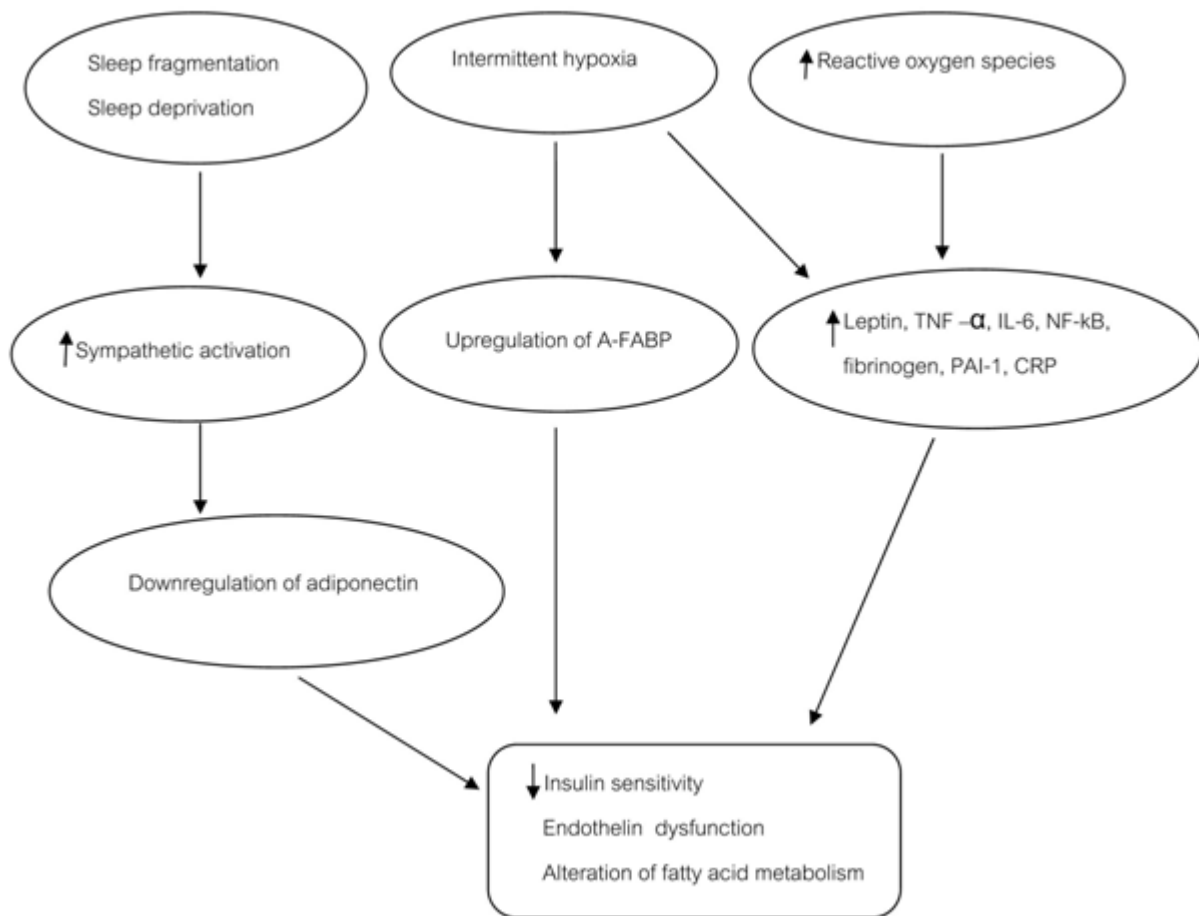
โรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้น (Obstructive sleep apnea หรือ OSA) นั้น เป็นโรคที่พบได้บ่อยพอสมควรโดยมีอุบัติการณ์ประมาณ 4% ในผู้ชายและประมาณ 2% ในผู้หญิง เมื่อวินิจฉัยโดยใช้ AHI (apnea hypopnea index)  $\geq 5$  ครั้งต่อชั่วโมง ร่วมกับอาการง่วงนอน (self-reported hypersomnolence) ส่วนอุบัติการณ์นั้นอาจพบสูงถึง 24% ในผู้ชายและประมาณ 9% ในผู้หญิง ในกรณีที่ดูจากค่า AHI  $\geq 5$  ครั้งต่อชั่วโมงเพียงอย่างเดียว <sup>(2)</sup> ไม่นานมานี้ได้มีการพูดถึงโรค syndrome Z ซึ่งคือการรวม Metabolic syndrome และโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นเข้าด้วยกัน <sup>(3)</sup> พบว่าในกลุ่มคนไข้โรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นนั้นพบโอกาสการเกิด Metabolic Syndrome มากกว่าคนที่ไม่เป็นโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นถึง 9.1 เท่า <sup>(4)</sup> โดยมีข้อมูลสนับสนุนว่าโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นเพิ่มโอกาสการเกิดโรค Metabolic syndrome จากหลาย ๆ ปัจจัยอันได้แก่การที่มี intermittent hypoxia การที่มีการนอนที่ไม่ต่อเนื่อง (sleep fragmentation) การที่นอนไม่พอ (sleep deprivation) ซึ่งก่อให้เกิด sympathetic activation, dysregulation ของ hypothalamus-pituitary axis การเพิ่มขึ้นของ

