



Апноэ сна при эндокринной патологии

Мисникова И.В.¹

Мисникова Инна Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., отделение терапевтической эндокринологии; профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 688 95 93.
E-mail: inna-misnikova@mail.ru

В последние годы установлена связь между апноэ сна и некоторыми эндокринными заболеваниями. Секретция многих гормонов существенно изменяется после засыпания по сравнению с периодом бодрствования. При эндокринопатиях изменения в секреции ряда гормонов и следующие за ними патологические процессы могут способствовать развитию апноэ сна. Фрагментация сна и прерывистая гипоксия, возникающие при синдроме обструктивного апноэ сна, ведут к уменьшению чувствительности к инсулину, что способствует развитию сахарного диабета 2-го типа. Распространенность апноэ сна повышается при акромегалии. Это может оказывать влияние на риск сердечно-легочных осложнений у таких пациентов.

Обнаружены ассоциации между апноэ сна и терапией тестостероном у мужчин, а также периодом менопаузы у женщин. Апноэ сна при гипотиреозе чаще всего обусловлено развитием самого гипотиреоза и поэтому может иметь обратное развитие при назначении заместительной терапии тиреоидными гормонами. Своевременное выявление и лечение апноэ сна у пациентов с эндокринной патологией может улучшить прогноз выживаемости и качество жизни.

Ключевые слова: эндокринные заболевания, апноэ сна, осложнения

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-493-500

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Сегодня проблема нарушения дыхания во сне, или апноэ сна, все больше привлекает внимание исследователей и врачей. Апноэ сна называют повторяющиеся паузы в дыхании (длительностью 10 секунд и более) во время сна. В результате эпизодов апноэ насыщение артериальной крови кислородом снижается, в то время как напряжение крови диоксидом углерода повышается. Диагноз и степень тяжести апноэ сна определяют по индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ), который рассчитывается исходя из количества эпизодов (событий) апноэ/гипопноэ за час. Диагноз апноэ сна может быть установлен

при ИАГ, равном 5 соб/час и более. Легкая степень апноэ сна диагностируется при ИАГ более 5, но менее 15 соб/час, среднетяжелая – при ИАГ более 15, но менее 30 соб/час, тяжелая – при ИАГ 30 соб/час и более. Апноэ сна нарушает физиологическую архитектуру сна: увеличивается продолжительность поверхностного сна, снижается продолжительность глубокого (медленноволнового) и быстрого (rapid eye movement – REM) сна.

Паузы в дыхании могут возникать вследствие коллапса глоточного отдела дыхательных путей, это нарушение носит название «синдром обструктивного апноэ сна» (СОАС). Основной



причиной СОАС выступает снижение тонуса гладкой мускулатуры верхних дыхательных путей и повышение сопротивления потоку воздуха. Нарушения дыхания во сне могут быть вызваны изменениями в механизмах центральной регуляции дыхания, обусловленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы или головного мозга. В этом случае возникает центральное апноэ сна. Распространенность апноэ сна достаточно велика. По данным Висконсинского когортного исследования в возрастной группе от 30 до 60 лет, она составляет 24% у мужчин и 9% у женщин. Примечательно, что среднетяжелая и тяжелая форма апноэ сна (ИАГ >5 соб/час) выявлена у 4% женщин и 9% мужчин [1], при этом гораздо чаще возникает СОАС.

В последние годы была установлена связь между апноэ сна и целым рядом эндокринных заболеваний. Секреция многих гормонов существенно изменяется после засыпания по сравнению с периодом бодрствования. Еще в 1983 г. E.D. Weitzman и соавт. обнаружили, что глубокая фаза сна (медленноволновой сон) оказывает ингибирующее воздействие на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось [2]. Часто возникающие пробуждения ассоциированы с активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и повышением секреции кортизола. Секреция гормона роста в норме подчинена циркадным ритмам: в период сна она примерно втрое превышает таковую во время бодрствования и особенно выражена в фазу глубокого сна [3]. Под влиянием циркадных ритмов изменяется уровень тестостерона плазмы: он выше при пробуждении и уменьшается до минимального перед сном. С наступлением сна уровень тестостерона плазмы начинает постепенно увеличиваться, достигая пиковых концентраций в первый эпизод REM-сна. Чем позже наступает REM-сон, тем медленнее увеличивается уровень тестостерона.

Оказалось, что изменение в секреции ряда гормонов ассоциировано с нарушениями дыхания во сне, а апноэ сна, со своей стороны, существенно влияет на гормональный профиль пациента. Цель настоящего обзора – представить данные исследований, посвященных связи нарушений сна, в первую очередь апноэ сна, с различными эндокринными патологиями.

