



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Obstructive Sleep Apnea (OSA) pada DM Tipe 2

Andy LumanDepartemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Obstructive sleep apnea (OSA) merupakan gangguan yang ditandai dengan apnea obstruktif dan hipopnea. Sebagian besar pasien OSA datang dengan keluhan rasa mengantuk pada siang hari. Diperkirakan sekitar 40% pasien OSA akan mengalami diabetes, dan hingga 23% pasien diabetes memiliki OSA diperkirakan karena pengaruh aktivasi sistem saraf simpatis, efek langsung hipoksia, disfungsi hipotalamik-pituitari-adrenal (HPA), inflamasi sistemik, adipokin, arsitektur tidur. OSA dihubungkan dengan berbagai komplikasi kardiovaskuler mulai hipertensi hingga gagal jantung, sehingga dipertimbangkan sebagai target terapeutik potensial untuk pencegahan primer dan sekunder penyakit kardiovaskuler.

Kata kunci: Apnea obstruktif, CPAP, polisomnografi

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea (OSA) is a disorder characterized by obstructive apnea and hypopnea, the majority of patient's complaint excessive daytime sleepiness. Approximately 40% OSA patients will experience diabetes and patients with diabetes had prevalence of OSA up to 23% due to the activation of sympathetic nervous system, direct effects of hypoxia, dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, systemic inflammation, adipokines, sleep architecture. OSA is associated with cardiovascular complications ranging from hypertension to heart failure, thus considered as potential therapeutic targets for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. **Andy Luman. Obstructive Sleep Apnea (OSA) in type-2 DM.**

Keywords: CPAP, obstructive apnea, polysomnography

PENDAHULUAN

Diabetes merupakan masalah kesehatan global, dengan prevalensi di dunia berkisar 6,4% (285 juta populasi) pada tahun 2010 dan diperkirakan meningkat hingga 7,7% (438 juta populasi) pada tahun 2030. DM tipe 2 merupakan gangguan metabolik kompleks akibat interaksi faktor genetik dan lingkungan yang menyebabkan resistensi insulin dan disfungsi sel beta. Obesitas merupakan faktor risiko mayor penyakit DM tipe 2 dan juga menyebabkan gangguan tidur seperti *obstructive sleep apnea* (OSA), studi beberapa dekade terakhir menunjukkan adanya hubungan independen di antara keduanya. Kualitas tidur yang buruk dan kuantitas tidur yang rendah, serta kejadian OSA melalui hipoksemia intermiten kronis, menyebabkan gangguan metabolik dan telah diketahui merupakan penyebab

potensial intoleransi glukosa, resistensi insulin, dan diabetes.^{1,2,3}

OSA merupakan suatu bentuk umum gangguan pernapasan saat tidur, melibatkan kolaps saluran napas atas yang menyebabkan siklus kejadian fisiologis berulang sepanjang malam, termasuk hipoksemia intermiten dan terbangun dari tidur. Walaupun ilmu kedokteran untuk gangguan tidur berkembang pesat dan kesadaran meningkat akan dampak tidur terhadap kesehatan, OSA masih sering *under-diagnosed* dan apabila dibiarkan, OSA dapat menyebabkan berbagai komplikasi kardiovaskuler, metabolik, neuroendokrin, dan inflamasi. Obesitas, OSA, diabetes, dan penyakit kardiovaskuler merupakan penyakit yang umum dijumpai pada populasi, dengan beban ekonomi dan sosial yang tinggi.^{4,5,6}

PEMBAHASAN

Obstructive sleep apnea (OSA) merupakan penyakit umum yang mempengaruhi sekitar 2-4% populasi dewasa, dengan gejala dan komplikasi merupakan efek langsung gangguan akibat kolaps berulang saluran napas atas, antara lain fragmentasi tidur, hipoksemia, hiperkapnia, perubahan tekanan intratorakal, dan peningkatan aktivitas simpatis.⁷