reactive oxygen species (ROS) และการกระตุ้นของ inflammatory pathways อันได้แก่ (TNF)  $-\alpha$ , IL-6, NF-kB, leptin, prothrombotic factors (fibrinogen และ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)), C-reactive protein (CRP) เป็นต้น <sup>(5, 6)</sup> Adiponectin ซึ่งเป็น cytokine สร้างจาก white adipose tissue และมีความสัมพันธ์กับ insulin sensitivity และมีฤทธิ์ anti-inflammatory และป้องกันการอักเสบของหลอดเลือดและ endothelin dysfunction นั้น พบว่าอาจมีการ down regulate ของ adiponectin ในคนไข้โรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นผ่านทางกระตุ้นระบบ sympathetic <sup>(7)</sup> นอกจากนั้นพบว่า Adipocyte-fatty acid-binding protein (A-FABP) เกิดมีการ upregulation จาก intermittent hypoxia โดยที่ A-FABP นั้นเป็น intracellular lipid-binding proteins ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดการพอกของไขมัน (adiposity) ระดับน้ำตาลที่สูง และภาวะดื้ออินซูลิน <sup>(8)</sup> (รูปที่ 1)

ทางผู้นิพนธ์และคณะได้ทำการวิจัยโดยจากการรวบรวมข้อมูลจากศูนย์ความเป็นเลิศด้านความผิดปกติจากการนอนหลับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นในระดับปานกลางขึ้นไปนั้นพบมากขึ้นในกลุ่มคนไข้ที่มีโรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจอุดกั้น และหรือโรคหลอดเลือดสมองอุดกั้น โดยมี adjusted odd ratio เท่ากับ 3.24 <sup>(9)</sup>

### คำนิยามและพยาธิสรีรวิทยา

โรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้น (obstructive sleep apnea หรือ OSA) คือภาวะที่มีการอุดกั้นของทางเดินหายใจส่วนบนแบบซ้ำ ๆ ทั้งการอุดกั้นเต็มที่ (apnea) หรือการอุดกั้นแบบบางส่วน (hypopnea) ซึ่งเกิดขึ้นขณะนอนหลับ ทำให้เกิดระดับออกซิเจนที่ต่ำลงหรือทำให้เกิดการตื่น (arousals) โดยที่แต่ละครั้ง apnea หรือ hypopnea ต้องมีระยะเวลาอย่างน้อย 10 วินาที <sup>(10)</sup> ส่วน respiratory effort-related arousals (RERAs) นั้นคือการที่ flow ของการหายใจเรียบแบนลง (flattening) หรือ การที่มีการพยายามออกแรงเพื่อหายใจเพิ่มขึ้น (increasing



รูปที่ 1. แสดงกลไกของการที่โรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นทำให้เกิดโรค Metabolic syndrome

respiratory effort) อย่างน้อย 10 วินาที แล้วตามด้วย arousals <sup>(11)</sup> จำนวน apnea และ hypopnea ต่อชั่วโมง เรียกว่า apnea hypopnea index (AHI) ส่วนจำนวน apnea, hypopnea, และ RERAs ต่อชั่วโมงเรียกว่า respiratory disturbance index (RDI) โดยค่าต่างๆ เหล่านี้ได้มาจากการตรวจการนอนหลับ (polysomnography) โดยแบ่งระดับความรุนแรงตามระดับของ AHI ดังนี้

- 5-14.9 ถือว่าเป็นการนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นระดับน้อย
- 15-30 ถือว่าเป็นการนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นระดับปานกลาง
- >30 ถือว่าเป็นการนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นระดับมาก

### ปัจจัยเสี่ยง

1. โรคอ้วน <sup>(12)</sup> โดยดัชนีมวลกาย (body mass index หรือ BMI) มากกว่าหรือเท่ากับ 25 โดยพบว่าความอ้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งที่สำคัญมากสำหรับโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้น โดยในทางกลับกันดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้นว่าโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นเองก็เพิ่มโอกาสการเกิด Metabolic syndrome <sup>(13)</sup>
2. ขนาดคอใหญ่ โดยพบว่าขนาดคอใหญ่มากกว่า 17 นิ้ว (43.2 เซนติเมตร) ในผู้ชายและมากกว่า 16 นิ้ว (40.6 เซนติเมตร) ในผู้หญิง เพิ่มโอกาสการเกิดโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้น <sup>(14)</sup>
3. ลักษณะผิดปกติของจมูก เช่น แผ่นกั้นจมูกเบี้ยว (deviated septum) เนื้องอกในจมูก (polyps)

