

**Mattias Rööst**, med kand

**Peter Nilsson**, docent, universitetslektor (*Peter.Nilsson@medforsk.mas.lu.se*);  
båda vid avdelningen för medicin, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

## Sömnbesvär – ett folkhälsoproblem

**Potentiell riskfaktor för typ 2-diabetes, insulinresistens, hypertoni, dyslipidemi och för tidigt åldrande**

|| Alla behöver vi sova vissa timmar varje dygn, även om sömnbehovet varierar med ålder, kön, årstid samt en rad andra faktorer [1]. Många upplever idag en dålig sömn och söker därför sjukvården för att få hjälp. Prevalensen för grava sömnbesvär är 5–10 procent i befolkningen, men hela 25 procent av den vuxna populationen upplever sig ha någon typ av sömnproblem [2, 3]. Detta avspeglas bl a i förskrivningen av sömnmedel, som tenderat att öka under senare år.

Sömnrubbingar i form av insomningsbesvär, fragmenterad sömn eller tidigt uppvaknande är vanligt förekommande delfenomen vid såväl psykiska som somatiska sjukdomstillstånd [4]. Insomni uppvisar även ett tydligt samband med psykosocial ohälsa, och denna typ av sömnstörning anses ha ökat under de senaste åren. I samband med oro och ångest sker hos både män och kvinnor en aktivering av limbiska systemet, vilket negativt påverkar vår förmåga både att somna och att vidmakthålla sömn. Detta faktum är särskilt uttalat hos individer med psykiatrisk problematik och bidrar till att förklara den stora förekomsten av sömnproblem inom denna patientgrupp.

Kronisk sömnbrist kan vara tecken på underliggande sjukdom, t ex smärta, depression, fetma eller sömnapné syndrom [5]. Man kan dock även misstänka en mer primär roll för dålig sömn i patogenesen till sjukdom: som ett uttryck för störd fysiologi samt dålig förmåga till vila/återhämtning och därmed nedsatt förmåga till reparation av biologiska system.

### **Sömnrubbingar kan predicera ohälsa och tidig död**

Störd sömn utgör ett påtagligt folkhälsoproblem, och kroniskt dålig sömn hos en patient bör tas på allvar ur medicinsk synvinkel samt leda till utredning och riktade åtgärder.

Ett flertal epidemiologiska studier visar att dålig sömn inte bara är ett vanligt förekommande besvär utan också kan sättas i samband med en ökad prospektiv risk för somatisk sjukdom samt ökad mortalitet [6, 7], även justerat för prevalent sjukdom vid baslinje samt förekomst av traditionella riskfaktorer.

I en klassisk studie av Kripke och medarbetare [8] påvisades vid en sexårsuppföljning en ökad mortalitet bland vuxna män med sömnstörning i form av såväl för kort som för lång

### **SAMMANFATTAT**

Störd sömn (insomni, dyssomni) i form av insomningsbesvär, fragmenterad sömn eller tidigt uppvaknande utgör sammantaget ett påtagligt folkhälsoproblem. Hela 25 procent av den vuxna populationen upplever sig ha någon typ av sömnbesvär, med en gradvis ökning med åldern.

De flesta hormoner insöndras efter periodiska mönster. Sömnen uppvisar en relation till endokrina parametrar, vilket inverkar på metabolism och kardiovaskulära funktioner.

Kortvarig experimentell sömndeprivering under en vecka hos unga män har visats kunna ge upphov till liknande endokrina och metabola förändringar som vid tidig typ 2-diabetes.

Observationella studier av patienter med långvariga sömnproblem visar förändringar av flera variabler som har samband med en ökad sympatikusaktivitet.

