

Marta Kumor, Ryszarda Chazan

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej w Warszawie

Zaburzenia endokrynologiczne w przebiegu obturacyjnego bezdechu podczas snu

Endocrine disorders related to obstructive sleep apnea syndrome

Wstęp

Obturacyjny bezdech podczas snu (OBPS) jest stosunkowo młodą jednostką chorobową, której patomechanizm oraz wpływ na zaburzenia metaboliczne oraz endokrynologiczne ciągle pozostają tematem badań klinicznych. Powtarzające się w okresie snu bezdechy obturacyjne lub spłylenia oddechu powodują w konsekwencji hipoksemię oraz defragmentację snu, co prowadzi do licznych zaburzeń hormonalnych: sprzyja rozwojowi insulinooporności, cukrzycy typu 2, zwiększa stężenie leptyny, aktywuje układ współczulny, wpływa na aktywność hormonów płciowych, a także powoduje niedobór hormonu wzrostu i IGF1. Na podstawie licznych doniesień oraz kilku badań prospektywnych stwierdzono, że zaburzenia oddychania podczas snu stanowią czynnik ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego, a tym samym cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego oraz choroby niedokrwiennej serca.

Istnieją również jednostki chorobowe sprzyjające rozwojowi zaburzeń oddychania podczas snu, takie jak: niedoczynność tarczycy, akromegalia, cukrzyca typu 1 i typu 2, choroba i zespół Cushinga, hipogonadyzm i zespół policystycznych jajników. OBPS częściej występuje u kobiet w okresie pomenopauzalnym także w fizjologicznej ciąży, u osób otyłych w przypadku hiperleptynemii.

Wynika z tego, że na zaburzenia endokrynologiczne u chorych na OBPS można spojrzeć w dwojaki sposób: z jednej strony, w przebiegu samej choroby obserwuje się szereg zaburzeń hormonalnych, z drugiej strony, występują jednostki chorobowe i stany fizjologiczne zależne od płci i wieku, które sprzyjają rozwojowi zaburzeń oddychania podczas snu.

Ze względu na obszerny temat celem pracy jest przedstawienie najistotniejszych ze względów klinicznych powikłań metabolicznych i endokrynologicznych OBPS oraz najważniejszych jednostek chorobowych, w przebiegu których obserwuje się zaburzenia oddychania podczas snu, czyli akromegalii i niedoczynności tarczycy. Celem pracy jest również przedstawienie na podstawie dostępnej literatury wpływu leczenia za pomocą ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (nCPAP) na istniejące zaburzenia metaboliczne i hormonalne u chorych na OBPS (tab. 1).

Tabela 1. Wybrane hormony u chorych na OBPS i wpływ leczenia za pomocą nCPAP

Hormon	OBPS	Wpływ leczenia za pomocą nCPAP
Insulina	↑	↓ lub ↔
Adrenalina	↑	↓ lub ↔
Noradrenalina	↑	↓ lub ↔
Kortyzol	↑	↔
Leptyna	↑	↓ lub ↔ lub ↑
Grelina	↑ lub ↔	↓ lub ↔
Testosteron	↓ lub ↔	↑ lub ↔
GH	↓	↑
IGF-1	↓	↑
TSH	↓ lub ↔	↓

↓ — zmniejszenie, ↔ — bez zmian, ↑ — zwiększenie, GH — hormon wzrostu, IGF-1 — insulinopodobny czynnik wzrostu-1, TSH — hormon tyreotropowy

Adres do korespondencji: kumorm@amwaw.edu.pl lub marta_kumor@vp

Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 0867-7077

Tabela 2. Definicja zespołu metabolicznego

Definicja zespołu metabolicznego	„Stare” kryteria (NCEP ATP III)	„Nowe” kryteria (IDF 2005)
Liczba kryteriów potrzebnych do rozpoznania	Jakiegokolwiek 3 spośród 5	3 spośród 5 (konieczna obecność 1 kryterium)
1. Otyłość brzuszna	Obwód w pasie: kobiety: ≥ 88 cm mężczyźni: ≥ 102 cm	Obwód w pasie: kobiety: ≥ 80 cm mężczyźni: ≥ 94 cm
2. Triglicerydy (TG)	≥ 150 mg% (1,7 mmol/l)	≥ 150 mg% (1,7 mmol/l) lub obecność odpowiedniego leczenia
3. Cholesterol frakcji HDL (HDL–Ch)	HDL–Ch kobiety: < 50 mg/dl (1,03 mmol/l) mężczyźni: < 40 mg/dl (1,29 mmol/l)	HDL–Ch kobiety: < 50 mg/dl (1,03 mmol/l) mężczyźni: < 40 mg/dl (1,29 mmol/l) lub obecność odpowiedniego leczenia
4. Nadciśnienie tętnicze	RR $\geq 130/\geq 85$ mm Hg	RR $\geq 130/\geq 85$ mm Hg lub obecne leczenie nadciśnienia tętniczego lub rozpoznanie nadciśnienia tętniczego
5. Upośledzona tolerancja glukozy	Glikemia na czczo ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l)	Glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) lub wcześniej rozpoznana cukrzyca typu 2