กระดูกอ่อนในจมูกใหญ่ (prominent nasal turbinate) หรืออาการคัดจมูกเรื้อรัง<sup>(15)</sup>

4. ลิ้นใหญ่ (macroglossia) หรือ ค้อนไปข้างหลัง (posteriorly displaced tongue)

5. เพดานอ่อนต่ำ (low-lying soft palate) หรือ ลิ้นไก่ใหญ่ (enlarged uvula)

6. ต่อมทอนซิลโต (enlarged tonsils) หรือ ต่อมอะดีนอยด์โต (enlarged adenoids) พบว่าเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นในเด็ก

7. ช่องคอแคบ โดยส่วนใหญ่จะเป็นการแคบของผนังช่องคอด้านข้าง (lateral narrowing)

8. กระดูกโครงหน้าผิดปกติ ได้แก่ หน้าส่วนกลางเล็ก (midface hypoplasia) คางค้อนไปด้านหลัง (retrognathia) คางเล็ก (micrognathia) หรือ กรามล่างเล็ก (mandibular hypoplasia)

9. โรคทางพันธุกรรมที่มีผลต่อโครงสร้างกระดูกหน้า เช่น Down's syndrome, Pierre Robin syndrome, achondroplasia, Crouzon's syndrome, Apert syndrome, Treacher-Collins syndrome, หรือ Cornelia De Lange syndrome

10. โรคบางโรค เช่น โรคทางระบบต่อมไร้ท่อ ได้แก่ hypothyroidism<sup>(16)</sup>, acromegaly<sup>(17)</sup> โรคทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อ ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมอง (strokes) โรคกล้ามเนื้อต่าง ๆ ได้แก่ Duchene muscular dystrophy, myotonic dystrophy, postpolio syndrome

11. สูบบุหรี ซึ่งการสูบบุหรีทำให้เกิดการบวมของเยื่อของระบบทางเดินหายใจส่วนบน ซึ่งเพิ่มโอกาสการเกิดการอุดกั้นของระบบทางเดินหายใจส่วนบน

12. การดื่มแอลกอฮอล์ ซึ่งไปยับยั้งการทำงานของกล้ามเนื้อทางเดินหายใจส่วนบน (inhibits the activity of the upper airway muscles) ทำให้มีโอกาสยุบตัวได้ง่าย (increases airway collapsibility)

13. ยาบางกลุ่ม เช่น muscle relaxants, sedative-hypnotics (benzodiazepines, barbiturates) และ narcotics โดยยาเหล่านี้จะไปลด upper airway

dilator muscle tone ส่วน narcotics เช่น morphine นั้นจะไปกด ventilator drive ทำให้เกิด obstructive และ central apneas

14. ประวัติครอบครัวที่เป็นโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้น<sup>(18)</sup>

15. โรคไตวายขั้นสุดท้าย (end stage renal disease) พบว่าเพิ่มโอกาสการเกิดโรคนอนหยุดหายใจได้ถึง 10 เท่า<sup>(19, 20)</sup>

16. โรคหัวใจวาย (congestive heart failure) พบว่าเพิ่มอุบัติการณ์ของโรคความผิดปกติทางการหายใจขณะหลับ (ซึ่งรวมทั้งโรคนอนหยุดหายใจจากความผิดปกติส่วนกลาง (central sleep apnea with Cheyne-Stokes breathing) และโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้น) ได้ถึง 47% to 76% ในผู้ป่วย systolic congestive heart failure<sup>(21)</sup>

17. ความดันโลหิตสูง (hypertension) ในกลุ่มผู้ป่วย resistant hypertension พบว่าผู้ป่วยมี AHI ee 10 ได้ถึง 83%<sup>(22)</sup>

## อาการ

1. การกรน (snoring) โดยเฉพาะการกรนที่มีเสียงดัง ราบกวน

2. ง่วงนอนกลางวันมากผิดปกติ (excessive daytime sleepiness) แม้ว่าจะนอนเพียงพอ แต่ยังมีความรู้สึกง่วงนอน บางครั้งรู้สึกเหมือนว่าต้องการนอนกลางวัน แต่เมื่อได้นอนกลางวันแล้วยังรู้สึกไม่สดชื่น

3. ปวดศีรษะตอนเช้า (morning headache) ตื่นขึ้นมาตอนเช้าแล้วมีอาการปวดศีรษะ ซึ่ง morning headache อาจเป็น migraine, tension headache, cluster headache, หรือ nonspecific headache<sup>(23)</sup>