Tampilan Klinis OSA

OSA merupakan gangguan yang ditandai dengan apnea obstruktif dan hipopnea, sebagian besar pasien OSA datang berobat dengan keluhan mengantuk pada siang hari, atau pasangan tidur mengeluhkan dengkur berlebihan, *gaspings*, atau interupsi pernapasan saat tidur. Rasa mengantuk siang hari, yang berbeda dari kelelahan,

Alamat korespondensi email: andyluman@yahoo.com



Tabel 1. Gambaran klinis OSA (Kline, et al, 2014)

Rasa mengantuk siang hari	Obesitas
Rasa tidur yang tidak puas	Lingkar leher lebar
Kejadian apnea dilihat oleh partner	Hipertensi sistemik
Terbangun karena tersedak	Hiperkapnia
Gelisah pada malam hari	Penyakit kardiovaskuler
Insomnia dengan sering terbangun	Penyakit serebrovaskuler
Kurang konsentrasi	Disritmia jantung
Defisit kognitif	Saluran napas sempit atau "penuh"
Perubahan mood	Hipertensi pulmonal
Nyeri kepala di pagi hari	Kor pulmonale
Mimpi aneh atau buruk	Polisitemia
Refluks gastroesofageal	Sindrom kelopak mata berat
Nokturia	

merupakan gambaran umum OSA dan dapat tidak terlalu diperhatikan dan tidak signifikan karena onset yang lama dan kronis. Pasien dapat tidak mengeluhkan rasa mengantuk, tetapi menggunakan istilah lain seperti kelelahan dan tidak berenergi. Mendengkur dapat merupakan gambaran klinis lain dari OSA, dengan sensitivitas 80-90% dan spesifisitas kurang dari 50% untuk diagnosis OSA. Selain keluhan di atas, gejala dan tanda lain OSA dapat berupa insomnia dengan riwayat terbangun yang berulang.

Pada pemeriksaan fisik, OSA umumnya dijumpai pada laki-laki berusia 18-60 tahun, obesitas (IMT >30 kg/m²), dan saluran orofaringeal yang padat. Dapat dijumpai pula penyempitan saluran napas, leher dan/lingkar pinggul yang lebar, peningkatan tekanan darah, tanda hipertensi pulmonal atau kor pulmonal.^{7,8}

Sebagian besar gejala dan tanda individual OSA terbatas dalam menentukan kecenderungan OSA dan tidak ada gambaran klinis yang cukup sensitif dan spesifik untuk menegaskan diagnosis. Beberapa kuesioner klinis dapat digunakan untuk membantu penegakan kecenderungan diagnosis OSA, seperti:

- STOP-Bang: kuesioner STOP-Bang terdiri dari 8 poin termasuk informasi mendengkur, apnea yang terobservasi, tekanan darah, IMT, usia, lingkar leher, dan jenis kelamin. Skor 3 atau lebih memiliki sensitivitas 84% dan spesifisitas 56% untuk diagnosis OSA menggunakan ambang AHI >5 kejadian/jam, dan sensitivitas 93% dan spesifisitas 43% menggunakan ambang AHI ≥15 kejadian/jam (OSA sedang hingga berat).⁹