Сахарный диабет 2-го типа

Распространенность апноэ сна при сахарном диабете (СД) 2-го типа очень высока и достигает 70% [4]. Взаимосвязь между СД 2-го типа и нарушением дыхания во сне была хорошо изучена

в клинических исследованиях. Установлено, что риск апноэ сна повышен не только у больных с длительным анамнезом СД по сравнению с людьми с нормогликемией, но и у пациентов со скрыто протекающим СД 2-го типа (выявленным во время скрининга) – в 2,8 раза, у людей с нарушением толерантности к глюкозе – в 1,9 раза и с нарушением метаболизма глюкозы натощак – в 1,6 раза [5].

СОАС является независимым фактором риска развития СД 2-го типа. Фрагментация сна и прерывистая гипоксия, возникающие при СОАС, способствуют уменьшению чувствительности к инсулину. Гипоксия адипоцитов ассоциирована с увеличением инфильтрации жировой ткани макрофагами и другими клетками иммунной системы, некрозом клетки, стрессом эндоплазматического ретикулома, а также развитием или увеличением лептинорезистентности [6]. Одновременно идет усиление процессов липолиза и повышение концентрации свободных жирных кислот в крови. В результате возникает инсулинорезистентность мышечной и других тканей.

В эксперименте 5-часовое воздействие острой интермиттирующей гипоксии у здоровых добровольцев (периодическая подача смеси с пониженным содержанием кислорода) во время бодрствования было ассоциировано с уменьшением чувствительности к инсулину и повышением активности симпатической нервной системы [7]. При этом не происходило компенсаторного увеличения секреции инсулина. В другом эксперименте у здоровых добровольцев посредством акустических и электрических стимулов вызывалась фрагментация сна. Наутро это приводило к снижению чувствительности к инсулину на 25,2% и повышению секреции кортизола на 12% [8].

Прерывистая гипоксия и сокращение времени глубокого сна могут привести к избыточной активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и повышению уровня кортизола крови [9]. Так, у пациентов с СОАС без выраженного ожирения 24-часовой уровень кортизола был достоверно выше по сравнению с людьми без СОАС [10]. Это, в свою очередь, может ухудшить показатели углеводного обмена.

Симпатическая нервная система играет важнейшую роль в регуляции углеводного и жирового обменов. Усиление симпатической активации при СОАС обусловлено эпизодами ночной гипоксемии, а также пробуждениями после эпизодов апноэ. У пациентов с СОАС увеличение симпатической активности наблюдается не только в период сна, но и бодрствования [11].



Большинство больных СД 2-го типа имеют избыточную массу тела или ожирение. Риск СОАС у людей с ожирением повышен в 12–30 раз [12], а индекс массы тела является более значимым предиктором СОАС, чем возраст и мужской пол. Это во многом объясняет высокую распространенность СОАС при СД 2-го типа.

У пациентов с СД 2-го типа и высоким риском СОАС риск не достичь целевого уровня гликемического контроля на 84% выше, чем у больных СД 2-го типа, но без высокого риска СОАС [13], что свидетельствует о необходимости своевременной диагностики и лечения апноэ сна у пациентов с диабетом. Последствия апноэ сна и микро-макрососудистых осложнений СД очень схожи: прогрессирование эндотелиальной дисфункции, усиление окислительного стресса, системное воспаление, развитие неалкогольного стеатогепатоза. Ряд исследований, опубликованных в последние годы, посвящены влиянию СОАС на развитие и течение диабетической ретинопатии. Данные метаанализа, проведенного W.B. Leong и соавт. [14], подтвердили, что СОАС повышает риск развития диабетической макулопатии. Кроме того, у пациентов с СОАС снижение минимальных уровней ночной сатурации ассоциировано с диабетической ретинопатией [14]. Возможно, риск развития диабетической ретинопатии возрастает не столько из-за количества эпизодов апноэ сна, сколько из-за выраженной интермиттирующей гипоксемии. В свою очередь поздние осложнения диабета, в частности автономная нейропатия, могут способствовать развитию апноэ сна.

Акромегалия

Нарушение дыхания во сне часто возникает у больных акромегалией. Развитие акромегалии обусловлено избыточной продукцией соматотропного гормона (СТГ), наиболее часто вследствие опухоли гипофиза. К основным клиническим проявлениям акромегалии относят укрупнение (огрубение) черт лица, увеличение размеров кистей и стоп, головную боль, мышечную слабость. Из-за роста клеточной массы происходит нарушение в функционировании внутренних органов. Многие авторы отмечают наличие избыточной дневной сонливости у пациентов с акромегалией. Сегодня это обычно связывают с наличием у них апноэ сна, тем не менее не исключен и другой – нереспираторный – генез, заключающийся в прямом влиянии СТГ на увеличение продолжительности сна.