NCEP ATP III (*National Cholesterol Program, Adult Treatment Panel III*) — III Raport z Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej, IDF (*International Diabetes Federation*) — Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna

Wpływ zaburzeń oddychania podczas snu na układ hormonalny

Zespół metaboliczny

Definicja zespołu metabolicznego uległa w 2005 roku modyfikacji (tab. 2). Kryteria *International Diabetes Federation* (IDF) w porównaniu z kryteriami *National Cholesterol Program* (NCEP) i *Adult Treatment Panel III* (ATP III) są znacznie bardziej restrykcyjne, zmieniło się kryterium rozpoznania otyłości brzusznej oraz upośledzonej tolerancji glukozy.

W 1998 roku Wilcox [1] zasugerował konieczność wprowadzenia do literatury nowego terminu — „zespołu Z”, łączącego w jedną całość zespół metaboliczny (dawniej zespół X) z OBPS. Coraz więcej doniesień łączy OBPS z nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią i upośledzoną tolerancją glukozy niezależnie od otyłości [2].

Gruber i wsp. [3] stwierdzili, że zespół metaboliczny występuje 6 razy częściej u osób z OBPS ($n = 38$) niż u osób chrapiących, bez zaburzeń oddychania podczas snu ($n = 41$) (73% vs. 35%, $p < 0,001$). Nie stwierdzono jednak związku pomiędzy insulinoopornością a występowaniem OBPS [3]. W badaniu Coughlin i wsp. [4] zespół metaboliczny 9-krotnie częściej występował wśród chorych na OBPS ($n = 61$) niż w grupie kontrolnej dobranej pod względem płci i wieku ($n = 43$). W badaniu tym stwierdzono, że istnieje niezależny związek pomiędzy OBPS a hiperinsulinemią,

z tendencją do związku z insulinoopornością. Z kolei w badaniu Handy i wsp. ($n = 213$) [5] insulinooporność korelowała nie tylko z otyłością, lecz również z AHI, minimalnym SpO₂ oraz czasem desaturacji podczas snu.

Wyniki badań kohortowych, w których poszukiwano związku pomiędzy chrapaniem a rozwojem cukrzycy typu 2 [2, 6], były niespójne, a brak weryfikacji rozpoznania OBPS pomniejszyła wiarygodność uzyskanych rezultatów.

Dopiero wyniki badania *Sleep Heart Health Study* (SHHS) [7, 8] potwierdzają niezależny związek pomiędzy OBPS a cukrzycą typu 2. Wyniki SHHS wskazują na niezależny związek pomiędzy nasileniem nocnej hipoksemii, ilością wybudzeń podczas snu a insulinoopornością [8]. W 5-letniej obserwacji ponad 2500 osób stwierdzono związek pomiędzy występowaniem zaburzeń oddychania podczas snu a nietolerancją glukozy [8]. Stwierdzono także związek pomiędzy hipoksemią związaną z zaburzeniami oddychania podczas snu a nietolerancją glukozy i insulinoopornością, niezależnie od wieku, płci, BMI oraz obwodu w pasie [8]. Ponadto związek pomiędzy OBPS a insulinoopornością potwierdzono w dwóch innych, relatywnie dużych badaniach wśród mieszkańców Hongkongu [9] oraz regionu Baltimore-Waszyngton [10]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu populacji Wisconsin [11], w którym wśród 1387 ochotników stwierdzono cukrzycę typu 2 u prawie 15% spośród osób z AHI > 15 w porównaniu z 2,8% wśród osób z AHI < 5 .