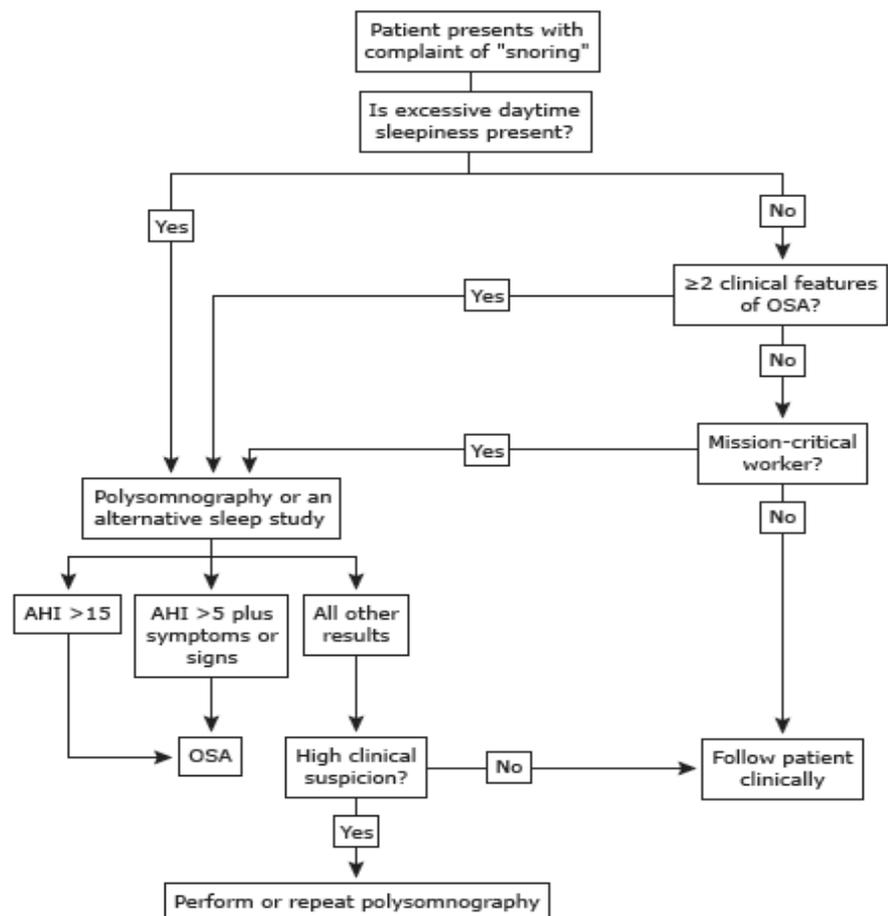
- Skor klinis apnea tidur (*sleep apnea clinical score/SACS*): kuesioner SACS terdiri dari 4 poin yang mencantumkan lingkar leher, hipertensi, kebiasaan mendengkur, dan *gaspings* nokturnal, atau tersedak dengan skor dari 0-100. Skor >15 memiliki probabilitas OSA 25-50% (dengan AHI >10 kejadian/jam).¹⁰
- Kuesioner Berlin: terdiri dari 10 poin yang berhubungan dengan mendengkur, tidur

tidak puas, rasa mengantuk saat berkendara, apnea saat tidur, hipertensi, dan IMT. Hasil penilaian menstratifikasi pasien sebagai risiko rendah atau tinggi OSA. Skor risiko tinggi sensitivitasnya 80% dan spesifisitasnya 46% dengan AHI ≥5 kejadian/jam, dan 91% dan 37% dengan AHI ≥15 kejadian/jam.¹¹

Diagnosis OSA

Baku emas untuk mendiagnosis OSA menggunakan polisomnografi (PSG) - suatu studi yang mengukur sinyal fisiologis tidur, usaha pernapasan, saluran oro-nasal, dan desaturasi oksihemoglobin. Metode yang lebih sederhana seperti oksimetri sepanjang malam bersamaan dengan pengukuran usaha napas atau aliran respirasi, dapat dilakukan di rumah. Frekuensi kejadian obstruktif dilaporkan sebagai indeks apnea-hipopnea (AHI), yaitu jumlah rerata kejadian apnea dan hipopnea per jam tidur atau indeks gangguan pernapasan (RDI).⁷

Penegakan diagnosis OSA berdasarkan gejala yang berhubungan, disertai frekuensi



Gambar 1. Algoritma diagnosis OSA (Kline, et al, 2014).



kejadian respirasi selama tidur (seperti apnea, hipopnea, dan terbangun akibat usaha respirasi/*respiratory event related arousals/RERAs*) yang dapat diukur dengan polisomnografi atau uji tidur di luar sentra (*our of center sleep testing/OCST*). Diagnosis OSA dapat dikonfirmasi apabila dijumpai dua kondisi berikut:⁷