Проведено много исследований, доказывающих высокую распространенность апноэ сна при

акромегалии (50–87%) [15]. Патогенез нарушений дыхания во сне при акромегалии сложен и еще недостаточно изучен. Неконтролируемое высвобождение СТГ после закрытия эпифизарных зон роста приводит к асимметричному росту органов и тканей, в частности, отеку и гипертрофии слизистой оболочки верхних дыхательных путей, росту хрящей глотки и гортани, развитию носовых полипов и макроглоссии, что может способствовать возникновению СОАС вследствие сужения просвета верхних дыхательных путей. При этом у некоторых пациентов с акромегалией выявляется центральное апноэ сна. По всей видимости, это сопряжено с целым рядом патологических процессов, ведущих к нарушениям в центральной регуляции дыхания. Установлено наличие прямой корреляции между гиперсекрецией гормона роста и центральным апноэ сна. При этом уровни СТГ и инсулиноподобного фактора роста 1 у больных акромегалией с центральным апноэ сна были выше по сравнению с больными акромегалией с СОАС. Выдвинуто предположение, что гиперпродукция гормона роста может влиять на регуляцию дыхательного центра напрямую или опосредованно через нарушения в метаболизме. Наряду с гиперсекрецией СТГ у части пациентов с акромегалией апноэ сна может быть вызвано другими причинами (старение, изменение гормонального фона и пр.), так как распространенность СОАС в популяции достаточно велика.

Смертность от респираторных и кардиальных нарушений у больных с акромегалией значительно превышает популяционную. Сердечно-сосудистые осложнения при акромегалии включают концентрическую бивентрикулярную гипертрофию и кардиомиопатию, артериальную гипертензию, порок сердца, аритмии. При этом развитие нарушения обмена веществ (сахарный диабет, дислипидемия) дополнительно увеличивает риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. Апноэ сна может способствовать прогрессированию сердечно-сосудистой дисфункции у больных акромегалией [16]. У пациентов как с акромегалией, так и с апноэ сна гораздо чаще по сравнению с популяцией встречается артериальная гипертензия. При СОАС повышение артериального давления обусловлено выбросом адреналина и развитием эндотелиальной дисфункции на фоне гипоксемии. При акромегалии в результате гиперсекреции СТГ происходит задержка натрия и воды и повышение сосудистого тонуса.

Лечение акромегалии аналогами соматостатина ассоциировано со снижением степени



тяжести апноэ сна [17]. Вместе с тем в некоторых исследованиях не было отмечено изменений в тяжести апноэ сна у пациентов с акромегалией после операций на гипофизе [18]. В литературе практически отсутствуют данные проспективных исследований о течении СОАС и центрального апноэ сна у пациентов после лечения акромегалии.

У пациентов с акромегалией проведение терапии апноэ сна постоянным положительным давлением в дыхательных путях (continuous positive airway pressure – CPAP) может способствовать повышению чувствительности к инсулину, что подтверждает связь апноэ сна с нарушениями углеводного обмена [19].

Дефицит гормона роста

Опубликованы единичные работы, посвященные распространенности апноэ сна при дефиците СТГ. При обследовании 19 пациентов с СТГ-недостаточностью апноэ сна было выявлено у 12 (в 63% случаев) [20]. Влияние СТГ-недостаточности на риск апноэ сна в настоящее время не изучено.

Вместе с тем у людей с апноэ сна отмечено относительное снижение секреции СТГ [21], так как гормон роста секретируется ночью преимущественно в фазу медленноволнового сна, продолжительность которой значительно сокращена у больных с апноэ сна. Гормон роста оказывает большое влияние на метаболизм углеводов, жиров и белков, поэтому снижение его секреции может в определенной степени объяснить метаболические нарушения при апноэ сна. CPAP-терапия у больных апноэ сна увеличивает общую и пульсовую секрецию гормона роста, а также секрецию инсулиноподобного фактора роста 1 [22].

Терапия тестостероном и дефицит тестостерона

Ряд исследований указывают на взаимосвязь между апноэ сна и терапией тестостероном [23]. С.М. Ноуос и соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах, чтобы оценить влияние терапии тестостероном на сон у 67 тучных больных с тяжелой формой СОАС. На 6–7-й неделях терапии тестостероном было отмечено ухудшение со стороны ключевого маркера ночной гипоксемии – общего времени сна со снижением насыщения крови кислородом менее 90% и увеличением среднего ИАГ. При этом уже к 18-й неделе таких изменений не отмечалось [24]. Иными словами, ухудшение течения апноэ

сна на фоне терапии тестостероном носит обратимый характер.

Вместе с тем у мужчин с апноэ сна часто является снижение уровня тестостерона независимо от возраста, степени ожирения, наличия гипоксемии и гиперкапнии. Фрагментация сна, возникающая вследствие СОАС, предотвращает увеличение уровня тестостерона плазмы. Имеются убедительные доказательства, что снижение уровня тестостерона при СОАС ассоциировано с ожирением [25].