Jak dotychczas patomechanizm predysponująco do rozwoju nietolerancji glukozy, insulinooporności i cukrzycy typu 2 u chorych na OBPS jest nieznan. Rezultaty badań na zwierzętach [12], obserwacji klinicznych zdrowych ochotników [15], a także chorych na OBPS [10, 13, 14] wskazują, że ostra i przewlekła hipoksja może prowadzić do zwiększenia wydzielania insuliny, aktywacji układu współczulnego, a w konsekwencji do pogorszenia tolerancji glukozy. Również obserwowana u chorych na OBPS fragmentacja snu, związana z nią mała ilość snu wolnofalowego i niedobór snu w konsekwencji mogą być odpowiedzialne za zmniejszenie wrażliwości na insulinę i obecność upośledzonej tolerancji glukozy. W badaniu SHHS stwierdzono istotną korelację pomiędzy ilością nocnych wybudzeń a występowaniem insulinooporności. Proponowany przez badaczy mechanizm tych zależności bierze pod uwagę wpływ przerywanej przewlekłej hipoksji oraz fragmentacji snu na wzrost aktywności układu współczulnego, aktywację osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz wzrost syntezy cytokin zapalnych przez tkankę tłuszczową, czyli leptyny, TNF- α , IL-6.

Układ współczulny

Stałe pobudzenie układu współczulnego wpływa na metabolizm glukozy, zwiększa glikogenolizę w miocytach, a także aktywuje glukoneogenezę w wątrobie, stymuluje tkankę tłuszczową do rozpoczęcia lipolizy, wydzielania wolnych kwasów tłuszczowych, co przyczynia się do rozwoju tkankowej insulinooporności [16].

Aktywność układu współczulnego można mierzyć bezpośrednio za pomocą mikroneurografii (MSNA, *muscle sympathetic nerve activity*) lub pośrednio oznaczając stężenie katecholamin w osoczu, ich dobowe wydalanie z moczem lub też określając wrażliwość baroreceptorów tętniczych. Liczne badania potwierdzają obecność zwiększonej aktywności układu współczulnego u chorych na OBPS [17–20]. Narkiewicz i wsp. [19] stwierdzili, że pobudzenie układu współczulnego u chorych na OBPS, oceniane na podstawie mikroneurografii, jest niezależne od otyłości. W pracy Rubinsztajn i wsp. [20] wykazano obecność korelacji pomiędzy AHI i czasem snu w bezdechu a pobudzeniem współczulnym (mierzonym na podstawie stężenia adrenaliny i noradrenaliny w surowicy krwi), co przemawia za bezpośrednim wpływem nocnej hipoksji na aktywność układu współczulnego. Przybyłowski i wsp. [18] stwierdzili zwiększone dobowe wydalanie katecholamin w moczu. Podobnie w pracy Mc Ardle i wsp. [21] stwierdzono zwiększo-

ne wydalanie noradrenaliny w moczu u chorych z OBPS (n = 21) w porównaniu z grupą kontrolną dobraną pod względem płci, wieku i BMI. Według Narkiewicza i wsp. za pobudzenie układu współczulnego odpowiada zwiększona wrażliwość chemoreceptorów obwodowych na hipoksję u chorych na OBPS [22].

Ponadto stwierdzono, że chorzy na OBPS cechują się zmniejszoną wrażliwością baroreceptorów tętniczych zarówno w okresie snu, jak i czuwania [23].

Większość badań częściej wskazuje na dodatnią korelację pomiędzy epizodami bezdechów podczas snu a stężeniem noradrenaliny w surowicy krwi niż adrenaliny [24]. Najprawdopodobniej poprzez aktywację układu współczulnego dochodzi w konsekwencji do rozwoju insulinooporności oraz nadciśnienia tętniczego [16].

Oś podwzgórze-przysadka-nadnercza

Zaburzona przemiana glukozy u osób z OBPS może wynikać z nieprawidłowego funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Eksperymentalny brak snu u zdrowych ochotników zwiększa następnego wieczoru stężenie kortyzolu w surowicy — o 37% w przypadku częściowej deprywacji snu i o 45% w przypadku całkowitego braku snu [16]. Podobne obserwacje dotyczą chorych na OBPS. Wzrost stężenia kortyzolu ma istotny wpływ na stężenie glukozy, insuliny w surowicy krwi, stymuluje także jej wydzielanie. Na modelu zwierzęcym wykazano, że hipoksja i hiperkapnia stymulują syntezę glukagonu i glikokortykosteroidów przez nadnercza i trzustkę, co zwiększa w konsekwencji stężenie glukozy w surowicy krwi, prowadzi do insulinooporności i upośledzonej tolerancji glukozy [16].

