



# Syndrome des apnées obstructives du sommeil et insulino-résistance<sup>1</sup>

Thomas Münzer<sup>a</sup>, Michael Brändle<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Zentrum für Geriatrie und Rehabilitation, Bürgerspital St. Gallen, <sup>b</sup> Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Kantonsspital St. Gallen

## Quintessence

- L'insulino-résistance n'est pas un tableau clinique en soi, mais bien plus un trouble métabolique associant diminution de la tolérance au glucose, dyslipidémie, activation du système de la coagulation, augmentation des taux des marqueurs de l'inflammation et dysfonction endothéliale.
- Parmi les tableaux cliniques ou syndromes typiquement associés à l'insulino-résistance figurent le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, l'hypertension, le syndrome des ovaires polykystiques (PCOS), la stéatose hépatique non alcoolique, certaines formes de tumeurs malignes et le syndrome des apnées obstructives du sommeil (SAOS).
- Les facteurs pouvant favoriser la manifestation d'une insulino-résistance dans le SAOS non traité sont l'obésité, le manque d'activité physique, les hypo-xémies nocturnes et l'augmentation des marqueurs de l'inflammation.
- Une ventilation CPAP (continuous positive airway pressure) suffisante diminue l'insulino-résistance et a des effets positifs sur les maladies qui lui sont associées.
- En présence de signes cliniques d'insulino-résistance ou de maladies qui lui sont associées, il faut également penser à un SAOS.

## Summary

### Obstructive sleep apnoea syndrome and insulin resistance

- *Insulin resistance is not a disease in itself but rather a metabolic disorder associated with glucose intolerance, dyslipidaemia, a higher concentration of procoagulant factors, elevated markers of inflammation and endothelial dysfunction.*
- *Insulin resistance is associated with characteristic clinical syndromes including type 2 diabetes, cardiovascular disease, hypertension, polycystic ovary syndrome (PCOS), non alcoholic fatty liver disease (NAFLD), certain forms of cancer and obstructive sleep apnoea (OSAS).*
- *Obesity, sedentary lifestyle, nocturnal hypoxaemia or elevated markers of inflammation may be factors contributing to insulin resistance in untreated patients with OSAS.*
- *Sufficient CPAP ventilation (continuous positive airway pressure) can lower insulin resistance and may have favourable effects on clinical syndromes associated with insulin resistance.*
- *OSAS should be considered when clinical signs of insulin resistance or clinical syndromes associated with insulin resistance are present.*

## Introduction

Indépendamment de son étiologie, l'insulino-résistance est définie comme une situation métabolique dans laquelle une concentration d'insuline normale donne une réponse biologique insuffisante, sub-normale. En présence d'une insulino-résistance, il y a une diminution de la sensibilité à l'insuline des tissus cibles tels que la musculature squelettique, le tissu adipeux et le foie. L'insulino-résistance résulte d'anomalies des tissus cibles ou de ce que l'on appelle les «antagonistes insulino-résistants» circulants. Parmi les anomalies des tissus cibles figurent notamment des modifications de structure des récepteurs de l'insuline ou de leur densité, de même que des perturbations des cascades de signaux en aval de ces récepteurs. Parmi les «antagonistes insulino-résistants» circulants figurent des hormones contre-régulatrices (par ex. cortisol, hormone de croissance ou glucagon), des acides gras libres [1], des cytokines, des anticorps anti-insuline ou dirigés contre les récepteurs de l'insuline. Dans le développement de l'insulino-résistance, il faut attribuer une importance particulière au tissu adipeux viscéral. Le rôle central du tissu adipeux dans l'insulino-résistance résulte d'une part de la sécrétion d'acides gras libres, et de l'autre de ses propriétés d'organe endocrinien avec sécrétion d'adipocytokines telles que leptine, TNF- $\alpha$ , résistine, visfatine, adiponectine ou interleukine-6 [1, 2]. Il y a toutes sortes de signes cliniques ou de syndromes pouvant être associés à une insulino-résistance; par ex. l'acanthosis nigricans, le syndrome des ovaires polykystiques (PCOS), la lipodystrophie ou l'obésité centrale. Une manifestation classique dans le diabète est également l'hyperglycémie persistant malgré l'injection de hautes doses d'insuline. Les personnes ayant une insulino-résistance présentent souvent des paramètres anormaux, tels que diminution de la tolérance au glucose, dyslipidémie, facteurs de coagulation et paramètres inflammatoires augmentés ou dysfonction endothéliale. Leur risque de développer des maladies associées à une insulino-résistance est également augmenté. Les tableaux cliniques ou syndromes associés à une insulino-résistance sont présentés dans le tableau 1  [3]. Lors d'une insulino-résistance, le risque cardiovasculaire en particulier est net-

<sup>1</sup> Ce travail a été soutenu par le Fonds national suisse (FNS) pour l'encouragement des sciences médicales, grant no 32000-068115.