Уровень тестостерона также влияет на структуру сна. У людей с нелеченым гипогонадизмом отмечено снижение процента глубокого (медленного) сна по сравнению с пациентами, получающими заместительную терапию тестостероном. В свою очередь депривация сна или его фрагментация уменьшают уровень тестостерона, поскольку фрагментация сна – следствие апноэ. Но развитию апноэ сна могут способствовать и андрогены, поэтому, вероятно, снижение уровня андрогенов при апноэ сна является частью адаптационного механизма для уменьшения выраженности нарушений дыхания во сне.

По некоторым данным, CPAP-терапия улучшает эректильную функцию у больных СОАС. Однако некоторые исследователи это опровергают. Так, P. Celes и соавт. показали, что через 1 и 6 месяцев CPAP-терапии у 67 пациентов с тяжелой формой СОАС не было отмечено изменений в секреции тестостерона [26].

Менопауза

У женщин наступление менопаузы ассоциировано с инсомнией, вызываемой целым рядом причин: «приливами», нарушением настроения, нарушением дыхания во сне. В нескольких исследованиях показано повышение распространенности апноэ сна у женщин в постменопаузе, что, предположительно, связано со снижением эстрадиола [27]. В эксперименте было доказано, что введение тестостерона женщинам приводит к дыхательной нестабильности во время сна [28]. Кроме того, после наступления менопаузы снижается секреция прогестерона. Выявлена ассоциативная связь между снижением уровня прогестерона и расслаблением мышц глотки. Однако нет доказательств, свидетельствующих о терапевтическом эффекте прогестерона при апноэ сна. Следует отметить, что мощным фактором, повышающим риск апноэ сна, является ожирение, которое чаще развивается у женщин в постменопаузе [29], а также у женщин с гиперандрогенией и отсутствием овуляций.



Пролактинома

Распространенность СОАС у пациентов с пролактиномами коррелирует с индексом массы тела, окружностью талии и объемом висцерального жира, но не с уровнем пролактина, и не изменяется после лечения пролактиномы [30]. Пациенты с пролактиномами отмечали хорошее качество сна, что связано с увеличением продолжительности глубокого (медленного) сна при повышенной секреции пролактина [31]. Напротив, апноэ сна ассоциировано с уменьшением частоты пульсовой секреции пролактина.

Гипотиреоз

Избыточная сонливость – хорошо известный симптом гипотиреоза. Ее причиной может быть как апноэ сна, так и центральный эффект. Апноэ сна встречается у пациентов с гипотиреозом в 30% случаев [32].

Механизм развития апноэ сна при гипотиреозе не ясен. Предполагается, что к обструкции верхних дыхательных путей может привести микседематозный отек, обусловленный отложением мукополисахаридов и экстравазацией белков в тканях языка и глотки. Сочетание гипотиреоза и СОАС ассоциировано с большей частотой и тяжестью легочной гипертензии [33].

По данным ряда авторов, апноэ сна при гипотиреозе чаще всего обусловлено самим гипотиреозом и поэтому может иметь обратное развитие при назначении заместительной терапии тиреоидными гормонами. Тем не менее у больных с СОАС достижение эутиреоза на фоне терапии тироксином часто не ведет к исчезновению дыхательных расстройств, и таким больным требуется назначение CPAP-терапии [34].

Гипотиреоз достаточно редко выявляется у пациентов с СОАС (4,7%) [35]. В популяции распространенность гипотиреоза несколько выше и достигает 10–12%, при этом данный показатель выше среди женщин [36]. СОАС, напротив, чаще выявляется у мужчин. Возможно, эти гендерные различия объясняют относительно низкую распространенность гипотиреоза среди пациентов с СОАС. Именно поэтому обязательный скрининг на гипотиреоз у пациентов с апноэ сна нецелесообразен.

Не было обнаружено существенной разницы в уровне тиреотропного гормона, трийодтиронина, свободного тироксина в зависимости от степени тяжести апноэ сна [37].

Гиперкортицизм

Риск апноэ сна повышен у пациентов с гиперкортицизмом. В исследовании J.E. Shipley и соавт. с участием 22 пациентов с гиперкортицизмом в 32% наблюдений диагностировано апноэ сна, при этом у 18% апноэ сна было среднетяжелой и тяжелой степени (ИАГ > 17,5 соб/час) [38]. Вместе с тем у пациентов с гиперкортицизмом с апноэ сна и без него не было существенных различий по степени ожирения или особенностям строения черепа. У пациентов с гиперкортицизмом без апноэ сна отмечено уменьшение продолжительности сна, сокращение латенции к REM-фазе сна. В литературе нет данных о повышении риска апноэ сна при тиреотоксикозе и надпочечниковой недостаточности.