Ponadto glikokortykosteroidy stymulują tkankę tłuszczową do wydzielania leptyny, hormonu, który przez bezpośredni wpływ na podwzgórze reguluje przemianę materii oraz ilość przyjmowanych pokarmów [16, 25]. Pomiędzy leptyną a insuliną istnieje także sprzężenie zwrotne. Leptyna zmniejsza wydzielanie insuliny z komórek β trzustki w odpowiedzi na dużą ilość tkanki tłuszczowej. Insulina z kolei stymuluje tkankę tłuszczową do syntezy i wydzielania leptyny [16, 25]. Oba te hormony biorą udział w przemianie glukozy. Zarówno w przypadku zwierzęcego, jak i ludzkiego modelu otyłości dochodzi do zwiększonego wydzielania leptyny, jej działanie ulega osłabieniu ze względu na powstanie leptynooporności. Prowadzi ona w konsekwencji do zaburzenia sprzężenia zwrotnego z insuliną, do hiperinsulinemii i rozwoju upośledzonej tolerancji glukozy,

a następnie cukrzycy typu 2 [16]. Wykazano również, po raz pierwszy w badaniu *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS), że leptyna stanowi niezależny czynnik ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca, inne badania potwierdzają jej związek z nadciśnieniem tętniczym [16, 24, 26].

Poza rolę w przemianie materii leptyna odpowiada także za regulację oddychania [24]. Hipoksja pobudza syntezę i wydzielanie leptyny. Stwierdzono, że u osób z OBPS stężenie leptyny było istotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną dobraną pod względem BMI, płci i wieku [24, 27]. W badaniu Rubinsztajn i wsp. wykazano wyższe stężenie leptyny w surowicy, a także wyższą aktywność układu współczulnego w grupie chorych na OBPS (n = 36) w porównaniu z grupą kontrolną (n = 16). Stwierdzono też istotną korelację pomiędzy stężeniem leptyny i adrenaliny w grupie chorych na OBPS, a wraz ze wzrostem stężenia leptyny obserwowano wzrost AHI [28].

Podobnie w badaniu Ip i wsp. stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stopniem nasilenia choroby (AHI i czasem spędzonym w saturacji poniżej 90%) a stężeniem leptyny w surowicy krwi żyłnej [29]. Z kolei w badaniu Schäfera i wsp. stwierdzono, że stężenie leptyny zależało raczej od ilości tkanki tłuszczowej, wskaźnika talia-biodra, ilości tkanki tłuszczowej w okolicy karku niż od AHI [30], co przemawiałoby za teorią, że hiperleptynemia u chorych na OBPS jest wynikiem otyłości i nie ma bezpośredniego związku przyczynowo-skutkowego między stopniem nasilenia choroby a stężeniem leptyny [30]. Hormonem działającym przeciwstawnie do leptyny jest grelina, produkowana w żołądku. Zaproponowano teorię, że leptyna i grelina reprezentują „Yin i yang” systemu regulacji, który powstał, aby informować nasz mózg o obecnym stanie energetycznym organizmu [26]. W grupie chorych na OBPS (n = 9) stwierdzono istotnie wyższe stężenie greliny w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (n = 9) dobranej pod względem, płci, wieku i BMI [26]. Z kolei w pracy Ciftci i wsp. nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy stężeniem greliny w grupie chorych na OBPS (n=30) a odpowiednio dobraną grupą kontrolną (n = 22) [31].

Niedoczynność tarczycy

Dotychczas brakuje dowodów na częstsze występowanie niedoczynności tarczycy u chorych na OBPS niż w populacji. Z tego powodu skrining w kierunku niedoczynności w tej grupie chorych nie wydaje się wskazany. Wyjątek stanowią kobiety po 60. roku życia [16, 24]. Tylko u chorych z obrzę-

kiem śluzowatym w przebiegu ciężkiej niedoczynności tarczycy stwierdzono istotnie częstsze (7,7–100%) występowanie zaburzeń oddychania podczas snu. Prawdopodobnie odpowiadają za to zmniejszona reakcja oddechowa na hipoksję i hiperkapnię, gromadzenie się mukopolisacharydów w tkankach miękkich górnych dróg oddechowych oraz miopatia. W trakcie leczenia substytucyjnego u chorych z OBPS może dojść do ustąpienia epizodów zaburzeń oddychania podczas snu. Istotny klinicznie jest fakt, że u osób z OBPS i niedoczynnością tarczycy suplementację hormonów powinno się rozpocząć łącznie z leczeniem za pomocą nCPAP, gdyż tyroksyna zwiększa zapotrzebowanie tkanek na tlen, a obrzęk śluzowaty nie ustępuje równocześnie ze wzrostem podstawowej przemiany materii. Może to w konsekwencji doprowadzić do nocnych incydentów sercowo-naczyniowych. Dlatego suplementacja hormonalna i leczenie nCPAP powinno się rozpoczynać jednocześnie, przy uważnym monitorowaniu stanu układu sercowo-naczyniowego [16, 24].