4. ปัสสาวะบ่อยกลางคืน (nocturia) โดยคนทั่วไปจะสามารถนอนต่อเนื่องได้ทั้งคืน และหากมีการปัสสาวะก็มักไม่เกิน 1-2 ครั้งเท่านั้น กลไกการเกิด nocturia เกิดจากการที่เวลามี upper airway obstruction ทำให้มีการเพิ่ม negative intrathoracic pressure ซึ่งเพิ่ม venous

return และทำให้เกิด right atrial distension ซึ่งกระตุ้นการหลั่ง atrial natriuretic peptide (ANP) ซึ่งทำให้เกิด natriuresis และ diuresis <sup>(24)</sup>

5. ตื่นขึ้นมาด้วยอาการหายใจไม่ออกตอนกลางคืน (nocturnal choking)

6. คู่นอนเห็นว่าหยุดหายใจขณะหลับ (witnessed apnea)

7. อาการอื่นๆ ที่พบร่วม เช่น อาการนอนไม่หลับ (insomnia) อาการนอนหายใจอ้าปาก (พบได้มากในเด็ก) อาการนอนดิ้นผิดปกติ (restless sleep) เป็นต้น

### การวินิจฉัย

การที่จะวินิจฉัยโรค OSA ในผู้ใหญ่ ผู้ป่วยต้องตรงตามเกณฑ์ A, B และ D หรือ C และ D ดังต่อไปนี้ <sup>(10)</sup>

A. ซึ่งประกอบด้วยอย่างน้อยหนึ่งข้อต่อไปนี้

i. ผู้ป่วยมีอาการผลอยหลับโดยไม่ตั้งใจ (unintentional sleep episodes during wakefulness), ง่วงนอนตอนกลางวัน (daytime sleepiness), ตื่นนอนแล้วไม่สดชื่น (unrefreshing sleep), อ่อนเพลีย (fatigue), หรือ นอนไม่หลับ (insomnia)

ii. ผู้ป่วยตื่นขึ้นมาด้วยอาการกลืนหายใจ (breath holding), หายใจหอบแบบขาดอากาศ (gaspings), หรือ อาการหายใจไม่ออก (choking)

iii. คู่นอนรายงานว่าผู้ป่วยมีอาการ กรนเสียงดัง (loud snoring), หายใจขาดช่วง (breathing interruptions), หรือ ทั้งสองอาการขณะนอนหลับ

B. ผลตรวจการนอนหลับ (polysomnography) แสดงผลดังต่อไปนี้

i. มี events ได้แก่ apnea, hypopnea, หรือ RERAs อย่างน้อย 5 ครั้งต่อชั่วโมง

ii. พบว่ามี respiratory effort ขณะที่ มี events หรือ

C. ผลตรวจการนอนหลับ (polysomnography) แสดงผลดังต่อไปนี้

i. มี events ได้แก่ apnea, hypopnea หรือ RERAs อย่างน้อย 15 ครั้งต่อชั่วโมง

ii. พบว่ามี respiratory effort ขณะที่ มี events

D. อาการเหล่านี้ไม่สามารถอธิบายได้จากสาเหตุอื่น ๆ

### การรักษา

1. เครื่องอัดแรงดันอากาศบวก (continuous positive airway pressure หรือ CPAP) ซึ่งถือเป็นการรักษาหลัก ตาม practice parameter ของ American Academy of Sleep Medicine โดยแนะนำให้รักษาโดยใช้ CPAP ในกรณีเป็นโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นระดับปานกลาง ( $15 \leq RDI \leq 30$ ) ถึงรุนแรง ( $RDI > 30$ ) รวมทั้งผู้ป่วยที่มีอาการง่วงนอนร่วมด้วยไม่ว่าความรุนแรงจะเป็นเท่าใด ส่วนกรณีเป็นระดับน้อย ( $5 \leq RDI \leq 15$ ) นั้น ข้อมูลไม่ชัดเจนนักในขณะนี้ <sup>(25)</sup>

2. การผ่าตัดช่องคอ ที่นิยมมากที่สุดคือ การผ่าตัดเพดานอ่อน (uvulopalatopharyngoplasty หรือ UPPP) โดยที่มีการตัด redundant soft palate, pharyngeal tissues, uvula และ ต่อม tonsils โดยทั่วไป ได้ผลประมาณ 40% <sup>(26)</sup> แต่มีการวิจัยที่พบว่าสถิติของการผ่าตัดได้ผลนั้นขึ้นกับขนาดมวลกาย (BMI), ขนาดของต่อม tonsils, และความทึบของช่องคอ (Friedman Palate Position) <sup>(27)</sup>