Kronisk sömnbrist kan ibland vara tecken på underliggande sjukdom, men vissa resultat talar för att sömnrubbingar även kan tänkas spela en primär roll i patogenesen till sjukdom samt kunna ge effekter liknande dem som ses vid ett tidigt biologiskt åldrande.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

nattlig sömnperiod. Liknande fynd har gjorts i studien Malmö Förebyggande Medicin vid en långtidsuppföljning av friska medelålders män och kvinnor där sömnproblem kunde predicera tidig mortalitet före 65 års ålder [9]. Vidare noterades i denna studie en interaktion med hög puls som ett uttryck för

## II Fakta

### Fysiologiska förändringar i relation till sömnbrist

Ökad glukosintolerans, minskad glukoseffektivitet och minskat insulinsvar vid glukostillförsel.

Nedsatt insulinkänslighet.

Ökad kortisolkoncentration i plasma.

Ökad aktivitet i det sympatiska nervsystemet.

Förhöjda värden för puls och blodtryck samt ökad risk för hypertension hos OSA-patienter.

sympatikusativering, oberoende av rökning och alkoholvanor [9].

### Sömnen och dess funktion

Sömnens egentliga biologiska funktion är omdiskuterad. Flera olika hypoteser finns om sömnens roll; till de vanligaste hör restitutionshypotesen, hypnotoxinhypotesen (att det under sömnen sker nedbrytning och eliminering av sömnsubstanser) samt minneshypotesen (att det framför allt under REM-»rapid eye movement«-sömnen sker en reorganisation och lagring av den information som redan finns i hjärnan, samtidigt som nya inlärningsprocesser är inaktiverade eftersom hjärnan inte kan lagra information under sömn). Senare års sömnforskning tyder på att det sannolikt är en kombination av flera hypoteser som kommer närmast sanningen.

Förutom sömnens roll som restorativ process för centrala nervsystemet har på senare tid även dess påverkan på andra kroppsliga funktioner börjat uppmärksammas, t ex på metabolism, immunologi och homeostas. Dessa tankar utgår från att flertalet endokrina funktioner, såväl som jämvikten mellan sympatikus och parasympatikus, uppvisar relationer till sömnrytm (cirkadisk rytm) [10].

### Exempel på endokrina rytmer under sömn

- **Kortisol.** Kortisols sekretionsrytm, vilken styrs av HPA-axeln (hypotalamus–hypofys–binjureaxeln), anses i huvudsak vara relaterad till den cirkadiska rytmen som styrs av nucleus suprachiasmaticus. Även om temporala förhållanden mellan sömn och kortisolsekretion har påvisats är sömnens effekter på kortisolfrisättning fortfarande kontroversiella. Ett flertal rapporter har dock generellt visat att uppvaknande och lätt sömn kan relateras till höga kortisolkoncentrationer i plasma, och att episoder med djupsömn kan relateras till minskade koncentrationer [11, 12]. De mest uttalade EEG-registreringarna av sk detsömn uppvisar ett klart inverst förhållande till kortisolsekretionen, såväl under sömn på dagen som på natten. Djupsömn har alltså en hämmande effekt på HPA-axeln, troligtvis via en, ännu inte lokaliserad, hämmande av ACTH(»adrenocorticotropic hormone«)-sekretionen [12].

- **Autonoma nervsystemets reglering via sömnnyckeln.** Kardiovaskulära sjukdomar som myokardinfarkt och slaganfall är relaterade till en dygnsrytm med överrepresentation av insjuknanden under tidiga morgontimmar strax före uppvaknande. I relation till detta har den sympatiska påverkan på

hjärta och muskulatur visats vara minskad under normal (djup)sömn [13, 14]. En cirkadisk rytm för adrenalin- och noradrenalin-koncentrationerna med låga nivåer under natten har påvisats i vissa studier [15, 16] men dementerats i andra [17]. Också sömnprocessen i sig verkar vara kopplad till regleringen av sympatikusaktiviteten, eftersom adrenalin-koncentrationen i plasma signifikant minskar under sömnperioden medan noradrenalin-koncentrationen inte nämnvärt förändras. Denna torde stå mer under påverkan av externa faktorer som t ex kroppsläge [18].

Adrenalinförändringen uppvisar endast marginell korrelation till non-REM-sömnens fyra stadier, men det har visats att koncentrationen minskar påtagligt i samband med EEG-registrerad REM-sömn parallellt med en minskning i hjärtrytm. Djurexperiment har visat att REM-sömn medför ökat sympatikusutflöde till muskulatur men minskat utflöde till inre organ som mjälte, njurar och hjärta [19]. Detta styrker REM-sömnens betydelse för regleringen av sympatiska nervsystemet under sömn.

### Metabola följder av sömnbrist

Förutom de väl etablerade effekterna av sömnbrist på CNS, vilka anses vara avhängiga av bristen på non-REM-sömn, har också perifera metabola, hemodynamiska och endokrina förändringar relaterade till sömnbrist presenterats i flera studier (Faktaruta). Man har kunnat påvisa en signifikant ökad kortisolkoncentration i plasma på eftermiddag och kväll efter en kortare periods sömndeprivering. Detta tyder på ett partiellt bortfall av djupsömnens inhibitoriska effekt på HPA-axeln [12].

En undersökning av metabola och hormonella variabler hos experimentellt sömndepriverade unga män visade efter ett fåtal dygns relativ sömnbrist en negativ effekt på glukosmetabolismen. Man fann en klar påverkan på glukostoleransen, inbegripet 40 procents minskad glukosclearance, 30 procents minskad glukoseffektivitet (dvs förmågan att ta upp glukos utan insulinpåverkan, främst relaterat till glukosupptag av hjärnan) samt att det direkta insulinsvaret på glukostillförsel var reducerat med 30 procent jämfört med normalvärden [20].

### Studier av sömnapné syndromet

Också andra studier har påvisat en relation mellan störd sömn och påverkad glukosmetabolism. Exempelvis hävdar en observation att det finns en stark, oberoende association mellan sömnapné syndrom och insulinresistens [21]. En kausal koppling mellan obstruktiv sömnapné (OSA), insulinresistens och diabetes mellitus typ 2 har föreslagits, baserad på en tioårsuppföljning som visade att överviktiga, habituella snarkare löper en större risk att insjukna i diabetes än överviktiga icke-snarkare [22]. Hypertona män med OSA i en studie från Uppsala löpte en klart ökad risk för diabetes samt uppvisade ökad utsöndring av metaboliter från katekolaminer i urinen, vilket tyder på ökad sympatiko-adrenal aktivitet [23].

Mycket talar för att OSA är en betydande kardiovaskulär riskfaktor, där störd glukosmetabolism kan vara en förmedlande mekanism. Interventionsstudier behöver göras för att utröna huruvida detta tillstånd är reversibelt på kort och på lång sikt.

### Kardiovaskulära konsekvenser av sömnrubning

I en studie jämfördes en grupp patienter med kroniska sömnbesvär, vilka varat mer än ett år, med en normalgrupp i syfte att åskådliggöra eventuella perifera förändringar. Man fann att de kroniskt sömndepriverade patienterna uppvisade ökade värden avseende såväl hjärtfrekvens som kroppstemperatur, metabolism och adrenalinsekretion, vilka alla är indikatorer

på ökad aktivitet i det sympatiska nervsystemet [24]. Detta kan sättas i samband med en ökad mortalitetsrisk [9].

På senare tid har flera undersökningar gjorts angående relationen mellan sömnapné syndrom och perifera förändringar. Etiologin till OSA är okänd, även om man har kunnat kartlägga vissa riskfaktorer, som högt kroppsindex (BMI), manligt kön, stigande ålder, genetiska faktorer samt bruk av alkohol och tobak. Förändringar av ventilationen under en OSA-episod medför en kaskad av autonoma reflexer, som också involverar det kardiovaskulära systemet. Flera studier har visat en dosberoende relation mellan graden av OSA och förekomsten av hypertoni [25, 26].

Sympatikusaktiviteten har visats vara mycket hög i samband med sömnapné, och permanent förhöjd även dagtid hos gruppen OSA-patienter. Det har diskuterats om det är den respiratoriska störningen med hypoxi eller själva sömnavbrotten som ger upphov till sympatikusförändringen [27]. Den direkta aktivitetsökningen, med förhöjt nattligt blodtryck som följd, har kunnat kopplas till hypoxin [28], men den kvarstående aktivitetsökningen har inte kunnat förklaras genom de kortvariga hypoxiperioder som sömnapné innebär. Det har föreslagits att OSA är associerad med såväl akuta och intermedjära som kroniska konsekvenser för den kardiovaskulära funktionen [29]; detta på basis av resultat avseende en oberoende dos-responsrelation mellan OSA och följande tillstånd:

- Förhöjt viloblodtryck, systoliskt och diastoliskt.
- Förhöjd hjärtfrekvens i vila.
- Ökad risk för hypertoni.
- Ökad risk för okontrollerad hypertension hos apnépatienter under 50 år.

Förslag till förklaringar av etiologiska samband inkluderar ökad katekolaminomsättning, förändrad baroreceptormekanism [30, 31] och/eller reducerad vasodilatatorisk kapacitet i perifera kärl [32, 33], vilka alla har observerats hos OSA-patienter och skulle kunna förklara den överrepresentation av okontrollerad hypertoni som påvisats. Dessa parametrar skulle också kunna förklara den kroniskt ökade sympatikusaktivitet som OSA-patienter uppvisar [34, 35].

## Diskussion

De här refererade studierna kan ge ett nytt synsätt på hur sömn och hälsa är relaterade. I ett samhälle med mer och mer komprimerad sömn till följd av stress, störd dygnsrytm och ökande åtaganden för den enskilde blir en klarläggning av sömnens roll i såväl normalfysiologiska som patologiska processer av stor vikt. En ökad förståelse leder till ökade möjligheter att identifiera och förebygga eventuella sjukdomar orsakade av långvarig sömnpåverkan. Hittills presenterade data räcker dock inte för att nå denna kunskap, eftersom vissa undersökningar har brister i såväl representativitet som applicerbarhet på kroniska tillstånd. I flera befintliga studier gör också patienturvalet att andra alternativa orsaker till sjukdom är svåra att identifiera.

Flera kritiska invändningar kan göras. Förslaget om ett samband mellan OSA och diabetes mellitus typ 2 baseras på en ökad risk för överviktiga snarkare att insjukna i diabetes, men ingen signifikant skillnad i diabetesrisk kunde påvisas mellan icke-överviktiga snarkare och dito icke-snarkare [22]. Obesitas är en välkänd riskfaktor för både det metabola syndromet och OSA och skulle också i denna studie kunna utgöra den centrala etiologin till dem båda; möjligtvis kan OSA ha en additiv effekt på insjuknandet i diabetes vid redan etablerad obesitas.

Påvisandet av en ökad risk för diabetes hos hypertona män

med OSA kan inte heller anses applicerbart på normalbefolkningen [23], eftersom man utgått från en grupp som redan initialt uppvisar en delkomponent (hypertoni) i det metabola syndromet som i sig innebär en ökad diabetesrisk. Samtliga hypertoniker behandlades också med antihypertensiva läkemedel, varav vissa eventuellt kan vara relaterade till ökad risk för diabetes [36]. För att fastställa ett eventuellt samband samt möjlig mekanism krävs ytterligare såväl prospektiva observationella studier som interventionsstudier för att se huruvida risken är reversibel.

Mätningar av metabola förändringar i samband med sömnbrist hos friska har endast gjorts på ett fåtal unga män under korta perioder [20]. Därmed är det svårt att dra slutsatser om vad kronisk sömnbrist hos normalbefolkningen, inklusive kvinnor i olika åldrar, i realiteten leder till. Förändringarna kan tänkas utgöra endast ett uttryck för en kortvarig stressituation, och är då inte speciellt relevanta för kroniska förlopp. Kroppens adaptionsförmåga är stor, t ex genom att ta igen förlorad sömn i stressfria intervall. Undersökningar av sömn-depriveringens påverkan på kvinnor och äldre individer har påbörjats, men ännu kan inga resultat publiceras [Karen Spiegel, pers medd, 2000].

## Tre förklaringsmodeller

Det finns emellertid vissa belägg för en koppling mellan sömn och metabolism via endokrinologiska parametrar. Dessutom finns en association mellan sömnpåverkan och patologiska metabola/kardiovaskulära tillstånd. Kausaliteten är dock otillräckligt utredd, vilket ger upphov till flera hypoteser om möjliga orsakssamband:

- *Somatisk sjukdom ger störd sömn.* Somatiska orsaker till dålig sömnkvalitet, t ex ledvärk, är en väldokumenterad företeelse. Diabetiker rapporterar oftare sömnproblem än övriga befolkningen, problem som möjligtvis skulle kunna vara sekundära till metabola svängningar eller hypoinsulinemi [37]. Även patienter med hypertoni eller obesitas lider ofta av sömnbesvär, vilket antyder att metabola och kardiovaskulära förändringar kan ge negativ sömnpåverkan.

- *Stress bakom både sjukdom och störd sömn.* Kronisk stress medför en aktivering av HPA-axeln via CRH (corticotropin releasing hormone)-stimulering, samt aktivering av sympatikus via stimulering av locus coeruleus, och skulle därmed kunna vara förenlig med både det metabola syndromet och förkortad livslängd [G Chrousos, Berzeliussymposium 50, Stockholm 2000]. Depression och andra psykiatriska sjukdomstillstånd samvarierar med sömnstörningar, stressupplevelser, ökad kortisolinsöndring och ökad sympatikusaktivitet. Kronisk stress som en gemensam etiologi till såväl sömnstörningar som somatisk sjukdom är därför möjlig och högst trolig i många fall.

- *Primärt störd sömn ger sjukdom.* Försök har visat att en veckas inducerad sömnbrist hos friska män resulterar i negativa förändringar i både metabolism och endokrin funktion [20]. Patienter med kronisk insomni uppvisar ökad sympatikusaktivitet, och OSA kan utgöra en oberoende riskfaktor för hypertoni. Dålig sömnkvalitet kan alltså spela en central roll i patogenesen för ökad sympatikusaktivitet, hyperkortisolism, hypertension, glukosintolerans och typ 2-diabetes. Med hänvisning till sömnens inverkan på HPA-axeln, och därigenom på kortisol- och adrenalinkoncentrationerna, är en modell med sömnpåverkan som primär orsak till sjukdomar med metabol och endokrin förankring tilltalande. Bl a i svensk forskning av Björntorp och medarbetare [38] har förslag om psykoneuroendokrina orsaker till insulinresistens, dyslipidemi

och hypertoni presenterats, med HPA-axeln och ssympatiska nervsystemet i centrum.

Med hänvisning till sömnens roll i regleringen av dessa endokrina system kan primär sömnstörning anses vara en möjlig riskfaktor för utveckling av metabola och kardiovaskulära förändringar via endokrinologiska parametrar, möjligtvis också spela en roll i det postulerade psykoneuroendokrina effektschemat.

### Störd sömn ger risk för tidigt åldrande?

Normal sömn kan även ses som ett normalfysiologiskt tillstånd som motverkar stress genom att sänka aktiviteten i sympatiska nervsystemet och HPA-axeln. Den glukosmetabola rubbning och förändrade kortisolinsöndring som setts i samband med experimentell sömnbrist hos unga uppvisar ett biologiskt mönster som vanligtvis ses hos betydligt äldre individer, vilket leder till den tentativa slutsatsen att sömnbrist kan tänkas påskynda åldrandeprocessen [20]. Teoretiskt skulle tidigt åldrande kunna vara en gemensam mekanism för hur psykosociala belastningsfaktorer påverkar livsförloppet på basen av interaktion mellan arv och miljö [39].

För att kartlägga sambanden mellan sömnstörningar, morbiditet och mortalitet behövs ytterligare undersökningar om förändrad sömn som eventuell primär patogenes till ohälsa och för tidig död, speciellt med hänvisning till den höga prevalensen av sömnproblem i befolkningen. En ökad sympatikusaktivitet är associerad till flera riskfaktorer för ischemisk koronar hjärtsjukdom, t ex hypertension, minskat HDL-kolesterol och ökat totalt kolesterol, ökad angiotensinkoncentration samt ökad förekomst av hjärtarytmier [40].

### Ett folkhälsoproblem

Kronisk sömndeprivering är ett folkhälsoproblem med potentiellt stora medicinska konsekvenser. De här presenterade studierna av förändringar vid sömnbrist anger framför allt att minskad glukostolerans, ökad koncentration av det diabetogena hormonet kortisol samt ökad sympatikusaktivitet utgör potentiella riskfaktorer för det metabola syndromets delkomponenter som typ 2-diabetes, insulinresistens, hypertoni och dyslipidemi. En kronisk förändring av dessa parametrar skulle kunna ge stor inverkan på den kardiovaskulära hälsan och möjligtvis kunna bidra till att förklara den ökade mortalitet som ses hos sömnstörda individer, bl a i kombination med sömnapné syndrom.

### Referenser

8. Kripke DF, Simons RN, Garfinkel L, Hammond EC. Short and long sleep and sleeping pills. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:103-16.
9. Nilsson P, Nilsson JÅ, Hedblad B, Berglund G. Sleep disturbances interact with elevated pulse rate for the prediction of mortality. Consequences of mental strain? *J Intern Med* 2001;250:520-5.
11. Follenius M, Brandenberger G, Bandesapt JJ, Libert JP, Erhart J. Nocturnal cortisol release in relation to sleep structure. *Sleep* 1992;15:21-7.
12. Vgontzas AN, Mastorakos G, Bixler EO, Kales A, Gold PW, Chrousos GP. Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal and growth axes. Potential clinical implications. *Clin Endocrinol* 1999;51:205-15.
14. Okada H, Iwase S, Mano T, Sugiyama Y, Watanabe T. Changes in muscle sympathetic nerve activity during sleep in humans. *Neurology* 1991;41:1961-6.
18. Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations in healthy humans associated with night-time sleep and morning arousal. *Hypertension* 1997;30:71-6.
20. Spiegel K, Ledprout R, van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolism and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435-9.
21. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixter EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: rela-

tion to visceral obesity, insulin resistance and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151-8.

22. Elmasry A, Jansson C, Lindberg E, Gislason T, Tageldin A, Boman G. The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes; a 10-year follow-up study in a male population. *J Intern Med* 2000;248:13-20.
23. Elmasry A, Lindberg E, Berne C, Janson C, Gislason T, Tageldin A, et al. Sleep disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men. A population based study. *J Intern Med* 2001;249:153-61.
24. Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosom Med* 1998;60:610-5.
29. Grote L. Sleep disordered breathing and hemodynamic function [dissertation]. Göteborg, 2001.
37. Sridhar GR, Madhu K. Prevalence of sleep disturbances in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;23:183-6.
38. Björntorp P, Holm G, Rosmond R. Hypothalamic arousal, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;16:373-83.
39. Nilsson P. Tidigt åldrande – modell för samspel mellan arv och miljö. *Läkartidningen* 1998;95:3058-60.

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://larkiv.lakartidningen.se>  
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

### SUMMARY

Sleep disorders – metabolic implications and long-term risks

Mattias Rööst, Peter Nilsson

*Läkartidningen* 2002;99:154-7

A large proportion of the adult population complains over difficulties in falling asleep, difficulties in maintaining sleep, or early awakening. Despite the fact that sleep disorders may be secondary symptoms to established or subclinical disease processes, more and more evidence has now accumulated to support the notion that sleep disorders may also play a primary role in the pathophysiology of cardiovascular disease. This has recently been documented in association with metabolic disturbances and impaired insulin action following experimental sleep deprivation. Sleep disorders may finally prove to be part of the pathophysiological chain linking adverse psychosocial stress with the metabolic syndrome, and ultimately premature ageing and early mortality.

Correspondence: Peter Nilsson, Dept of Internal Medicine, Universitetssjukhuset MAS, SE-205 02 Malmö, Sweden (Peter.Nilsson@medforsk.mas.lu.se)