Hormon wzrostu i IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*)

Zaburzenia oddychania podczas snu są związane zarówno z niedoborem, jak i nadmierną syntezą hormonu wzrostu (GH). Chorzy z OBPS mają niskie stężenie hormonu wzrostu, co wynika nie tylko z otyłości, ale także z defragmentacji snu i małej ilości snu wolnofalowego [16, 24]. Również powtarzające się w czasie snu epizody hipoksemii mogą zaburzać wydzielanie hormonu wzrostu. Grunstein i wsp. zaobserwowali, że stężenie IGF1 silnie koreluje z minimalną saturacją w czasie snu, nie stwierdzono jednak korelacji pomiędzy IGF1 a stopniem nasilenia OBPS [32]. Zarówno niedobór GH, jak i IGF1 sprzyja rozwojowi chorób układu sercowo-naczyniowego [24].

W pierwotnym niedoborze hormonu wzrostu u dzieci dochodzi, poza zahamowaniem wzrostu, do opóźnienia rozwoju twarzoczaszki. Ponadto niski napęd oddechowy sprzyja zaburzeniom oddychania podczas snu. W pierwotnym niedoborze GH pojawiające się bezdechy oraz defragmentacja snu prowadzą do dalszego wtórnego niedoboru hormonu wzrostu [24]. Leczenie za pomocą nCPAP sprzyja normalizacji stężenia GH i zapewnia dzieciom z pierwotnym niedoborem hormonu wzrostu prawidłowy rozwój fizyczny [24].

Związek pomiędzy chrapaniem, sennością w ciągu dnia i akromegalią po raz pierwszy relacjonował Roxburgh i Collis w 1886 roku. Obecnie wiadomo, że do 60% chorych z akromegalią cierpi na zaburzenia oddychania podczas snu, także w po-

staci bezdechów centralnych [16]. Pomimo że logicznym się wydaje, że bezdechy obturacyjne u tych chorych powinny być wtórne do makroglosji i zwężenia w obrębie dolnego gardła, to jednak ich etiologia nie jest do końca wyjaśniona. Do 34% zaburzeń stanowią bezdechy centralne, co sugeruje, że dysfunkcja może dotyczyć ośrodkowej regulacji oddychania. Stwierdzono, że chorzy z centralnymi zaburzeniami oddychania podczas snu mają znacznie wyższe stężenie IGF-1 oraz stężenie GH na czczo w porównaniu z chorymi z OBPS [16]. Po leczeniu operacyjnym gruczolaka przysadki (najczęstszej przyczyny akromegalii) i normalizacji stężenia GH, IGF-1 oraz odpowiedzi GH na glukozę nie u wszystkich chorych dochodzi do ustąpienia zaburzeń oddychania podczas snu [16] i nadal jest konieczne leczenie za pomocą nCPAP.

Hormony płciowe

W największym dotychczas badaniu ($n = 225$) dotyczącym OBPS i zaburzeń w zakresie hormonów płciowych stwierdzono istotnie niższe stężenie testosteronu u mężczyzn z OBPS [33], co było niezależne od wieku, stopnia otyłości, obecności hipoksemii czy hiperkapnii w okresie czuwania. Natomiast stężenie testosteronu ujemnie korelowało z ciężkością choroby [33].

Z kolei w badaniu populacji Wisconsin stwierdzono częstsze występowanie zaburzeń oddychania podczas snu w grupie kobiet w wieku pomenopauzalnym niż przed menopauzą. Hormonalna terapia istotnie zmniejsza to ryzyko [16].

W przypadku zespołu policystycznych jajników stwierdzono silną korelację z występowaniem zaburzeń oddychania podczas snu, co najpewniej jest związane z podwyższonym stężeniem androgenów i otyłością centralną [16].

Wpływ leczenia za pomocą nCPAP na układ hormonalny u chorych na OBPS

Sugerowany związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy OBPS a cukrzycą typu 2 potwierdzają rezultaty badań oceniających wpływ leczenia za pomocą nCPAP (ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych) na insulinoporność oraz na tolerancję glukozy [13, 14]. W badaniu Harsch i wsp. już po 2 dniach leczenia ($n = 40$) stwierdzono poprawę insulinowrażliwości, która nadal była obecna po 3 miesiącach leczenia nCPAP. Jednak, co istotne, dotyczyła ona tylko chorych z BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$. U pacjentów otyłych, pomimo leczenia, insulinowrażliwość pozostała bez zmian [14]. Z kolei w badaniu Brooks i wsp. ($n = 9$) poprawa insulinowrażliwości po 4 miesiącach leczenia była

obserwowana u wszystkich badanych [13]. W ostatnich doniesieniach dotyczących osób z OBPS i cukrzycą typu 2 zaobserwowano po ponad 6-miesięcznym leczeniu za pomocą nCPAP istotne zmniejszenie stężenia HbA_{1c}, pomimo niezmiennego leczenia i diety tych chorych [34].

Wiadomo, że nielečení pacjenci z OBPS mają podwyższoną aktywność układu współczulnego zarówno w okresie snu, jak i czuwania, a leczenie za pomocą nCPAP istotnie ją zmniejsza [35].

Już po krótkim czasie leczenia za pomocą nCPAP obserwuje się niewielkie, ale istotne zwiększenie wrażliwości baroreceptorów tętniczych [36], a poprawa jest znaczna po długim okresie leczenia [37]. Podobne obserwacje dotyczyły pomiaru aktywności układu współczulnego za pomocą mikroneurografii [35], którą oceniano wpływ leczenia za pomocą nCPAP po 1, 6 i 12 miesiącach. W grupie leczonej ($n = 11$) obserwowano znamienne statystycznie zmniejszenie aktywności współczulnej po 6 i 12 miesiącach leczenia, a w grupie kontrolnej nie zmieniła się ona istotnie w czasie rocznej obserwacji. Z kolei w pracy Heitmanna i wsp. zmniejszenie aktywności współczulnej po około 1,5 miesiąca leczenia za pomocą nCPAP, oceniane na podstawie stężenia noradrenaliny w surowicy krwi oraz ciśnienia tętniczego i czynności serca, było obecne tylko u chorych na OBPS z nadciśnieniem tętniczym ($n = 10$). Nie stwierdzono zmian u chorych na OBPS z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Co ciekawe, zmniejszenie aktywności współczulnej utrzymywało się także w ciągu dnia [38]. W pracy Ziegler i wsp. w grupie leczonej nCPAP ($n = 20$) stwierdzono istotne zmniejszenie stężenia noradrenaliny w surowicy krwi, dobowego wydalania noradrenaliny z moczem oraz zwiększenie czułości receptorów adrenergicznych β_2 w porównaniu z grupą leczoną placebo ($n = 18$) [39].

W badaniu Ip i wsp. po 1 dobie leczenia nCPAP nie stwierdzono statystycznie znamiennej zmiany w stężeniu leptyny. Istotne zmniejszenie zaobserwowano dopiero po 6 miesiącach leczenia, w tym czasie BMI nie uległo zmianie [29]. Z kolei w badaniu Chin i wsp. po 3–4 dniach leczenia ($n = 21$) oraz miesiącu leczenia ($n = 10$) stwierdzono istotne zmniejszenie stężenia leptyny, przy czym BMI, stężenie kortyzolu i insuliny pozostało bez zmian [40]. Po 6 miesiącach leczenia ($n = 13$) obserwowano znamienne statystycznie zmniejszenie stężenia leptyny zarówno w grupie ($n = 6$) z redukcją masy ciała, jak i w grupie, w której masa ciała nie uległa zmniejszeniu [40].

W badaniu Sanner i wsp. ($n = 86$) stężenie leptyny zmieniło się istotnie po 6 miesiącach leczenia tylko w grupie skutecznie leczonej (AHI < 5),

natomiast w grupie leczonej nieskutecznie (AHI > 5) stężenie leptyny istotnie wzrosło [41]. W badaniu Harsch i wsp. oceniano wpływ krótkiego i średniego (8 tygodni) czasu leczenia za pomocą nCPAP na stężenie leptyny i greliny. Stwierdzono istotne zmniejszenie stężenia greliny po 2 dniach leczenia, a leptyny po 8 tygodniach leczenia. Wskaźnik masy ciała nie uległ w tym czasie zmianie, a redukcja stężenia leptyny była większa w grupie z BMI < 30 kg/m² i obecnym nadciśnieniem tętniczym [26]. W pracy Barcelo i wsp. stężenie leptyny u otyłych chorych z OBPS nie różniło się istotnie od stężenia leptyny u osób z grupy kontrolnej dobranej pod względem BMI, a pozytywny efekt leczenia nCPAP na stężenie leptyny był obserwowany jedynie w grupie z BMI < 27 kg/m² [42]. Ostatnie doniesienia [26, 41, 42] potwierdzają teorię, że u chorych na OBPS hiperleptynemia ma znamienne związki z hipoksją tkankową, a nie tylko z otyłością.

Meston i wsp. w badaniu z grupą kontrolną lezoną placebo (n = 101) po miesięcznym leczeniu za pomocą nCPAP zaobserwowali istotne zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH), bez zmian zakresie fT4 [33]. W innym badaniu po 7 miesiącach leczenia za pomocą nCPAP stwierdzono także istotne obniżenie stężenia TSH [24]. Mechanizm tego zjawiska nie został dotychczas poznany [43].

Stwierdzono także, że pod wpływem leczenia za pomocą nCPAP stężenie hormonu wzrostu i IGF1 powraca do normy, co jest związane naj-

prawdopodobniej z poprawą struktury snu i zwiększeniem udziału snu wolnofalowego [16]. Po 3 miesiącach leczenia za pomocą nCPAP Grunstein i wsp. stwierdzili wzrost stężenia IGF1 [32]. Leczenie za pomocą nCPAP sprzyja normalizacji stężenia GH i zapewnia dzieciom z pierwotnym niedoborem hormonu wzrostu prawidłowy rozwój fizyczny [24]. Wiadomo, że pod wpływem 3-miesięcznego leczenia za pomocą nCPAP stężenie testosteronu ulega istotnej poprawie. Tego efektu nie obserwuje się po miesięcznym okresie leczenia [33].

Podsumowanie

Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne stwierdzane u chorych na obturacyjny bezdech podczas snu mają istotne znaczenie kliniczne i sprzyjają rozwojowi chorób układu sercowo-naczyniowego. Konieczne jest ustalenie patomechanizmu obserwowanych nieprawidłowości, a także ocena wpływu leczenia za pomocą nCPAP w wielośrodkowych badaniach prospektywnych.

Wiadomo, że możliwe jest skuteczne leczenie, ale konieczne jest wczesne wykrywanie zaburzeń oddychania podczas snu nie tylko przez specjalistów chorób płuc i kardiologów, ale także przez lekarzy rodzinnych, specjalistów chorób wewnętrznych, endokrynologów, pediatrów i ginekologów, do których codziennie zgłaszają się chorzy z nierozpoznanym OBPS.

Piśmiennictwo

1. Wilcox I., McNamara S.G., Collins F.L. i wsp.: "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998; 53 (supl. 3): 25–28.
2. Al Delaimy W.K., Manson J.E., Willett W.C. i wsp.: Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: A prospective study. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 155: 387–393.
3. Gruber A., Horwood F., Sithole J. i wsp.: Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc. Diabetol.* 2006; 1: 5–22.
4. Coughlin S.R., Mawdsley L., Mugarza J.A.: Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Europ. Heart J.* 2004; 25: 735–741.
5. Makino S., Handa H., Suzukawa K. i wsp.: Obstructive sleep apnea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance. *Clin. Endocrin.* 2006; 64: 12–19.
6. Elmasry A., Janson C., Lindberg E. i wsp.: The role of habitual snoring and obesity in development of diabetes: A 10-year follow-up study in a male population. *J. Intern. Med.* 2000; 248: 13–20.
7. Resnick H.E., Redline S., Shahar E. i wsp.: Diabetes and sleep disturbances: Findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 702–709.
8. Punjabi N.M., Shahar E., Redline S. i wsp.: Sleep — disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am. J. of Epidemiol.* 2004; 160: 521–530.
9. Ip M.S., Lam B., Ng M.M. i wsp.: Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 670–676.
10. Punjabi N.M., Sorkin J.D., Katznel L.I. i wsp.: Sleep — disordered breathing and insulin resistance in middle — aged and overweight men. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 677–682.
11. Reuchmuth K.J., Austin D., Skatrud J.B. i wsp.: Association of sleep apnea and type II diabetes: a population — based study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1590–1595.
12. Polotsky V.Y., Li J., Punjabi N.M. i wsp.: Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *J. Physiol.* 2003; 552: 253–264.
13. Brooks B., Cistulli P.A., Borkman M. i wsp.: Obstructive sleep apnea in obese noninsulin — dependent diabetic patients: Effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 79: 1681–1685.
14. Harsch I.A., Schahin S.P., Radespiel-Troger M. i wsp.: Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 169: 156–162.
15. Oltmanns K.M., Gehring H., Rudolf S. i wsp.: Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 1231–1237.
16. Kryger H.M., Roth T., Dement W.C.: *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Wyd. 4. W.B. Saunders Co., New York 2005: 1034–1042, 1237–1245.
17. Fletcher E.C., Miller J., Shaaf J.W. i wsp.: Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep* 1987; 10: 35–44.
18. Przybyłowski T.: Ciśnienie tętnicze krwi oraz katecholaminy wydalane z moczem u chorych z zespołem obturacyjnych bezdechów w czasie snu. Praca doktorska. Akademia Medyczna w Warszawie, 1995.
19. Narkiewicz K., van de Borne P.J., Cooley R.L. i wsp.: Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 772–776.

20. Rubinsztajn R., Kumor M., Byśkiniewicz K i wsp.: Aktywność układu adrenergicznego oceniana na podstawie stężenia adrenaliny i noradrenaliny w surowicy u pacjentów z obturacyjnym bezdechem podczas snu. *Sen* 2004; 4: 89–94.
21. Mc Ardle N., Hillman D., Beilin L. i wsp.: Metabolic risk factors of vascular disease in obstructive sleep apnea. A matched controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 190–195.
22. Narkiewicz K., van de Borne P.J., Pesek C.A. i wsp.: Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 99: 1183–1189.
23. Parati G., Di Rienzo M., Bonsignore M.R. i wsp.: Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1621–1626.
24. Saaresranta T., Polo O.: Sleep — disordered breathing and hormones. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 161–172.
25. Prolo P., Wong M.L., Licinio J.: Leptin. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1998; 30: 1285–1290.
26. Harsch I.A., Koktorek P.C., Koebnick C. i wsp.: Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 251–257.
27. Phillips B.G., Kato M., Narkiewicz K.: Increases in leptin levels, sympathetic drive and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000; 279: H234–H237.
28. Rubinsztajn R., Kumor M., Byśkiniewicz K. i wsp.: Stężenie leptyny w surowicy i aktywność układu adrenergicznego oceniana na podstawie stężenia adrenaliny i noradrenaliny w surowicy chorych na obturacyjny bezdech podczas snu. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2005; 113: 544–551.
29. Ip M.S.M., Lam K.S.L., Ho C.M. i wsp.: Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 580–586.
30. Schäfer H., Pauleit D., Sudhop T. i wsp.: Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2002; 122: 829–839.
31. Ciftci T.A., Kokturk O., Bukan N. i wsp.: Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2005; 72: 395–401.
32. Grunstein R.R., Handelsman D.J., Lawrence S. i wsp.: Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by nasal continuous positive airway pressure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 68: 352–358.
33. Meston N., Davies R.J.O., Mullins R. i wsp.: Endocrine effects of nasal continuous positive airway pressure in male patients with obstructive sleep apnoea. *J. Int. Med.* 2003; 245: 447–454.
34. Hassaballa H.A., Tulaimat A., Herdegen J.J. i wsp.: The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2005; 9: 176–180.
35. Narkiewicz K., Sommers V.K.: Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol. Scand.* 2003; 177: 385–390.
36. Bonsignore M.R., Parati G., Insalaco G. i wsp.: CPAP treatment improves baroreflex control of heart rate during sleep in severe OSAS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 279–286.
37. Bonsignore M.R., Parati G., Insalaco G. i wsp.: Baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnoea: effects of acute CPAP. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 128–135.
38. Heitmann J., Ehlenz K., Penzel T. i wsp.: Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 255–262.
39. Ziegler M.G., Mills P.J., Loreda J.S. i wsp.: Effects of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2001; 120: 887–893.
40. Chin K., Shimizu K., Nakamura T. i wsp.: Changes in intra — abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999; 100: 706–712.
41. Sanner B.M., Kollhosser P., Buechner N. i wsp.: Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 601–604.
42. Barcelo A., Barbe F., Llompart E. i wsp.: Neuropeptide Y and leptin in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Role of obesity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 183–187.
43. Saaresranta T., Polo O.: Hormones and breathing. *Chest* 2002; 122: 2165–2182.