การผ่าตัดช่องคอแบบอื่น เช่น radiofrequency volumetric tissue reduction (RFVTR or Somnoplasty), laser-assisted uvulopalatoplasty (LAUP), palatal implants รวมทั้งการผ่าตัดในช่องจมูก ซึ่งได้ผลดีในการรักษาอาการกรน แต่มักไม่ได้ผลในการรักษาโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้น ส่วนการผ่าตัดต่อม tonsils และ adenoids (adenotonsillectomy) แม้จะเป็นมาตรฐานในการรักษาโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นในเด็ก แต่พบว่าไม่ค่อยได้ผลในผู้ใหญ่

3. อุปกรณ์ทันตกรรม (oral appliance) แนะนำเป็นวิธีรักษาได้ในผู้ป่วยที่เป็นระดับน้อยถึงปานกลางที่ตัดสินใจจะเลือกรักษาโดยวิธีนี้ โดยผู้ป่วยที่จะรับการรักษาโดยวิธีนี้ ควรมาทำการตรวจการนอนหลับ (polysomnography) ซ้ำโดยใช้อุปกรณ์ทันตกรรม เพื่อให้แน่ใจว่าการรักษานั้นได้ผล <sup>(28)</sup>



4. การผ่าตัดกราม (oromaxillofacial surgery) ได้แก่ maxillomandibular advancement surgery (MMA) การผ่าตัดชนิดนี้ได้ผลดีมาก โดยได้ผลอยู่ที่ประมาณ 96-100% โดยกลุ่มคนไข้ที่ไม่อ้วน คนไข้ที่มีกรามล่างเล็ก (mandibular insufficiency) ที่ไม่สามารถใช้ CPAP ได้ และยอมรับผลแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการผ่าตัดเป็นกลุ่มที่อาจแนะนำวิธีนี้ในการรักษา<sup>(29), (30)</sup>

5. การเจาะคอ (tracheostomy) ยังคงเป็นการผ่าตัดที่เป็น gold standard ในกรณีเป็นระดับรุนแรงที่คนไข้ไม่สามารถใช้ CPAP ได้<sup>(31)</sup>

6. การใช้วิธีหลีกเลี่ยงการนอนหงาย (positional therapy) วิธีนี้สามารถใช้เป็น second line therapy หรือใช้เป็นการรักษาเสริม ในผู้ป่วยที่พบว่า AHI ที่ต่ำ ในท่าที่ไม่ใช่ท่านอนหงาย โดยกลุ่มที่วิธีนี้ใช้ได้ผลมักเป็นกลุ่มที่ไม่อ้วน, เป็นระดับไม่รุนแรง และมักจะอายุน้อย<sup>(32)</sup>

7. การลดน้ำหนักโดยการควบคุมอาหาร ในกรณีเป็นระดับปานกลางขึ้นไป แม้จะพบว่า การลดน้ำหนักโดยการควบคุมอาหาร ทำให้ระดับความรุนแรงของโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นดีขึ้นแต่ไม่สามารถรักษาให้หายได้ ส่วนในกรณีเป็นระดับน้อยนั้นข้อมูลที่มีอยู่ยังไม่ชัดเจน<sup>(32)</sup>

8. การลดน้ำหนักโดยการผ่าตัด (bariatric surgery) อาจเป็นการรักษาเสริมกับการรักษาอื่นและเห็นผลเร็ว เช่น การใช้ CPAP ในกรณีผู้ป่วยที่อ้วนระดับรุนแรง (morbidly obese)<sup>(32)</sup>

โดยพบว่าโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นเพิ่มโอกาสการเกิดหรือมีความเกี่ยวข้องกับโรคต่าง ๆ โดยเฉพาะโรคที่เกี่ยวข้องกับ Metabolic syndrome และการรักษานั้นพบว่า มีข้อมูลที่ทำให้การควบคุม Metabolic syndrome นั้นดีขึ้นด้วย โดยพบว่า

1. โรคความดันโลหิตสูง (hypertension) มีการศึกษาพบว่าระดับ AHI ที่ 0 - 4.9, 5 - 14.9, และ  $\geq 15$  พบว่า odds ratios ของการเกิด hypertension ใน 4 ปีต่อไปเท่ากับ 1.42, 2.03, และ 2.89 ตามลำดับ<sup>(33)</sup>

มีการศึกษาที่ผ่านมาที่ตีพิมพ์ใน New England Journal of Medicine เมื่อไม่นานมานี้ที่พบว่า การรักษาโดยใช้ CPAP เป็นระยะเวลา 3 เดือนในคนไข้ที่เป็นโรคนอนหยุดหายใจระดับปานกลางขึ้นไปพบว่าสามารถลดระดับความดันได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่าสามารถลดความดัน systolic ได้ 3.9 mm Hg, ความดัน diastolic ได้ 2.5 mm Hg<sup>(34)</sup> รวมทั้งการวิจัยที่ตีพิมพ์ใน JAMA พบว่าโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นเพิ่มโอกาสการเกิดโรคความดันโลหิตสูงและซึ่งสามารถลดโอกาสการเกิดลงได้อย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นที่ใช้ CPAP อย่างสม่ำเสมอ (มากกว่า 4 ชั่วโมงขึ้นไปต่อคืน) (HR = 0.71) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ใช้ CPAP (HR = 1.96) หรือใช้ไม่สม่ำเสมอ (น้อยกว่า 4 ชั่วโมงต่อคืน) (HR = 1.78)<sup>(35)</sup>

2. ภาวะดื้ออินซูลิน (Insulin resistance) มีการศึกษามากมายที่สนับสนุนว่าโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นนั้นมีความสัมพันธ์กับภาวะดื้ออินซูลิน โดยการศึกษาใหญ่ที่สุดของ cross-sectional study ซึ่งทำ overnight polysomnography และ oral glucose tolerance test (OGTT) ในผู้ชาย 595 คน โดยพบโอกาสการเกิดโรคเบาหวานได้ถึงประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่ตรวจพบว่า มีโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้น และพบว่าระดับความรุนแรงของโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นนั้นมีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของภาวะดื้ออินซูลิน และ glucose intolerance แม้ได้ควบคุมปัจจัยเสี่ยงในด้านอายุและดัชนีมวลกายแล้ว<sup>(36)</sup> ส่วนการศึกษาแบบ longitudinal study นั้นมีไม่มาก การศึกษาที่ทำโดยการใช้ข้อมูลจาก Wisconsin Sleep Cohort โดยมีประชากรทั้งหมด 1,387 คนพบว่าโรคเบาหวานพบบ่อยในคนที่มีโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นแม้จะควบคุมตัวแปรอื่นแต่เมื่อติดตามไปถึง 4 ปีกลับไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเพิ่มโอกาสการเกิดเบาหวานและโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้น<sup>(37)</sup> แม้ว่าจะยังไม่มีการศึกษาที่น่าเชื่อถือแสดงผล randomized controlled ของการรักษาต่อ Metabolic syndrome แต่มีหลายการศึกษาที่พบว่า insulin sensitivity



ดีขึ้นในกลุ่มที่รักษาโดยใช้ CPAP โดยมีการศึกษาที่พบว่ามีการลดลงของระดับ post-prandial glucose และ hemoglobin A1C ที่เวลา 3 เดือน ของผู้ป่วยเบาหวานที่รักษาด้วย CPAP โดยการลดลงของ hemoglobin A1C มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาการใช้ CPAP และการใช้ CPAP ที่มากกว่า 4 ชั่วโมงขึ้นไปต่อคืน<sup>(38)</sup> มีการศึกษาที่ได้กล่าวข้างต้นใน New England Journal of Medicine พบว่าการรักษาโดยใช้ CPAP เป็นระยะเวลา 3 เดือน นอกจากสามารถลดระดับความดันโลหิตได้ถึงค่าข้างต้น ยังสามารถลดระดับ total cholesterol ได้ 13.3 mg per deciliter, ระดับ low-density lipoprotein cholesterol ได้ 9.6 mg per deciliter, ระดับ triglycerides ได้ 18.7 mg per deciliter และระดับ HbA1c ได้ 0.2% และลดโอกาสการเกิด Metabolic syndrome ได้ประมาณ 13%<sup>(34)</sup>

3. โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (coronary artery disease) พบว่าโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นเพิ่มโอกาสการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดตอนกลางคืน (nocturnal ischemia) ซึ่งกลไกเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ sympathetic activity, arousal-related tachycardia, และการเพิ่มขึ้นของ left ventricular afterload<sup>(39)</sup> โดยมีการศึกษาที่พบว่าโอกาสของการเกิด AHI  $\geq 10$  นั้นพบได้มากถึง 57% ในคนไข้ที่มีโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดแบบเฉียบพลัน (acute coronary syndromes) ที่มารับการรักษาด้วยการทำการขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูน (percutaneous coronary intervention) และพบว่าคนที่ AHI  $\geq 10$  นั้นเป็นตัวที่ทำนายการเกิดของปัญหาแทรกซ้อนรุนแรงทางระบบหลอดเลือดที่จะตามมา (major adverse cardiovascular events)<sup>(40)</sup> จากการศึกษาของ Sleep Heart Health Study พบว่าในผู้ชายอายุ 40 ถึง 70 ปีนั้น ในกลุ่มที่มี AHI  $\geq 30$  มีโอกาสเพิ่มขึ้นถึง 68% ที่จะเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดมากกว่ากลุ่มที่มี AHI  $< 5$ <sup>(41)</sup> การวิจัยพบว่า CPAP สามารถลดโอกาสการเสียชีวิตจากโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหรือโรคหลอดเลือดสมอง (fatal cardiovascular events) จาก OR 1.06 เหลือ 0.35 ( $p < 0.0001$ ) และลดโอกาส

การเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหรือโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่เสียชีวิต (non-fatal cardiovascular event) การผ่าตัด coronary artery bypass หรือการทำ percutaneous transluminal coronary angiography ในกลุ่มที่เป็นโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นแบบรุนแรง จาก OR 2.13 เหลือ 0.64 ( $p < 0.0001$ )<sup>(42)</sup>

4. โรคหัวใจเต้นผิดปกติ (arrhythmia) ได้แก่ sinus arrhythmia (พบบ่อยที่สุด), bradycardia, sinus pauses, sinus arrest, premature ventricular contractions, ventricular tachycardia, และ atrioventricular block และพบว่าโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นเพิ่มโอกาสการกลับเป็นซ้ำของ atrial fibrillation หลัง cardioversion ซึ่งโอกาสจะลดลงถ้ามีการรักษาโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้น<sup>(43)</sup>

5. โรคหัวใจวาย (congestive heart failure) โดยพบว่าในคนไข้ที่มี LVEF  $\leq 45\%$  นั้น การที่มี AHI  $\geq 15$  โดยที่ไม่ได้รับการรักษาเพิ่มโอกาสการเสียชีวิต<sup>(44)</sup> การศึกษาที่เป็น observational studies พบว่าในกลุ่มที่มี LVEF  $\leq 45\%$  และมี AHI  $\geq 20$  การรักษาโดยใช้ CPAP เป็นระยะเวลา 1 เดือนสามารถเพิ่ม LVEF ได้ 9%<sup>(45)</sup> อีกการวิจัยพบว่าการรักษาโดยใช้ CPAP เป็นระยะเวลา 3 เดือน ในกลุ่มคนไข้ LVEF  $< 45\%$  และมี AHI  $> 10$  สามารถเพิ่ม LVEF ได้ 2.5% เมื่อเทียบกับกลุ่ม Sham CPAP (0%)<sup>(46)</sup>

6. โรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) โดยพบว่าคนที่ AHI  $\geq 20$  มีโอกาสของการเกิด stroke เพิ่มขึ้น (odd ratio = 4.33)<sup>(47)</sup> การวิจัยพบว่าในคนไข้โรคหลอดเลือดสมองที่มี AHI  $\geq 20$  ที่ไม่ใช้ CPAP เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้ CPAP จะมี adjusted risk of mortality เพิ่มขึ้น โดยมี HR = 1.58<sup>(48)</sup>

## สรุป

โรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นพบได้บ่อยในคนไข้กลุ่ม Metabolic syndrome และจากการศึกษาวิจัยพบว่าโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นเพิ่มโอกาสการเกิด

Metabolic syndrome โดยที่เพิ่มโอกาสการเกิดโรคความดันโลหิตสูงและภาวะดื้ออินซูลิน รวมทั้งโรคอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องเช่นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคหัวใจวาย โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือโรคหลอดเลือดสมอง

การรักษาโรคนอนหยุดหายใจแบบอุดกั้นโดยใช้ CPAP พบว่ามีประโยชน์ต่อการควบคุม Metabolic syndrome และมีข้อมูลว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหรือโรคหลอดเลือดสมอง

### อ้างอิง

1. 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 May; 285(19): 2486-97
2. 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 Apr;328(17):1230-5
3. 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 Oct;53 Suppl 3: S25-8
4. 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 May; 25(9): 735-41
5. Galletti F, Barbato A, Versiero M, Iacone R, Russo O, Barba G, Siani A, Cappuccio FP, Farinara E, della VE, et al. Circulating leptin levels predict the development of metabolic syndrome in middle-aged men: an 8-year follow-up study. J Hypertens 2007 Aug; 25(8): 1671-7
6. Lam JC, Mak JC, Ip MS. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. Respirology 2012 Feb; 17(2):223-36
7. Lam JC, Xu A, Tam S, Khong PI, Yao TJ, Lam DC, Lai AY, Lam B, Lam KS, Mary SM. Hypoadiponectinemia is related to the sympathetic activity and severity of obstructive sleep apnea. Sleep 2008 Dec 1; 31(12): 1721-7
8. Han Q, Yeung SC, Ip MS, Mak JC. Effects of intermittent hypoxia on A/E-FABP expression in human aortic endothelial cells. Int J Cardiol 2010 Nov 19; 145(2): 396-8
9. Simon R, Chirakalwasan N, Teeraprairuk B, Hirunwiwatkul P, Jaimchariyatam N, Desudchit T, Charakorn N, Wanlapakorn C. Severity of Obstructive Sleep Apnea in Patients with and without Cardiovascular Related Diseases. Respir Care 2012 Mar 12. [Epub ahead of print]
10. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. 2<sup>nd</sup> ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
11. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007

12. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Jan;157(1):280-3
13. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005 Jun; 9(3): 211-24
14. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1992 Feb; 47(2): 101-5
15. Carskadon MA, Bearpark HM, Sharkey KM, Millman RP, Rosenberg C, Cavallo A, Carlisle C, Acebo C. Effects of menopause and nasal occlusion on breathing during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Jan; 155(1): 205-10
16. Skjodt NM, Atkar R, Easton PA. Screening for hypothyroidism in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Aug; 160(2): 732-5
17. Isono S, Saeki N, Tanaka A, Nishino T. Collapsibility of passive pharynx in patients with acromegaly. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Jul;160(1):64-8
18. Redline S. Genetics of obstructive sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005: 1013-22
19. Kimmel PL, Miller G, Mendelson WB. Sleep apnea syndrome in chronic renal disease. *Am J Med* 1989 Mar; 86(3): 308-14
20. Hanly P. Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2004 Mar; 17(2): 109-14
21. Sharma B, Owens R, Malhotra A. Sleep in congestive heart failure. *Med Clin North Am* 2010 May; 94(3): 447-64
22. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001 Dec; 19(12): 2271-7
23. Rains JC, Poceta JS. Headache and sleep disorders: review and clinical implications for headache management. *Headache* 2006 Oct; 46(9): 1344-63
24. Romero E, Krakow B, Haynes P, Ulibarri V. Nocturia and snoring: predictive symptoms for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2010 Dec; 14(4): 337-43
25. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, Boehlecke B, Brown TM, Coleman J, Jr., Friedman L, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006 Mar; 29(3): 375-80
26. Sher AE. Upper airway surgery for obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2002 Jun; 6(3): 195-212
27. Friedman M, Ibrahim H, Bass L. Clinical staging for sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 Jul; 127(1): 13-21
28. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, et al.

- Practice parameters for the treatment of snoring and Obstructive Sleep Apnea with oral appliances: an update for 2005. *Sleep* 2006 Feb; 29(2): 240-3
29. Li KK, Powell NB, Riley RW, Troell RJ, Guilleminault C. Long-Term Results of Maxillomandibular Advancement Surgery. *Sleep Breath* 2000; 4(3): 137-40
  30. Conradt R, Hochban W, Brandenburg U, Heitmann J, Peter JH. Long-term follow-up after surgical treatment of obstructive sleep apnoea by maxillomandibular advancement. *Eur Respir J* 1997 Jan; 10(1): 123-8
  31. Thatcher GW, Maisel RH. The long-term evaluation of tracheostomy in the management of severe obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2003 Feb;113(2):201-4
  32. Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, Alessi C, Boehlecke B, Brown T, Coleman J, Friedman L, Kapur V, Owens J, et al. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006 Aug; 29(8): 1031-5
  33. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000 May; 342(19): 1378-84
  34. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadiravan T, Lakshmy R, Jagia P, Kumar A. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2011 Dec 15; 365(24): 2277-86
  35. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbé F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ, Jelic S. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012 May 23; 307(20):2169-76
  36. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Ouksel H, Urban T, Racineux JL. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003 Jul;22(1):156-60
  37. 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 Dec;172(12): 1590-5
  38. 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 Feb;165(4):447-52
  39. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, van der Walt C, Pusalavidyasagar S, Kara T, Caples SM, Pressman GS, Vasquez EC, et al. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2008 Jul; 52(5): 343-6
  40. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007 Jan; 99(1):26-30
  41. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea

- and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010 Jul 27; 122(4): 352-60
42. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365(9464): 1046-53
43. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003 May; 107(20): 2589-94
44. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007 Apr; 49(15): 1625-31
45. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003 Mar; 348(13): 1233-41
46. Egea CJ, Aizpuru F, Pinto JA, Ayuela JM, Ballester E, Zamarron C, Sojo A, Montserrat JM, Barbe F, Alonso-Gomez AM, et al. Spanish Group of Sleep Breathing Disorders. Cardiac function after CPAP therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a multicenter study. *Sleep Med* 2008 Aug; 9(6): 660-6
47. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Dec; 172 (11): 1447-51
48. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Ejarque-Martinez L, Soriano Y, Roman-Sanchez P, Illa FB, Canal JM, Duran-Cantolla J. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Jul 1; 180(1): 36-41