Заключение

Апноэ сна ассоциировано с целым рядом эндокринных заболеваний. Его распространенность особенно велика среди пациентов с СД 2-го типа и акромегалией. Чаще, чем в среднем в популяции, апноэ сна встречается при гипотиреозе и гиперкортицизме. Частота апноэ сна увеличивается у женщин в постменопаузальном периоде и у мужчин в первые месяцы после начала терапии тестостероном. Сочетание апноэ сна с эндокринопатиями увеличивает риск развития сердечно-сосудистых и респираторных осложнений, а следовательно, снижает продолжительность жизни пациентов. Проведение проспективных исследований по оценке эффективности лечения апноэ сна у пациентов с эндокринопатиями позволит оптимизировать подходы к терапии, а значит – улучшить прогноз выживаемости и качество жизни таких больных. Необходима разработка алгоритмов выявления и лечения нарушений дыхания во сне у пациентов с СД, акромегалией, гипотиреозом, гиперкортицизмом, а также у женщин в менопаузе и у мужчин, получающих терапию тестостероном. ☺

Литература

1. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):608–13. doi: 10.1164/ajrccm.163.3.9911064.
2. Weitzman ED, Zimmerman JC, Czeisler CA, Ronda J. Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56(2):352–8. doi: 10.1210/jcem-56-2-352.
3. Ковальзон ВМ. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствования».