1. Dijumpai 5 atau lebih kejadian respirasi obstruktif yang predominan (apnea obstruktif dan campuran, hipopnea, dan RERAs) per jam tidur (untuk polisomnografi) atau waktu pencatatan (untuk OCST) pada pasien dengan satu atau lebih gejala berikut:

- Mengantuk, tidur tidak puas, kelelahan, atau insomnia
- Terbangun karena menahan napas, *gaspings*, atau tersedak
- Kebiasaan mendengkur, interupsi pernapasan, atau keduanya yang diobservasi oleh partner tidur
- Hipertensi, gangguan *mood*, disfungsi kognitif, penyakit jantung koroner, *stroke*, gagal jantung kongestif, fibrilasi atrium, atau DM tipe 2

2. Dijumpai 15 atau lebih kejadian respirasi obstruktif yang predominan (apnea obstruktif dan campuran, hipopnea, dan RERAs) per jam tidur (untuk polisomnografi) atau waktu pencatatan (untuk OCST), tanpa bergantung pada adanya gejala atau komorbiditas.

Derajat keparahan OSA diklasifikasikan berdasarkan indeks apnea-hipopnea (AHI), yaitu:⁷

- OSA ringan: AHI/RDI 5-15 kejadian/jam
- OSA moderat: AHI/RDI 15-30 kejadian/jam
- OSA berat: AHI/RDI >30 kejadian/jam

Obstructive Sleep Apnea (OSA) dan DM Tipe 2

Prevalensi OSA sedang dan berat berkisar 13% pada laki-laki dan 6% pada perempuan berusia 30-70 tahun. Faktor risiko mayor OSA adalah obesitas, jenis kelamin, usia; OSA berhubungan dengan manifestasi klinis kardio-metabolik termasuk hipertensi dan DM tipe 2. Diperkirakan sekitar 40% pasien OSA akan mengalami DM tipe 2, dan pasien DM tipe 2 memiliki prevalensi OSA hingga 23%. Perkiraan prevalensi OSA pada obesitas berat telah dilaporkan berkisar

40-90%. Tidak ada uji klinis acak yang mendukung penurunan risiko kardiovaskuler dengan pengobatan CPAP, namun dijumpai peningkatan risiko kardiovaskuler pada OSA, bahkan berhubungan dengan komplikasi mikrovaskuler seperti retinopati, nefropati, dan neuropati diabetik.¹²

Beberapa mekanisme pada OSA yang dihubungkan dengan gangguan metabolisme glukosa atau DM tipe 2, yaitu:^{2,13,14}

1. **Aktivasi Sistem Saraf Simpatis**
Sistem saraf simpatis memegang peran utama dalam regulasi metabolisme glukosa dan lemak. OSA menyebabkan peningkatan aktivitas simpatis tidak hanya selama tidur, namun juga pada saat subjek sadar. Aktivasi simpatis diperkirakan predominan karena hipoksia nokturnal. Kejadian terbangun berulang saat tidur yang diikuti kejadian napas obstruktif juga cenderung mengeksaserbasi efek ini.

2. **Efek Langsung Hipoksia**
Beberapa studi pada subjek normal menunjukkan gangguan tidur dan hipoksia intermiten dapat mengurangi sensitivitas insulin dan memperburuk toleransi glukosa. Studi pada hewan percobaan menunjukkan hipoksia intermiten selama jam sadar mereduksi sensitivitas insulin.