**Tableau 1. Maladies et syndromes cliniques associés à l'insulinorésistance (d'après Reaven [3]).**

Diabète de type 2
Maladies cardiovasculaires
Hypertension artérielle
Syndrome des ovaires polykystiques (PCOS)
Stéatose hépatique non alcoolique (nonalcoholic fatty liver disease)
Certaines formes de tumeurs malignes
Syndrome des apnées du sommeil

tement accru, aussi bien chez les patients jeunes [4] que chez les moins jeunes [5]. Parmi les maladies associées à l'insulinorésistance figure également le syndrome des apnées obstructives du sommeil (SAOS). Un travail récent a pu montrer que le SAOS – même indépendamment de l'obésité – joue un rôle dans le développement d'une insulinorésistance [6].

### Mécanismes pouvant intervenir dans la manifestation d'une insulinorésistance dans le SAOS non traité

#### Obésité

De nombreux patients SAOS sont obèses. Chez ceux-ci, la masse adipeuse est en corrélation avec la gravité de cette maladie, et son excès est plus souvent que prévu associé à une insulinorésistance. L'accumulation intra-abdominale de tissu adipeux (obésité viscérale) est particulièrement marquée chez les patients SAOS et directement proportionnelle à l'insulinorésistance. Chez eux, l'obésité viscérale est en outre un facteur de risque de développer un diabète de type 2 [6].

#### Manque d'activité physique

Le manque d'activité physique joue un rôle dans le SAOS, tout comme dans de nombreuses maladies cardiovasculaires. Les patients souffrant de fatigue diurne marquée et non traités deviendront pratiquement inactifs physiquement. Le manque d'activité physique est en outre directement corrélé à la gravité de la maladie. L'inactivité physique entraîne également une insulinorésistance progressive. Fait intéressant, l'effet de l'activité physique chez les patients SAOS avant et après mise en route du traitement n'a pratiquement pas été investigué.

#### Hypoxémies nocturnes

Une grande étude épidémiologique ayant porté sur plus de 2000 sujets a pu montrer une relation entre le nombre des désaturations nocturnes et l'importance de l'insulinorésistance [7]. Il est possible que la progression de l'insulinorésistance s'explique par l'activité accrue du sympathique, provoquée quant à elle par les hypoxémies nocturnes et les «microarousals» [8]. Des

travaux d'expérimentation animale ont récemment montré que l'hypoxémie intermittente chronique accentue l'insulinorésistance et la synthèse hépatique de lipides.

#### Cytokines circulantes

Peu d'études jusqu'ici ont examiné la relation entre cytokines et SAOS. Les patients SAOS ont des taux d'interleukine-6 et de CRP augmentés, ce qui a été mis en relation avec la pathogenèse de cette maladie. Une étude a pu montrer que l'administration d'un anticorps anti-TNF- $\alpha$  parvenait à réduire significativement la fatigue diurne de patients SAOS [6]. Une étude récemment publiée décrit une prévalence accrue du polymorphisme du gène TNF- $\alpha$  (308A) chez un très grand nombre de patients SAOS.

#### Qualité de vie, dépression

Le SAOS entraîne une réduction nette de la qualité de vie qui généralement se normalise lors d'une ventilation CPAP suffisante. Les patients SAOS souffrent en outre souvent de dépressions qui accentuent probablement encore la fatigue diurne. Nul ne sait dans quelle mesure le mode de vie sédentaire des patients SAOS (en raison de leur fatigue diurne) associé à une dépression contribue à leur prise de poids et à l'élévation consécutive de leur résistance à l'insuline.

### Effets du traitement du SAOS sur l'insulinorésistance et les maladies qui lui sont associées

Le traitement du SAOS n'a pas des effets positifs que sur la fatigue diurne et la qualité de vie, mais également sur l'insulinorésistance et les maladies qui lui sont associées. La ventilation CPAP corrige significativement l'insulinorésistance après quelques jours déjà, et ceci de manière durable [9]. La sensibilité à l'insuline augmente chez les non-obèses (BMI <30 kg/m<sup>2</sup>) nettement plus que chez les obèses. Chez les diabétiques souffrant de SAOS, le contrôle de la glycémie s'est significativement amélioré sous traitement CPAP, mais les taux de glucose et d'insuline ne sont par contre pas significativement influencés sous ce traitement chez les non-diabétiques. Une autre étude a pu montrer que la ventilation CPAP diminue significativement la masse adipeuse viscérale. De plus, les taux élevés de médiateurs de l'inflammation, dont le TNF- $\alpha$ , baissent sous traitement du SAOS par CPAP.

### Conséquences cliniques

Les patients SAOS sont généralement insulinorésistants et souffrent souvent de maladies associées à l'insulinorésistance, dont dyslipidémie, hypertension artérielle et diabète de type 2,

pathologies qui expliquent quant à elles une partie de l'augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires. C'est entre autres pour de telles raisons que les patients SAOS doivent être suffisamment ventilés. Et inversement, en présence de signes cliniques d'une insulino-résistance, il faut penser au SAOS. L'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) énumère les facteurs de risque d'insulino-résistance présentés au tableau 2 [10]. Les critères diagnostiques du syndrome métabolique, dont le diabète de type 2, la dyslipidémie ou l'hypertension artérielle, sont d'autres argu-

ments en faveur d'une insulino-résistance. Les autres indices d'une insulino-résistance sont une perturbation de l'homéostasie du glucose, dans le sens d'une glycémie à jeun augmentée (entre 6,1 et 7 mmol/L), ou une intolérance au glucose au test de tolérance avec 75 g de glucose par voie orale (glycémie à deux heures entre 7,8 et 11,1 mmol/L).

## Conclusions

Indépendamment du grave trouble de la respiration pendant le sommeil et des effets déjà décrits du SAOS sur le système vasculaire, les patients SAOS courent le risque de développer une insulino-résistance et des maladies qui lui sont associées. En résumé, le SAOS prédestine à l'insulino-résistance et à ses maladies concomitantes, et tous les patients SAOS, mais surtout ceux faisant preuve d'une mauvaise compliance, doivent être régulièrement examinés quant à la présence de maladies associées à l'insulino-résistance. La complexité de ces maladies, avec leurs nombreuses conséquences cliniques, exige un abord interdisciplinaire.

**Tableau 2. Facteurs augmentant la probabilité d'une insulino-résistance (d'après Einhorn et al. [10]).**

Diagnostic de maladie cardiovasculaire, hypertension artérielle, syndrome des ovaires polykystiques, stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), acanthosis nigricans
Anamnèse familiale de diabète, hypertension artérielle ou maladies cardiovasculaires
Anamnèse de diabète gestationnel ou d'intolérance au glucose
Mode de vie sédentaire
Body Mass Index >25 kg/m <sup>2</sup> ou circonférence abdominale >102 cm chez les hommes et >88 cm chez les femmes.
Age >40 ans

Correspondance:  
Dr Thomas Münzer  
Zentrum für Geriatrie  
und Rehabilitation  
Bürgerspital  
Rorschacher Strasse 94  
CH-9000 St. Gallen  
[thomas.muenzer@  
buergerspital.ch](mailto:thomas.muenzer@buergerspital.ch)

PD Dr Michael Brändle, M. S.  
Abteilung für Endokrinologie  
und Diabetologie  
Kantonsspital  
Rorschacher Strasse 95  
CH-9007 St. Gallen  
[michael.braendle@kssg.ch](mailto:michael.braendle@kssg.ch)

## Références

- 1 Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest.* 1996;97(12):2859-65.
- 2 Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med.* 2006;354(6):610-21.
- 3 Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33(2):283-303.
- 4 Sundstrom J, Riserus U, Byberg L, Zethelius B, Lithell H, Lind L. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ.* 2006;332(7546):878-82.
- 5 Butler J, Rodondi N, Zhu Y, Figaro K, Fazio S, Vaughan DE, et al. Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease in older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8):1595-602.
- 6 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(1):32-44.
- 7 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(6):521-30.
- 8 Coy TV, Dimsdale JE, Ancoli-Israel S, Clausen J. Sleep apnoea and sympathetic nervous system activity: a review. *J Sleep Res.* 1996;5(1):42-50.
- 9 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(2):156-62.
- 10 Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003;9(3):237-52.