- ние – сон». 3-е изд. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2014. 239 с.
- Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, Gordon N, Philis-Tsimikas A, Casal E. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2007;13(4):355–62. doi: 10.4158/EP.13.4.355.
 - Древаль АВ, Мисникова ИВ, Губкина ВА, Агалцов МВ, Федорова СИ. Оценка распространенности нарушений дыхания во сне у лиц с различными нарушениями углеводного обмена. *Сахарный диабет.* 2013;(1): 71–7.
 - Яковлев АВ, Маянская СД, Вергазова АН, Плуталова ЛП, Мазина ПБ, Маянская НН, Яковлева НФ. Маркеры дисфункции жировой ткани у пациентов с ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна. *Казанский медицинский журнал.* 2015;96(2):134–7.
 - Louis M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(5):1538–44. doi: 10.1152/jappphysiol.91523.2008.
 - Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest.* 2010;137(1):95–101. doi: 10.1378/chest.09-0791.
 - Chrousos G, Vgontzas AN, Kritikou I. HPA axis and sleep [updated 2016 Jan 18]. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279071/>.
 - Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, Pejovic S, Fernandez-Mendoza J, Liao D, Bixler EO, Gaines J, Chrousos GP. Sleep apnoea and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in men and women: effects of continuous positive airway pressure. *Eur Respir J.* 2016;47(2):531–40. doi: 10.1183/13993003.00319-2015.
 - Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand.* 2003;177(3):385–90. doi: 10.1046/j.1365-201X.2003.01091.x.
 - Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(4):1592–9. doi: 10.1152/jappphysiol.00587.2005.
 - Keskin A, Ünalacak M, Bilge U, Yildiz P, Güler S, Selçuk EB, Bilgin M. Effects of Sleep Disorders on Hemoglobin A1c Levels in Type 2 Diabetic Patients. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(24):3292–7. doi: 10.4103/0366-6999.171415.
 - Leong WB, Jadhakhan F, Taheri S, Chen YF, Adab P, Thomas GN. Effect of obstructive sleep apnoea on diabetic retinopathy and maculopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2016;33(2):158–68. doi: 10.1111/dme.12817.
 - Akkoyunlu ME, Ilhan MM, Bayram M, Taşan E, Yakar F, Özçelik HK, Karaköse F, Kart L. Does hormonal control obviate positive airway pressure therapy in acromegaly with sleep-disordered breathing? *Respir Med.* 2013;107(11):1803–9. doi: 10.1016/j.rmed.2013.08.043.
 - Powlson AS, Gurnell M. Cardiovascular disease and sleep-disordered breathing in acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):75–85. doi: 10.1159/000438903.
 - Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, Elkhwad M, Moir S, Khan F, Maki-Petaja K, Gayton EL, Strey CH, O'Toole S, Ariyaratnam S, Halsall DJ, Chaudhry AN, Berman L, Scoffings DJ, Antoun NM, Dutka DP, Wilkinson IB, Shneerson JM, Pickard JD, Simpson HL, Gurnell M. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1040–50. doi: 10.1210/jc.2012-3072.
 - Sakai A, Toga H, Tachibana O, Miwa T. Assessment of treatment effect for acromegaly with sleep disordered breathing. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 2013;116(5):612–8.
 - Duarte FH, Jallad RS, Amaro AC, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Bronstein MD. The impact of sleep apnea treatment on carbohydrate metabolism in patients with acromegaly. *Pituitary.* 2013;16(3):341–50. doi: 10.1007/s11102-012-0430-8.
 - Peker Y, Svensson J, Hedner J, Grote L, Johannsson G. Sleep apnoea and quality of life in growth hormone (GH)-deficient adults before and after 6 months of GH replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(1):98–105. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02555.x.
 - Liu PY, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR. Sleep apnea and neuroendocrine function. *Sleep Medicine Clinics.* 2007;2(2):225–36.
 - Hoyos CM, Killick R, Keenan DM, Baxter RC, Veldhuis JD, Liu PY. Continuous positive airway pressure increases pulsatile growth hormone secretion and circulating insulin-like growth factor-1 in a time-dependent manner in men with obstructive sleep apnea: a randomized sham-controlled study. *Sleep.* 2014;37(4):733–41. doi: 10.5665/sleep.3580.
 - Liu PY, Yee B, Wishart SM, Jimenez M, Jung DG, Grunstein RR, Handelsman DJ. The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3605–13. doi: 10.1210/jc.2003-030236.
 - Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Grunstein RR, Liu PY. Effects of testosterone therapy on sleep and breathing in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(4):599–607. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04413.x.
 - Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Herer P. Altered luteinizing hormone and testosterone secretion in middle-aged obese men with obstructive sleep apnea. *Obes Res.* 2005;13(4):780–6. doi: 10.1038/oby.2005.88.
 - Celec P, Mucska I, Ostatníková D, Hodosy J. Testosterone and estradiol are not affected in male and female patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(1):9–12. doi: 10.1007/s40618-013-0003-3.
 - Galvan T, Camuso J, Sullivan K, Kim S, White D, Redline S, Joffe H. Association of estradiol with sleep apnea in depressed perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary study. *Menopause.* 2016 Sep 19 [Epub ahead of print]. doi: 10.1097/GME.0000000000000737.
 - Zhou XS, Rowley JA, Demirovic F, Diamond MP, Badr MS. Effect of testosterone on the apneic threshold in women during NREM sleep. *J Appl Physiol* (1985). 2003;94(1):101–7. doi: 10.1152/jappphysiol.00264.2002.
 - Donato GB, Fuchs SC, Oppermann K, Bastos C, Spritzer PM. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. *Menopause.* 2006;13(2):280–5. doi: 10.1097/01.gme.0000177907.32634.ae.
 - Barbosa FR, Silva CM, Lima GA, Warszawski L, Domingues RC, Dominic M, Fontes R, Vieira Neto L, Gadelha MR. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Pituitary.* 2014;17(5):441–9. doi: 10.1007/s11102-013-0524-y.
 - Frieboes RM, Murck H, Stalla GK, Antonijevic IA, Steiger A. Enhanced slow wave sleep in patients with prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2706–10. doi: 10.1210/jcem.83.8.5016.
 - Jha A, Sharma SK, Tandon N, Lakshmy R, Kadhiravan T, Handa KK, Gupta R, Pandey RM, Chaturvedi PK. Thyroxine replacement therapy reverses sleep-disordered breathing in patients with primary hypothyroidism. *Sleep Med.* 2006;7(1):55–61. doi: 10.1016/j.sleep.2005.05.003.
 - Araz O, Yilmazel Ucar E, Yalcin A, Pulur D, Acemoglu H, Tas H, Saglam L, Akgun M, Mirici A. The incidence and severity of pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea with hypothyroidism. *Med Sci Monit.* 2013;19:883–7. doi: 10.12659/MSM.889619.
 - Фадеева МИ, Савельева ЛВ, Фадеев ВВ. Синдром обструктивного апноэ сна в практике врача-эндокринолога. *Ожирение и метаболизм.* 2010;(1):3–10.
 - Bielicki P, Przybyłowski T, Kumor M, Barnaś M, Wiercioch M, Chazan R. Thyroid Hormone Levels and TSH Activity in Patients with



- Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2016;878:67–71. doi: 10.1007/5584_2015_180.
36. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1985;145(8):1386–8. doi: 10.1001/archinte.1985.00360080056006.
37. Takeuchi S, Kitamura T, Ohbuchi T, Koizumi H, Takahashi R, Hohchi N, Suzuki H. Relationship between sleep apnea and thyroid function. *Sleep Breath*. 2015;19(1):85–9. doi: 10.1007/s11325-014-0966-0.
38. Shipley JE, Schteingart DE, Tandon R, Starkman MN. Sleep architecture and sleep apnea in patients with Cushing's disease. *Sleep*. 1992;15(6):514–8.
- ## References
- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):608–13. doi: 10.1164/ajrcm.163.3.9911064.
 - Weitzman ED, Zimmerman JC, Czeisler CA, Ronda J. Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56(2):352–8. doi: 10.1210/jcem-56-2-352.
 - Kovalzon VM. *Osnovy somnologii: fiziologiya i neyrokhimiya tsikla «boдрstvovanie – сон»* [Basics of somnology: physiology and neurochemistry of the sleep-wakefulness cycle]. 3rd edition. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2014. 239 p. (in Russian).
 - Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, Gordon N, Philis-Tsimikas A, Casal E. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2007;13(4):355–62. doi: 10.4158/EP.13.4.355.
 - Dreval' AV, Misnikova IV, Gubkina VA, Agal'tsov MV, Fedorova SI. Otsenka rasprostranennosti narusheniy dykhaniya vo sne u lits s razlichnymi narusheniyami uglevodnogo obmena [Incidence of sleep apnea in patients with various types of glycemic disturbances]. *Sakharnyy diabet [Diabetes mellitus]*. 2013;(1):71–7 (in Russian).
 - Yakovlev AV, Mayanskaya SD, Vergazova AN, Plutalova LP, Mazina PB, Mayanskaya NN, Yakovleva NF. Markery disfunktsii zhirovoy tkani u patsientov s ozhireniem i sindromom obstruktivnogo apnoe sna [Adipose tissue dysfunction markers in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 2015;96(2):134–7 (in Russian).
 - Louis M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(5):1538–44. doi: 10.1152/jappphysiol.91523.2008.
 - Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest*. 2010;137(1):95–101. doi: 10.1378/chest.09-0791.
 - Chrousos G, Vgontzas AN, Kritikou I. HPA axis and sleep [updated 2016 Jan 18]. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dun- gan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279071/>.
 - Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, Pejovic S, Fernandez-Mendoza J, Liao D, Bixler EO, Gaines J, Chrousos GP. Sleep apnoea and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in men and women: effects of continuous positive airway pressure. *Eur Respir J*. 2016;47(2):531–40. doi: 10.1183/13993003.00319-2015.
 - Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand*. 2003;177(3):385–90. doi: 10.1046/j.1365-201X.2003.01091.x.
 - Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(4):1592–9. doi: 10.1152/jappphysiol.00587.2005.
 - Keskin A, Ünalacak M, Bilge U, Yildiz P, Güler S, Selçuk EB, Bilgin M. Effects of Sleep Disorders on Hemoglobin A1c Levels in Type 2 Diabetic Patients. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(24):3292–7. doi: 10.4103/0366-6999.171415.
 - Leong WB, Jadhakhan F, Taheri S, Chen YF, Adab P, Thomas GN. Effect of obstructive sleep apnoea on diabetic retinopathy and maculopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2016;33(2):158–68. doi: 10.1111/dme.12817.
 - Akkoyunlu ME, İlhan MM, Bayram M, Taşan E, Yakar F, Özçelik HK, Karaköse F, Kart L. Does hormonal control obviate positive airway pressure therapy in acromegaly with sleep-disordered breathing? *Respir Med*. 2013;107(11):1803–9. doi: 10.1016/j.rmed.2013.08.043.
 - Powlson AS, Gurnell M. Cardiovascular disease and sleep-disordered breathing in acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):75–85. doi: 10.1159/000438903.
 - Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, Elkhwad M, Moir S, Khan F, Maki-Petaja K, Gayton EL, Strey CH, O'Toole S, Ariyaratnam S, Halsall DJ, Chaudhry AN, Berman L, Scoffings DJ, Antoun NM, Dutka DP, Wilkinson IB, Shneerson JM, Pickard JD, Simpson HL, Gurnell M. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1040–50. doi: 10.1210/jc.2012-3072.
 - Sakai A, Toga H, Tachibana O, Miwa T. Assessment of treatment effect for acromegaly with sleep disordered breathing. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2013;116(5):612–8.
 - Duarte FH, Jallad RS, Amaro AC, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Bronstein MD. The impact of sleep apnea treatment on carbohydrate metabolism in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2013;16(3):341–50. doi: 10.1007/s11102-012-0430-8.
 - Pecker Y, Svensson J, Hedner J, Grote L, Johansson G. Sleep apnoea and quality of life in growth hormone (GH)-deficient adults before and after 6 months of GH replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(1):98–105. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02555.x.
 - Liu PY, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR. Sleep apnea and neuroendocrine function. *Sleep Medicine Clinics*. 2007;2(2):225–36.
 - Hoyos CM, Killick R, Keenan DM, Baxter RC, Veldhuis JD, Liu PY. Continuous positive airway pressure increases pulsatile growth hormone secretion and circulating insulin-like growth factor-1 in a time-dependent manner in men with obstructive sleep apnea: a randomized sham-controlled study. *Sleep*. 2014;37(4):733–41. doi: 10.5665/sleep.3580.
 - Liu PY, Yee B, Wishart SM, Jimenez M, Jung DG, Grunstein RR, Handelsman DJ. The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3605–13. doi: 10.1210/jc.2003-030236.
 - Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Grunstein RR, Liu PY. Effects of testosterone therapy on sleep and breathing in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(4):599–607. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04413.x.
 - Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Herer P. Altered luteinizing hormone and testosterone secretion in middle-aged obese men with obstructive sleep apnea. *Obes Res*. 2005;13(4):780–6. doi: 10.1038/oby.2005.88.