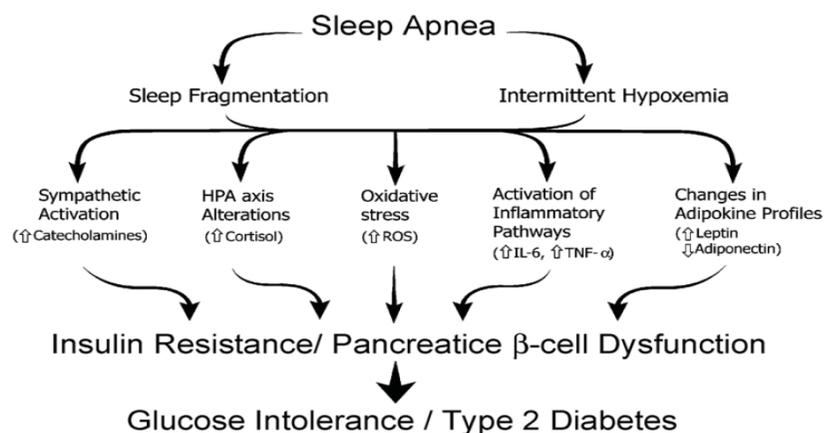
3. **Disfungsi Hipotalamik-Pituitari-Adrenal (HPA)**
Hipoksia dan gangguan tidur menyebabkan aktivasi aksis HPA dan peningkatan kadar kortisol dengan pola abnormal dan berlebihan, dengan potensi konsekuensi negatif terhadap sensitivitas dan sekresi insulin.

4. **Inflamasi Sistemik**

Pasien OSA memiliki kadar penanda inflamasi lebih tinggi yang ditunjukkan dengan peningkatan aktivasi monosit dan limfosit yang independen dari adipositas. Efek ini diperkirakan karena efek hipoksia intermiten, namun aktivasi simpatis mungkin juga dapat berperan.

5. **Adipokin**

Adipokin merupakan faktor biologik aktif yang disekresi oleh adiposit dan mempengaruhi homeostasis energi dan glukosa. Faktor turunan adiposit seperti leptin, adiponektin, dan resistin diperkirakan berperan secara integral dalam terjadinya abnormalitas-terkait obesitas pada metabolisme glukosa. Leptin memiliki peran di sentral untuk regulasi rasa lapar dan peningkatan berat badan dengan meningkatkan anoreksigenik dan menurunkan oreksigenik ekspresi neuropeptida pada hipotalamus dan peran di perifer melibatkan homeostasis glukosa. Adiponektin disintesis oleh adiposit diperkirakan memiliki properti sensitivasi insulin. Rendahnya konsentrasi adiponektin merupakan faktor risiko kejadian diabetes, aterosklerosis, dan dislipidemia. Studi pada hewan percobaan menunjukkan kurangnya adiponektin berhubungan dengan resistensi insulin dan kadar adiponektin yang tinggi pada studi manusia memiliki efek protektif terhadap diabetes. Pada OSA dijumpai peningkatan kadar leptin dan penurunan kadar adiponektin bila dibandingkan dengan individu sehat. Namun, apakah peran peningkatan konsentrasi leptin dan penurunan konsentrasi adiponektin memperlancar resistensi insulin dan disfungsi



Gambar 2. Mekanisme penyebab hubungan OSA dan DM tipe 2 (Shaw, et al, 2008).



metabolik pada OSA masih perlu diteliti lebih lanjut.

6. Arsitektur Tidur

Pada individu OSA terjadi perubahan gelombang tidur. Studi menunjukkan penekanan selektif gelombang tidur lambat (tingkat tidur paling restoratif) pada dewasa muda sehat tanpa mempengaruhi total durasi tidur atau terjadinya hipoksia menyebabkan penurunan sensitivitas insulin tanpa kompensasi peningkatan pelepasan insulin, sehingga menyebabkan gangguan toleransi glukosa dan peningkatan risiko diabetes tipe 2.

Studi Tamura, *et al.* menunjukkan OSA dan hipoksia saat tidur berhubungan dengan konsentrasi hemoglobin terlikasi lebih tinggi, tidak tergantung status glikemik. Oleh karena itu, OSA pada diabetes dapat memperburuk prognosis dan memerlukan skrining yang lebih agresif. Pengobatan OSA dapat mengurangi dosis obat hipoglikemik oral, juga dilaporkan efek serupa dengan obat antihipertensi pada pasien hipertensi resisten. Hiperglikemia kronis dikenal menginduksi stres oksidatif, menyebabkan kerusakan dan disfungsi saraf. Stres oksidatif akibat hipoksia pada OSA dapat memperparah kerusakan saraf dan disfungsi otonom, yang memperburuk gangguan napas saat tidur.^{2,15}

OSA dihubungkan dengan berbagai komplikasi kardiovaskuler mulai hipertensi hingga gagal jantung, dan OSA telah dipertimbangkan sebagai target terapeutik potensial untuk pencegahan primer dan sekunder penyakit kardiovaskuler. Beberapa mekanisme yang diduga adalah:¹³

1. Perubahan Mekanik

Pada episode apneik atau hipopneik dijumpai peningkatan tekanan negatif pleura yang dapat mempengaruhi kemampuan otot jantung dan menginduksi peningkatan tegangan pada pembuluh darah sehingga dapat terjadi stres oksidatif.

2. Hipoksia Intermiten dan Stres Oksidatif

Hipoksia merupakan stimulus kuat untuk meningkatkan tekanan darah. Pada hipoksia kronis dan hiperkarbia, kemoreseptor mengalami adaptasi jangka panjang dan berperan utama pada kejadian peningkatan tekanan darah. Pada jangka pendek,

peningkatan tekanan darah pada kejadian apnea spontan ataupun disengaja dapat diperantarai oleh kemoreseptor dan proses aktivasi simpatis. Studi yang ada menunjukkan hipoksia intermiten berulang pada OSA menyebabkan stres oksidatif dan aktivasi jalur transkripsi inflamasi.

3. Inflamasi Sistemik, Mediator Vasoaktif, dan Disfungsi Endotel

Dijumpai perubahan kadar vasoaktif atau mediator inflamasi yang bersirkulasi termasuk NO, IL-6, TNF, CRP, aktivasi platelet dan faktor koagulasi pada OSA, sehingga terjadi aktivasi proses inflamasi.

4. Aktivasi Simpatis

Perubahan berulang tekanan darah karena perubahan pola pernapasan saat tidur pada OSA dapat membuat baroreseptor sentral menjadi kurang sensitif karena refleks baroreseptor tersebut akan menjadi menurun karena perubahan kronis tekanan darah tersebut dan hal ini akan menyebabkan peningkatan persisten tekanan darah. OSA meningkatkan kadar katekolamin, yang meningkatkan risiko kejadian kardiovaskuler dan gagal jantung.

5. Efek Terhadap Lipid

Studi pada hewan percobaan menunjukkan hipoksemia intermiten menyebabkan ter-

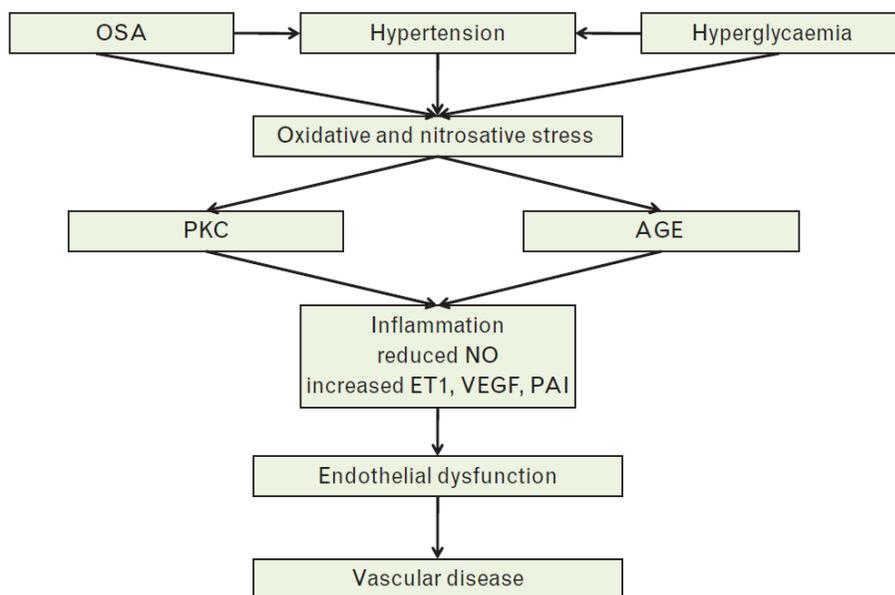
jadinya *upregulation* gen-gen biosintesis lipid pada hati, sehingga terjadi gangguan metabolisme lipid. Kondisi dari dislipidemia dan peroksidasi lipid ini bergantung pada keparahan hipoksia. Hipoksemia intermiten kronis akan menyebabkan 30% peningkatan trigliserida dan fosfolipid hati, sedangkan kolesterol hati tidak berubah sehingga pada kondisi OSA dapat dijumpai disfungsi HDL dan peningkatan kadar LDL teroksidasi yang merupakan faktor resiko dari kejadian komplikasi kardiovaskuler.

6. Kurangnya Aktivitas Fisik

Hubungan antara inaktivitas fisik dan kejadian OSA ataupun diabetes telah ditunjukkan pada studi sebelumnya. Hal ini juga dijumpai dapat mencetuskan kejadian penyakit kardiovaskuler.

Penanganan OSA

Penanganan OSA berdasarkan gejala klinis, beratnya gangguan, dan edukasi pasien mengenai faktor risiko dan komplikasi OSA. Tujuan penanganan OSA adalah untuk mengurangi gejala dan tanda OSA, memperbaiki kualitas tidur, serta normalisasi indeks apnea-hipopnea (AHI) dan kadar saturasi oksigen-hemoglobin. OSA dipertimbangkan sebagai penyakit kronis yang memerlukan penanganan multidisiplin jangka panjang. Manfaat penanganan OSA



Gambar 3. Potensial mekanisme OSA berhubungan dengan penyakit vaskuler pada pasien diabetes. AGE, advanced glycation end products; ET1, endothelin-1; NO, nitric oxide; OSA, obstructive sleep apnea; PAI, plasminogen activator inhibitor; PKC, protein kinase C; VEGF, vascular endothelial growth factor (Tahrani *et al.* 2013).

CONTINUING MEDICAL EDUCATION



meliputi perbaikan klinis (rasa mengantuk siang hari berkurang), penurunan penggunaan dan biaya layanan kesehatan, serta mengurangi morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler.^{16,17}

Rekomendasi *American College of Physicians* (ACP) (2013) untuk penanganan OSA pada dewasa antara lain:¹⁶

1. Seluruh pasien *overweight* dan obesitas yang didiagnosis OSA harus menurunkan berat badan.
2. *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) merupakan terapi inisial pasien OSA.
3. Peralatan *mandibular advancement* dapat digunakan sebagai alternatif CPAP atau pada pasien dengan efek samping yang berhubungan dengan CPAP.

Beberapa metode pemberian *positive airway pressure* antara lain *continuous positive airway pressure* (CPAP), *bilevel positive airway pressure* (BPAP), dan *autotitrating positive airway pressure* (APAP).¹⁷

CPAP menghantarkan tekanan positif saluran napas pada tingkat konstan melalui siklus pernapasan; cara ini paling banyak digunakan karena paling sederhana, telah secara luas diteliti dengan pengalaman klinis paling

banyak. Kondisi pemberian tekanan yang dikurangi (seperti menurunkan tekanan positif pada saat awal ekshalasi) dapat digunakan untuk meningkatkan kenyamanan dan toleransi pasien terhadap alat ini.¹⁷

BPAP menghantarkan tekanan positif saluran napas yang telah ditetapkan saat inspirasi (IPAP) dan ekspirasi (EPAP). Volume *tidal* berhubungan dengan perbedaan antara IPAP dan EPAP, misalnya volume *tidal* lebih besar menggunakan IPAP 15 cmH₂O dan EPAP 5 cmH₂O (perbedaan 10 cmH₂O) dibandingkan IPAP 10 cmH₂O dan EPAP 5 cm H₂O (perbedaan 5 cmH₂O). Studi masih belum menunjukkan manfaat nyata penggunaan BPAP bila dibandingkan dengan CPAP untuk penanganan rutin OSA.¹⁷

APAP secara otomatis meningkatkan atau menurunkan tingkat tekanan positif saluran napas sebagai respons terhadap perubahan saluran napas, seperti perubahan tekanan saluran napas atau getaran dengkur, sehingga memberikan tekanan pasti yang dibutuhkan pasien untuk mempertahankan saluran napas tidak tersumbat. Namun, penggunaan APAP sangat bervariasi, studi klinis menunjukkan efikasinya masih

terbatas; dan perbandingan langsung tidak menunjukkan lebih bermanfaat bila dibandingkan dengan CPAP.¹⁷

SIMPULAN

- *Obstructive sleep apnea* (OSA) merupakan penyakit umum yang mempengaruhi sekitar 2-4% populasi dewasa, dengan gejala utama berupa rasa mengantuk pada siang hari dan interupsi napas pada saat tidur.
- Diagnosis OSA adalah jika dijumpai 5 atau lebih kejadian respirasi obstruktif per jam tidur (untuk polisomnografi)/waktu pencatatan (untuk OCST) pada pasien dengan gejala yang sesuai atau dijumpai 15 atau lebih kejadian respirasi obstruktif yang predominan per jam tidur tanpa bergantung pada gejala atau komorbiditas.
- OSA merupakan faktor risiko intoleransi glukosa dan DM tipe 2, dapat karena aktivasi saraf simpatis, efek langsung hipoksi, disfungsi aksis HPA, inflamasi sistemik, adipokin, dan arsitektur tidur.
- Penanganan OSA meliputi penurunan berat badan, CPAP sebagai terapi inisial; peralatan *mandibular advancement* dapat digunakan sebagai terapi alternatif CPAP.
- Prognosis OSA baik jika ditangani secara multidisiplin dan jangka panjang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tahrani AA, Ali A, Stevens MJ. Obstructive sleep apnoea and diabetes: An update. *Curr Opin Pulm Med*. 2013; 19: 631-8. doi: 10.1097/MCP0b013e3283659da5
2. Aurora RN, Punjabi NM. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: A bidirectional association. *Lancet Respir Med*. 2013; 1: 329-38.
3. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive sleep apnea and incident diabetes: A historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(2): 218-25.
4. Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med*. 2009; 122: 1122-7.
5. Pallayova M, Taheri S. Recognising obstructive sleep apnoea as a sign of developing diabetes. *J Diabetes Nurs*. 2013; 17: 288-93.
6. Surani SR. Diabetes, sleep apnea, obesity and cardiovascular disease: Why not address the together. *World J Diabetes* 2014; 5(3): 381-4.
7. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5(3): 263-76.
8. Kline LR, Collop N, Eichler AF. Clinical presentation and diagnosis of obstructive sleep apnea in adults [Internet]. [cited 2014 September 23]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-obstructive-sleep-apnea-in-adults>
9. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: A tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008; 108: 812.
10. Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R, Remmers JE. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150: 1279.
11. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Steani KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131: 485.
12. Seetho IW, O'Brien SV, Hardy KJ, Wilding JPH. Obstructive sleep apnoea in diabetes- assessment and awareness. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2014; 14: 105-8.
13. Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, George K, Alberti MM, Zimmet PZ. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: A report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2008; 81: 2-12.
14. Tasali E, Mokhlesi B, Cauter EV. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: Interacting epidemics. *Chest* 2008; 133: 496-506.
15. Tamura A, Kawano Y, Watanabe T, Kadota J. Obstructive sleep apnea increases hemoglobin A1c levels regardless of glucose tolerance status. *Sleep Med*. 2012; 13: 1050-5.
16. Qaseem A, Holly JEC, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013; 159: 471-83.
17. Kryger MH, Malhotra A, Collop N, Eichler AF. Management of obstructive sleep apnea in adults [Internet]. [cited 2014 September 23]. Available from <http://www.uptodate.com/contents/management-of-obstructive-sleep-apnea-in-adults>