26. Celec P, Mucska I, Ostatníková D, Hodosy J. Testosterone and estradiol are not affected in male and female patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(1):9–12. doi: 10.1007/s40618-013-0003-3.
27. Galvan T, Camuso J, Sullivan K, Kim S, White D, Redline S, Joffe H. Association of estradiol with sleep apnea in depressed perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary study. *Menopause*. 2016 Sep 19 [Epub ahead of print]. doi: 10.1097/GME.0000000000000737.
28. Zhou XS, Rowley JA, Demirovic F, Diamond MP, Badr MS. Effect of testosterone on the apneic threshold in women during NREM sleep. *J Appl Physiol* (1985). 2003;94(1):101–7. doi: 10.1152/jappphysiol.00264.2002.
29. Donato GB, Fuchs SC, Oppermann K, Bastos C, Spritzer PM. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. *Menopause*. 2006;13(2):280–5. doi: 10.1097/01.gme.0000177907.32634.ae.
30. Barbosa FR, Silva CM, Lima GA, Warszawski L, Domingues RC, Dominic M, Fontes R, Vieira Neto L, Gadelha MR. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Pituitary*. 2014;17(5):441–9. doi: 10.1007/s11102-013-0524-y.
31. Frieboes RM, Murck H, Stalla GK, Antonijević IA, Steiger A. Enhanced slow wave sleep in patients with prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2706–10. doi: 10.1210/jcem.83.8.5016.
32. Jha A, Sharma SK, Tandon N, Lakshmy R, Kadiravan T, Handa KK, Gupta R, Pandey RM, Chaturvedi PK. Thyroxine replacement therapy reverses sleep-disordered breathing in patients with primary hypothyroidism. *Sleep Med*. 2006;7(1):55–61. doi: 10.1016/j.sleep.2005.05.003.
33. Araz O, Yilmazel Ucar E, Yalcin A, Pulur D, Acemoglu H, Tas H, Saglam L, Akgun M, Mirici A. The incidence and severity of pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea with hypothyroidism. *Med Sci Monit*. 2013;19:883–7. doi: 10.12659/MSM.889619.
34. Fadeeva MI, Savel'eva LV, Fadeev VV. Sindrom obstruktivnogo apnoe sna v praktike vracha-endokrinologa [The syndrome of obstructive sleep apnea in the practice of an endocrinologist]. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]*. 2010;(1):3–10 (in Russian).
35. Bielicki P, Przybyłowski T, Kumor M, Barnaś M, Wiercioch M, Chazan R. Thyroid Hormone Levels and TSH Activity in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2016;878:67–71. doi: 10.1007/5584_2015_180.
36. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1985;145(8):1386–8. doi: 10.1001/archinte.1985.00360080056006.
37. Takeuchi S, Kitamura T, Ohbuchi T, Koizumi H, Takahashi R, Hohchi N, Suzuki H. Relationship between sleep apnea and thyroid function. *Sleep Breath*. 2015;19(1):85–9. doi: 10.1007/s11325-014-0966-0.
38. Shipley JE, Schteingart DE, Tandon R, Starkman MN. Sleep architecture and sleep apnea in patients with Cushing's disease. *Sleep*. 1992;15(6):514–8.

Sleep apnea in endocrine disorders

Misnikova I.V.¹

In the recent years, an association between sleep apnea and a number of endocrine diseases has been established. The secretion of many hormones after falling asleep is considerably changed, compared to the period of wakefulness. In patients with endocrine disorders, abnormal hormonal secretion and its pathological consequences may contribute to sleep apnea. Sleep fragmentation and intermittent hypoxia arising in sleep apnea result in a decrease in insulin sensitivity, which contributes to the development of type 2 diabetes mellitus. The prevalence of sleep apnea increases in acromegaly, which may affect the risk of cardio-pulmonary complications. There

is an association between sleep apnea and testosterone treatment in men, as well as in postmenopausal women. Sleep apnea in hypothyroidism is most frequently related to the development of hypothyroidism *per se* and can therefore be reversed with thyroid hormone replacement therapy. Timely detection and treatment of sleep apnea in patients with endocrine disorders can improve their survival prognosis and quality of life.

Key words: endocrine disorders, sleep apnea, complications

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-493-500

Misnikova Inna V. – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology; Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹

✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 95 93.

E-mail: inna-misnikova@mail.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation