

## Uneaegsed hingamishäired ja hormoonid

Tarja Saaresranta – Turu Ülikooli keskhaigla ja Turu Ülikooli füsioloogia teaduskond

uneaegsed hingamishäired, unepnoe, hormoonid, nasaalne CPAP

**Uneaegsed hingamishäired (UHH) kujutavad endast süsteemset seisundit, mis põhjustab organismis endokriinseid ja metaboolseid muutusi. Järjest enam saadakse tõendeid selle kohta, et UHHd tekitavad muutusi erinevate hormoonide sekretsioonis ja vere kontsentratsioonitasemes, samuti võivad erinevad endokriinised muutused ja hormoonravi kutsuda esile, süvendada või kergendada UHHd. Enamik teabest hormoonide ja UHHde koostoime kohta pärineb uuringutest, kus on kasutatud nasaalset positiivse õhuvoolu surve (CPAP) ravi, mis on kerge kuni raske obstruktiivse unepnoe sündroomi valikraviks. Hormoonide ja hingamise seoste parem tundmaõppimine aitab avada uusi suundi UHHde ning nende süsteemsete tagajärgede ärahoidmisel, leevendamisel ja ravistrateegiate väljatöötamisel.**

Uinudes kaob posturaalne lihastoonus, tahteline hingamise kontroll ja ärkveloleku mõju hingamisele. Need muutused loovad eelsoodumuse uneaegsete respiratoorsete häirete tekkeks, mille hulka kuuluvad perioodiline hingamine, obstruktiivne, sega- või tsentraalset tüüpi apnoe või hüpnoe korduvad episoodid või osalise ülemiste hingamisteede obstruktsiooni prolungeeritud episoodid suurenenud respiratoorse vastupanuga. Lühiajaliselt kontrollivad hingamislihaste tööd neuuraalsed mehhanismid, mis pidevalt jälgivad keha metaboolseid vajadusi kemoretseptorite väljundite kaudu ning kohandavad selle alusel alveolaarset ventilatsiooni. Uneaegse respiratoorse kontrolli ägeda puudulikkuse korral tekib kiiresti autonoomse närvisüsteemi sümpaatilise osa ärritus ja aktivatsioon koos suurenenud katehoolamiinide sekretsiooniga. Hormoonide kõige tähtsam ülesanne hingamise kontrollimisel on metabolismi taseme, hapnikutarbimise, süsinikdioksiidi produtseerimise ja rakulise happelustasakaalu määramine. Need tegurid panevad paika kogu ventilatoorse vajaduse ja on seepärast kemoretseptorite poolt hoolikalt jälgitud. Ülemiste hingamisteede obstruktsiooni ilming une ajal on kriitiliselt seotud selle aluseks oleva metabolismi tasemega, mis määrab ära hingamisimpulsi. Nii madala kopsude ventilatsiooni (tüüpiline postmenopausis naistele, kel progesterooni tase madal) kui ka kõrge (nt akromegaalia korral, kui insuliinitalise

kasvufaktor I (*insulin-like growth factor-I*, IGF-I) tase on kõrge) korral on olemas eelsoodumus ülemiste hingamisteede obstruktsiooni episoodideks une ajal.

Unepnoe tundub olevat epideemiline, sest see kaasneb sageli tüseduse, Lääne ühiskonna teise suure terviseprobleemi korral. USAs esineb 24%-l mees- ja 9%-l naisriigiametnikest 5 või enam unepnoe või -hüpnoe episoodi tunnis (1). Päevaseid unepnoe sümptomeid esineb 4%-l meestest ja 2%-l naistest (1). Sarnaseid sümptomaatilise unepnoe levimusnäitajaid on antud täiskasvanute kohta vanuses 20–100 eluaastat ka ühes ühiskonnapõhises uuringus: 3,9%-l meestest ja 1,2%-l naistest (2).

Magamist (3) ja hingamist (4) mõjutab hulk hormone. Uneaegsed hingamishäired mõjutavad hormone mitmete mehhanismide kaudu. Hormoonid ja endokriinseisundid omakorda kutsuvad esile, süvendavad või kergendavad UHHsid. Lõpuks mõjutab ka pidev nasaalne positiivne õhuvoolu surve (*continuous positive airway pressure*, CPAP) ravi hormoonide sekretsiooni.

UHH ja unehäired ise võivad hormoonidega koostimet avaldada mitmel viisil. Apnoe või hüpnoe episoodid põhjustavad une fragmenteerumist ja häirivad une normaalseid tsükleid ning staadiume. Ülesärkamised võivad põhjustada stressi, millega kaasneb stressihormoonide sisalduse

suurenemine (5). Hüpoksia võib avaldada otsest mõju tsentraalsetele neurotransmitteritele (6), põhjustades muutusi hüpotalamo-hüpofüsaarsüsteemi töös ja perifeersete endokriinnäärmete stimuleerimisele (7). Hüperkarnia üksi või koos hüpoksiaga võib põhjustada reniini, adrenokortikotroopse hormooni (ACTH), kortikosteroidide, aldosterooni ja vasopressiini sisalduse kasvu organismis (8, 9). Lõpptulemusena häirib normaalse unetsükli muutumine, unekaotus ja lühiajalised unumised ne poolt kontrollitud endokriinrütme, põhjustades sisesekretsiooni- ja metaboolseid häireid.

Otsesed ja kaudsed hormoonidest ja endokriin häiretest tingitud mõjud magamisele ning hingamisele toimivad erinevate teede kaudu. Riskiteguriteks on meessugu ja postmenopausaalne iga (10, 11), mis seostavad suguhormoone UHH patofüsioloogiaga. Uneapnoed esineb sageli akromegaalia (12–17), hüpotüreoidismi (18–21) või Cushingi sündroomi (22, 23) korral (vt tabel 1). Viimased uuringud näitavad, et UHH ei ole mitte ainult osa kliinilisest pildist, vaid tal võib olla keskne roll rasvumise (24), leptiiniresistentsuse (25–27) ja metaboolse sündroomi (24, 28, 29) patofüsioloogias. Kahjuks põhineb hästi dokumenteeritud epidemioloogiliste uuringute puudumise ning erinevate UHH definitsioonide tõttu enamik levimusnäitajatest väikestel uuringurühmadel.

Suurem osa praegustest teadmistest hormoonide ja obstruktiivse uneapnoe sündroomi (OUAS, *obstructive sleep apnoea syndrome*) koostoime kohta põhineb sekkumisuuringutel nasaalse CPAP aparadiga. Nasaalne CPAP on kõige efektiivsem meetod vabade ülemiste hingamisteede tagamiseks une ajal. Tema mõjususe uneapnoe ja -hüpopnoe

korral algab juba esimesest raviööst (30). On leitud, et erinevate hormoonide taseme muutused olevat seotud UHHde või kaasnevate unehäiretega, kui nad kooskõlas reageerivad nasaalse CPAP sisse- ja väljalülitustele. Hormonaalsed muutused on potentsiaalseteks vahendajateks, mis seostavad UHH erinevate kaasnevate haiguslike seisunditega.

### Insuliiniresistentsus ja suhkurtõbi

Uuringud selle kohta, kas OUAS on ise sõltumatu riskitegur OUASi-puhuse insuliiniresistentsuse korral, on viinud vastuoluliste tulemusteni (25, 28, 29, 31, 32). Haiguslikult tüsedate unepnoe ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide hulgas parandas 4kuune nasaalse CPAP ravi insuliinitundlikkust (31). Et uuringurühm oli hoolikalt valitud, pole need tulemused üle kantavad kõigile 2. tüüpi diabeetikutele. Kahes teises uuringus ei leitud 2- või 3kuulisel nasaalse CPAP ravil glükoosi ja insuliini metabolismile mingit mõju olevat (25, 32). Et nasaalne CPAP ravi kestis ainult kaks kuud, ei saa välistada seda, et pikem raviperiood võiks parandada glükoositolantsust. Samuti võis tulemusi mõjutada korraliku statistilise analüüsi puudumine tingituna liiga väikesest patsientide arvust. Hiljuti tehtud uuring, kus osalesid patsiendid mõõduka kuni raske OUASiga, näitas, et insuliiniresistentsus, mida mõõdeti hüperinsulineemilise euglükeemia fikatsiooniga (hoidmisega) (*hyperinsulinemic euglycemic clamp*), paranes pärast kahepäevast efektiivset CPAP kasutamist ning oli stabiilne pärast 3kuulist ravi (33). Insuliinitundlikkuse suurenemine oli parem patsientidel, kelle BMI (*body mass index*, kehamassi indeks) oli alla 30 kg/m<sup>2</sup> võrreldes tüsedamate patsientidega. Insuliinitundlikkuse paranemine võib peegeldada alanenud sümpaatilist aktiivsust, viidates sellele, et OUAS on sõltumatu riskitegur insuliiniresistentsuse suurenemisel.

### Hüpotüreoidism

Seosele UHH ja hüpotüreoidismi vahel viitab uneapnoe suur levimus hüpotüreoidsete patsientide hulgas, eriti praegusel ajal harva esineva

**Tabel 1. Endokriinhäired ja seisundid, mille puhul uneapnoe on saagenud**

#### Endokriinhäire

Suhkurtõbi

Hüpotüreoidism

Akromegaalia

Cushingi haigus/sündroom

Polütsüstiliste munasarjade sündroom

Postmenopaus

müksödeemiga patsientide seas (7,7–100%) (18–21). Seepärast peaks UHH sümptomite kohta rutiinselt kõiki hüpötüreoosipatsiente küsitlema ning sümptomite esinemise korral tõsiselt kaaluma neil uueuuringute tegemist.

UHH suurem levimus ilmneb enam olevat seotud pigem tüseduse ja meessooga kui hüpötüreooidismiga *per se* (21). Siiski on võimalike kaasa aitavate teguritena UHH-le hüpötüreooidismi korral pakutud kopsude vähenenud ventilatsiooni (34), mukopolüsahhariidide ja albumiini ekstravasatsiooni ülemiste hingamisteede kudedesse (35, 36) ning hüpötüreooidset müopaatiat (19).

Kopsude vähenenud ventilatsioon suureneb türoksiini asendamise korral (34, 37) ja apnoeepisoodid võivad kaduda (18–20, 38). Pärast türoksiinasendusraviga alustamist võivad patsiendid hakata rohkem norskama (20) ning kannatama öiste rinnavalude ja ventrikulaarse arütmia all (19). UHH ajutine süvenemine türoksiinravi alustamise järel võib olla tingitud põhiainevahetuse kiirenemisest, suurenenud hapnikutarbimisest ja tõusnud respiratoorsest aktiivsusest, mis võib soodustada perioodilist hingamist ning ülemiste hingamisteede ebastabiilsust. Pikenenud apnoeepisoodid ja madalam oksühemoglobiini saturatsioon võib kanda riski patsientidele, kel esineb südame koronaarhaigus. Järkjärgult kohanevad ülemised hingamisteed uue hormonaalse tasemega ja on võimelised normaliseerunud respiratoorsest stiimulist kasu saama. Et vältida võimalikke komplikatsioone, peaks UHHga hüpötüreoosipatsientide puhul vähemalt alguses kaaluma ravi nasaalse CPAPga. Kui on jõutud stabiilsesse seisundisse ja patsiendil ei ole enam hüpötüreoosi sümptomeid, peaks nasaalse CPAP ravi vajaduse üle vaatama.

OUASi-patsientide hulgas on hüpötüreoosi levimus 1–3% (20, 39, 40), mis ei erine oluliselt rahvastiku keskmisest. Hüpötüreooidismi sõeluuringud uneapnoega patsientidel ei tundu olevat vajalikud, välja arvatud juhul, kui patsiendil esinevad sümptomid või ta kuulub riskirühma (60aastased ja vanemad naised) (40).

## Akromegaalia

Seost norskamise, päevase unisuse ja akromegaalia vahel teati juba sajand tagasi (41). UHH suure esmashaigestumuse kõige tõenäolisemad põhjused akromegaalia korral on makroglossia ja farüingealne paistetus (42–45). Vastavalt uneapnoe väheneb, kui kudede hüpertroofia somatostatiini analoogidega ravi järel väheneb (46–48). GH (*growth hormone*, kasvu-hormoon) või IGF-I võivad samuti mängida otseselt rolli uneapnoe patogeneesis, kuigi andmed on vastuolulised (12–14, 16, 49). IGF-I suur sisaldus akromegaalia korral võib stimuleerida hingamist ja lõpptulemusena suurendada hüperkapnilist ventilatoorsest vastust mõõdetuna ärkveloleku ajal (46) ning tsentraalse apnoe sagedust (46) või perioodilist hingamist sümmeetriliste kasvavate ja kahanevate respiratoorsete pingutustega (15) une ajal.

Akromegaalia ravi adenomektoomia abil (16) või somatostatiini analoogidega (46, 48) võib ravida akromegaaliaga seotud OUASi. Operatsioonibrigaad peab olema teadlik riskidest transsfenoidaalse adenoomi reseksiooni teostamisel akromegaaliaga patsiendil, kel esineb uneapnoe, mille korral ülemiste hingamisteede turse võib postoperatiivselt raskendada gaasivahetust (43).

Pärast adenomektoomiat jääb uneapnoe püsima igal viiendal patsiendil, eriti neil, kelle GH tase jääb kõrgeks (16). Lisaks endokriinsetele teguritele võib pärast adenomektoomiat jäävat suurt UHH levimust seostada pehmete kudede hüpertroofiaga, mis jääb muutmata. Siiski pole uvula-palato-farüngoplastika akromegaaliaga seotud OUASi raviks võimalik (50). Kirurgilise ravi järel on sageli vaja kasutada nasaalset CPAPd uue rõhu määramiseks (51).

## Rasedus

Rasedusel on hingamisele märkimisväärne mõju, mida suures osas vahendavad hormoonid. Märkimisväärselt suureneb naissuguhormoonide progesterooni ja östrogeeni sisaldus. Progesteroon tõstab ventilatsiooni (52) ning võib põhjustada hüpokapniat ja respiratoorsest alkalooosi ning lõpp-

tulemusena respiratoorsest ebastabiilsust ja tsentraalse apnoe episoode NREM (*non rapid eye movement*) une ajal (53). Farüingealsed mõõtmed raseduse ajal vähenevad (54), sagedased on ninakinnisus ja nohu (55) ning suurenev emakas raskendab diafragma tööd. Tõusnud östrogeenitase võib põhjustada ülemiste hingamisteede limaskesta turset ning sellest johtuvaid sümptomeid (56). Teisest küljest võib tõusnud östrogeenide tase kaitsta ülemiste hingamisteede avatust, eeldades, et ülemiste hingamisteede laiendajad on võimelised normaalselt reageerima (57).

Hoolimata mainitud "kesksest tüsedusest", näib, et ei normaalne (58, 59) ega mitmikrasedus (60) tundu omavat eelsoodumust UHHks. Siiski võib tüsedatel naistel juba olemasolev UHH raseduse ajal süveneda (59). Osaline ülemiste hingamisteede obstruktsioon une ajal on sagedane preeklampsia korral (61, 62). Osalise ülemiste hingamisteede obstruktsiooni pikad perioodid on seotud tõusnud süsteemse arteriaalse vererõhuga, mida saab alandada nasaalse CPAP raviga (61).

Rasedate hulgas on sage norskamine (12–23% vs 4% mitterasedatel naistel) (63–65). On arvatud, et norskamine või OUAS raseduse ajal võib pidurdada intrauteriinset lootekasvu ning alandada Apgari hinnet sünnil (63, 64, 66).

### **Polütsüstiliste munasarjade sündroom**

Hiljutised uuringud näitavad UHH kõrget levimismäära polütsüstiliste munasarjade sündroomiga naiste hulgas (67, 68). Eelnevalt on UHHd polütsüstiliste munasarjade sündroomi korral seostatud täielikult tüsedusega, kuid Vgontzas jt (67) näitasid, et UHH puhul oli insuliiniresistentsus määravamaks teguriks kui BMI või seerumi testosteroonisisaldus. UHHd peaks kahtlustama ning kontrollima juhul, kui polütsüstiliste munasarjade sündroomiga naisel esinevad sellele iseloomulikud sümptomid.

### **Menopaus**

Kliinilistes uuringutes on OUASi meeste-naiste suhe 10 : 1 (69–71). Ühiskonnapõhistes uuringu-

rühmades ulatub meeste-naiste suhe 2 : 1 kuni 4 : 1 (72–75). Arvatakse, et naissuguhormoonid kaitsevad naisi UHH eest kuni menopausini (76). Unekliinikusse pöördunud naistest oli 47%-l postmenopausis ja 21%-l premenopausis naistest uneapnoe (77). Ühiskonnapõhiste uuringute abil saadud tähelepanekud menopausi mõjust UHH levimusele ei ole kooskõlas, kuigi enamik uuringuid annab uneapnoe levimusnäitajate kasvu pärast menopausi (2, 73, 74, 78, 79). Suures osas võib selle lahknevuse põhjuseks pidada varieeruvusi UHH definitsioonis. Näib, et uneapnoe episoodide esinemine ei kirjelda naistel piisavalt UHHd, sest osalist ülemiste hingamisteede obstruktsiooni esineb palju sagedamini. 62 tervest postmenopausis naisest esines 17%-l une ajal märkimisväärne osaline ülemiste hingamisteede obstruktsioon (11). Ulatuslikus ühiskonnapõhises uuringus oli 1,9%-l postmenopausis ja 0,6%-l premenopausis naisel OUAS, mida defineeriti  $AHI = 10$  ( $AHI$  – apnoe-hüpopnoe indeks) ja päevaste sümptomite esinemise alusel (2).

Postmenopausaalne hormoonravi võib UHH ära hoida. Läbilõikeuuringus olid postmenopausis hormoonravi mittesaavate naiste uneapnoe levimuse näitajad peaaegu sarnased meestega, samal ajal kui hormoonravi saajate omad olid sarnased premenopausaalsete naiste omadega (2) (vt tabel 2). Teises uuringus olid hormoonikasutajate  $AHI$ -näitajad madalamad kui mittekasutajatel (80). Olulist erinevust ei leitud nende vahel, kes kasutasid ainult östrogeene, võrreldes nendega, kes kasutasid östrogeene koos progestiinidega. Lühiajaline progestiini kasutamine (81, 82) või kombinatsioonis koos östrogeeniga (83, 84) on näidanud vaid kerget, kui sedagi, SDB paranemist postmenopausis naistel. Siiski näitasid hiljuti tehtud uuringu esialgsed andmed, et lühiajalise östrogeenraviga saadi märkimisväärne UHH paranemine, arvestades asjaolu, et mikroniseeritud progesterooni lisamine nõrgendas östrogeenist põhjustatud soodsat mõju (85). Siiski pole välistatud, et pikaajaline hormoonravi võiks olla UHH paranemisel edukas. Üha rohkem tõendeid näitab, et menopaus on UHH

puhul sõltumatu riskitegur. Nasaalne CPAP ravi on postmenopausis UHHga naiste puhul valikraviks. Sellegipoolest peaks UHHd, iseäranis osalist obstruktsiooni, eristama diferentsiaaldiagnoosina depressioonist, insomniast või rahutute jalgade sündroomist, et põhjendada ülemäära unisust ja väsimust postmenopausis naistel.

## Androgeenid

OUASi domineerimise põhjuseks meestel peetakse testosterooni poolt vahendatud UHH süvenemist või naissuguhormoonide kaitsva mõju puudumist. Vähesed uuringud on süstemaatiliselt hinnanud eksogeense androgeenasendusravi mõju UHH-le. Testosteroonasendusravi põhjustas OUASi ühel viiest mehest ja süvendas ühel juba olemasolevat UHHd (86). 11 hüpogonadaalsel mehel suurendas testosterooni asendusravi apnoesid, kuid ainult kolmel isikul peeti seda tõusu kliiniliselt oluliseks (87). Platseeboga kontrollitud randomiseeritud ristuuringus, kust võttis osa 17 vanemat meest osalise androgeenide defitsiidiga, vähendas testosteroonasendusravi kogu uneaega ja une kvaliteeti ning süvendas uneapnoed (88).

Siiski on praegu veel vaieldav, kas testosteroon ikka osaleb UHH tekkes või selle süvenemi-

ses. Meestel, kel esines OUAS, ei mõjutanud androgeeni blokaad flutamiidiga ventilatoorset vastust või UHHd (89), ehkki sellistel patsientidel võib basaalne testosteroonitase olla madalam ja seega võib ka terapeutiline vastus blokaadile olla madalam. Kaks kuud pärast testosteroonravi lõpetamist ei toimunud AHIs hemodialüüsi patsientidel mingit muutust (90). Teisest küljest sai 75% OUASi kliinilise anamneesiga patsientidest testosteroonravi võrreldes 35% nendega, kel UHHd anamneesis ei olnud. Ei ole selge, kas need tähelepanekud peegeldavad testosterooni mõju *per se* või hoopis olemasoleva neeruhaiguse ja happe-alustasakaalu häirete tõsidust, mis on viinud respiratoorsete muutusteni. Igatahes tuleks androgeenasendusravi ajal jälgida UHH-le viitavate sümptomite ilmumist.

## Kokkuvõte

UHH on siiani aladiagnoositud (91), seda ka kaasnavana endokriinsete häirete korral. Hormoonide ja UHH vahel on kompleksed koostoimed. Nii kerge kui ka raske OUAS puhul on valikraviks nasaalne CPAP (30, 92), mis osaliselt taastab ka endokriinse tasakaalu.

**Tabel 2. Soo, menopausi ja hormoonravi mõju uneaegsete hingamishäirete levimusele. Postmenopausis naistel, kes ei saa hormoonravi, ei erine uneaegsete hingamishäirete levimus meeste omast, samal ajal kui hormoonravi saavate postmenopausis naistel on see samal tasemel premenopausis olevate naistega. Muudetud kujul Bixleri jt (2) tekstist ja tabelist**

Rühm	Uuringurühma suurus	Hingamine unehäirete korral AHI = 10 + sümptomid %
Mehed	741	3,9
Naised	1000	1,2
<b>Menopausi mõju</b>		
Premenopaus	503	0,6
Postmenopaus	497	1,9
<b>Hormoonasenduse mõju</b>	<b>407</b>	<b>0,7</b>
Ilma	314	2,7
Koos	183	0,5

## Kirjandus

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
2. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-13.
3. Van Cauter E. Endocrine physiology. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. New York: W.B. Saunders Company; 2000.
4. Saaresranta T, Polo O. Hormones and breathing. *Chest* 2002;122:2165-82.
5. Späth-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, Born J, Fehm HL. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry* 1991;29:575-84.
6. Pastuszko A, Wilson DF, Ericinsk M. Neurotransmitter metabolism in rat brain synaptosomes: effect of anoxia and pH. *J Neurochem* 1982;38:1657-67.
7. Semple PD, Beastall GH, Watson WS, Hume R. Hypothalamic-pituitary dysfunction in respiratory hypoxia. *Thorax* 1981;36:605-9.
8. Raff H, Roarty TP. Renin, ACTH, and aldosterone during acute hypercapnia and hypoxia in conscious rats. *Am J Physiol* 1988;254:R431-5.
9. Raff H, Shinsako J, Keil LC, Dallman MF. Vasopressin, ACTH, and corticosteroids during hypercapnia and graded hypoxia in dogs. *Am J Physiol* 1983;244: E453-8.
10. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1217-39.
11. Polo-Kantola P, Rauhala E, Helenius H, Erkkola R, Irljala K, Polo O. Breathing during sleep in menopause: a randomized, controlled, cross-over trial with estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 2003;102:68-75.
12. Hart TB, Radow SK, Blackard WG, Tucker HS, Cooper KR. Sleep apnea in active acromegaly. *Arch Intern Med* 1985;145:865-6.
13. Pekkarinen T, Partinen M, Pelkonen R, Iivanainen M. Sleep apnoea and daytime sleepiness in acromegaly: relationship to endocrinological factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;27:649-54.
14. Grunstein R, Kian KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991;115:527-32.
15. Pelttari L, Polo O, Rauhala E, Vuoriluoto J, Aitasalo K, Hyypä MT, et al. Nocturnal breathing abnormalities in acromegaly after adenectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:175-82.
16. Rosenow F, Reuter S, Deuss U, Szeliés B, Hilgers RD, Winkelmann W, et al. Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:563-9.
17. Weiss V, Sonka K, Pretl M, Dostalova S, Klozar J, Rambousek P, et al. Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. *J Endocrinol Invest* 2000;23:515-9.
18. Rajagopal KR, Abbrecht PH, Derderian SS, Pickett C, Hofeldt F, Tellis CJ, et al. Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984;101:491-4.
19. Grunstein RR, Sullivan CE. Sleep apnea and hypothyroidism: mechanisms and management. *Am J Med* 1988;85:775-9.
20. Lin C-C, Tsan K-W, Chen P-J. The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism. *Chest* 1992;102:1663-7.
21. Pelttari L, Rauhala E, Polo O, Hyypä MT, Kronholm E, Viikari J, et al. Upper airway obstruction in hypothyroidism. *J Intern Med* 1994;236:177-81.
22. Shipley JE, Schteingart DE, Tandon R, Starkman MN. Sleep architecture and sleep apnea in patients with Cushing's disease. *Sleep* 1992;15:514-8.
23. Shipley JE, Schteingart DE, Tandon R, Pande AC, Grunhaus L, Haskett RF, et al. EEG sleep in Cushing's disease and Cushing's syndrome: comparison with patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1992;32:146-55.
24. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151-8.
25. Saarelainen S, Lahtela J, Kallonen E. Effect of nasal CPAP treatment on insulin sensitivity and plasma leptin. *J Sleep Res* 1997;6:146-7.
26. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. 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;100:706-12.
27. Ip MS, Lam KSL, Ho C, Tsang KW, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118:580-6.
28. Ip MSM, Lam B, Ng MMT, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-6.
29. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzell LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677-82.
30. Polo O, Berthon-Jones M, Douglas NJ, Sullivan CE. Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994;344:656-60.
31. Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, Ross G, McGhee S, Grunstein RR, et al. Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1681-5.
32. Smurra M, Philip P, Taillard J, Guilleminault C, Bioulac B, Gin H. CPAP treatment does not affect glucose-insulin metabolism in sleep apneic patients. *Sleep Med* 2001;2:207-13.
33. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Tröger M, Weintz O, Jahreiss H, Fuchs FS, et al. Continuous positive airway

- pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:156-62.
34. Zwillich CW, Pierson DJ, Hofeldt FD, Lufkin EG, Weil JV. Ventilatory control in myxedema and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1975;292:662-5.
  35. Parving HH, Hansen JM, Nielsen SL, Rossing N, Munck O, Lassen NA. Mechanisms of edema formation in myxedema-increased protein extravasation and relatively slow lymphatic drainage. *N Engl J Med* 1979;301:460-5.
  36. Orr WC, Males JL, Imes NK. Myxedema and obstructive sleep apnea. *Am J Med* 1981;70:1061-6.
  37. Millman RP, Bevilacqua J, Peterson DD, Pack AI. Central sleep apnea in hypothyroidism. *Ann Rev Respir Dis* 1983;127:504-7.
  38. Grunstein R. Obstructive sleep apnea syndrome and hypothyroidism. *Chest* 1994;105:1296-7.
  39. Meslier N, Giraud P, Person C, Badatcheff A, Racineux JL. Prevalence of hypothyroidism in sleep apnoea syndrome. *Eur J Med* 1992;1:437-8.
  40. Winkelmann JW, Goldman H, Piscatelli N, Lukas SE, Dorsey CM, Cunningham S. Are thyroid function tests necessary in patients with suspected sleep apnea? *Sleep* 1996;19:790-3.
  41. Roxburgh F, Collis A. Notes on a case of acromegaly. *BMJ* 1896;2:63-5.
  42. Guilleminault C, Cumiskey J, Dement WC. Sleep apnea syndrome: recent advances. *Adv Intern Med* 1980;26:347-72.
  43. Guilleminault C, Simmons FB, Motta J, Cumiskey J, Rosekind M, Schroeder JS, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and tracheostomy. Long-term follow-up experience. *Arch Intern Med* 1981;141:985-8.
  44. Cadieux RJ, Kales A, Santen RJ, Bixler EO, Gordon R. Endoscopic findings in sleep apnea associated with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:18-22.
  45. Mezon BJ, West P, MacClean J, Kryger MH. Sleep apnea in acromegaly. *Am J Med* 1980;69:615-8.
  46. Grunstein RR, Ho KY, Berthon-Jones M, Stewart D, Sullivan CE. Central sleep apnea is associated with increased ventilatory response to carbon dioxide and hypersecretion of growth hormone in patients with acromegaly. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:496-502.
  47. Rosenow F, Reuter S, Szelies B, Deuss U, Hildebrandt G, Schneider D, et al. Sleep apnoea in acromegaly - prevalence, pathogenesis and therapy. Report on two cases. *Presse Med* 1994;23:1203-8.
  48. Ip MS, Tan KC, Peh WC, Lam KS. Effect of Sandostatatin LAR on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:477-83.
  49. Perks WH, Horrocks PM, Cooper RA, Bradbury S, Allen A, Baldock N, et al. Sleep apnoea in acromegaly. *BMJ* 1980;280:894-7.
  50. Mickelson SA, Rosenthal LD, Rock JP, Senior BA, Friduss ME. Obstructive sleep apnea syndrome and acromegaly. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:25-30.
  51. Rosenow F, McCarthy V, Caruso AC. Sleep apnoea in endocrine diseases. *J Sleep Res* 1998;7:3-11.
  52. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Sexual influence on the control of breathing. *J Appl Physiol* 1983;54:874-9.
  53. Skatrud JB, Dempsey JA. Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol* 1983;55:813-22.
  54. Pilkington S, Carli F, Dakin MJ, Romney M, De Witt KA, Dore CJ, et al. Increase in Mallampati score during pregnancy. *Br J Anaesth* 1995;74:638-42.
  55. Bende M, Gredmark T. Nasal stuffiness during pregnancy. *Laryngoscope* 1999;109:1108-10.
  56. Mabry RL. Rhinitis of pregnancy. *South Med J* 1986;79:965-71.
  57. Saaresranta T, Aittokallio T, Polo-Kantola P, Helenius H, Polo O. Effect of medroxyprogesterone on inspiratory flow shapes during sleep in postmenopausal women. *Respir Physiol Neurobiol* 2003;134(2):131-43.
  58. Brownell LG, West P, Kryger MH. Breathing during sleep in normal pregnant women. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:38-41.
  59. Maasilta P, Bachour A, Teramo K, Polo O, Laitinen LA. Sleep-related disordered breathing during pregnancy in obese women. *Chest* 2001;120:1448-54.
  60. Nikkola E, Ekblad U, Ekholm E, Mikola H, Polo O. Sleep in multiple pregnancy: breathing patterns, oxygenation, and periodic leg movements. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1622-5.
  61. Edwards N, Blyton DM, Kirjavainen TT, Sullivan CE. Hemodynamic responses to obstructive respiratory events during sleep are augmented in women with preeclampsia. *Am J Hypertens* 2001;14:1090-5.
  62. Connolly G, Razak AR, Hayanga A, Russell A, McKenna P, McNicholas WT. Inspiratory flow limitation during sleep in pre-eclampsia: comparison with normal pregnant and nonpregnant women. *Eur Respir J* 2001;18:672-6.
  63. Loubé MDI, Poceta JS, Morales MC, Peacock MD, Mitler MM. Self-reported snoring in pregnancy. Association with fetal outcome. *Chest* 1996;109:885-9.
  64. Franklin KA, Holmgren PÅ, Jönsson F, Poromaa N, Stenlund H, Svanborg E. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest* 2000;117:137-41.
  65. Guilleminault C, Querra-Salva M-A, Chwdhuri S, Poyares D. Normal pregnancy, daytime sleeping, snoring and blood pressure. *Sleep Med* 2000;1:289-97.
  66. Lefcourt LA, Rodis JF. Obstructive sleep apnea in pregnancy. *Obstet Gynecol Survey* 1996;51:503-6.
  67. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:517-20.

68. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1175-80.
69. Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. *N Engl J Med* 1979;300:513-7.
70. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Partinen M, Jamieson A. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1988;93:104-9.
71. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med* 1994;154:1705-11.
72. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
73. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:722-6.
74. Kripke DF, Ancoli-Israel S, Klauber MR, Wingard DL, Mason WJ, Mullaney DJ. Prevalence of sleep-disordered breathing in ages 40-64 yr: a population-based survey. *Sleep* 1997;20:65-76.
75. Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing: prevalence. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:711-6.
76. Block AJ, Wynne JW, Boysen PG. Sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in postmenopausal women. *Am J Med* 1980;69:75-9.
77. Dancy DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Hoffstein V. Impact of menopause on the prevalence and severity of sleep apnea. *Chest* 2001;120:151-5.
78. Gislason T, Benediktsdottir B, Björnsson JK, Kjartansson G, Kjeld M, Kristbjarnarson H. Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome. An epidemiologic survey of middle-aged women. *Chest* 1993;103:1147-51.
79. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1181-5.
80. Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, et al. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1186-92.
81. Collop NA. Medroxyprogesterone acetate and ethanol-induced exacerbation of obstructive sleep apnea. *Chest* 1994;106:792-9.
82. Saaresranta T, Polo-Kantola P, Rauhalta E, Polo O. Medroxyprogesterone in postmenopausal females with partial upper airway obstruction during sleep. *Eur Respir J* 2001;18:989-95.
83. Cistulli PA, Barnes DJ, Grunstein RR, Sullivan CE. Effect of short term hormone replacement in the treatment of obstructive sleep apnoea in postmenopausal women. *Thorax* 1994;49:699-702.
84. Keefe DL, Watson R, Naftolin F. Hormone replacement therapy may alleviate sleep apnea in menopausal women: a pilot study. *Menopause* 1999;6:196-200.
85. Manber R, Kuo TF, Cataldo N, Colrain IM. The effects of hormone replacement therapy on sleep-disordered breathing in postmenopausal women: a pilot study. *Sleep* 2003;26:163-8.
86. Matsumoto AM, Sandblom RE, Schoene RB, Lee KA, Giblin EC, Pierson DJ, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnoea, respiratory drives, and sleep. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22:713-21.
87. Schneider BK, Pickett CK, Zwillich CW, Weil JV, McDermott MT, Santen RJ, et al. Influence of testosterone on breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1986;61:618-23.
88. Liu PY, Yee B, Wishart SM, Jimenez M, Jung DG, Grunstein RR, et al. The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;84:3605-13.
89. Stewart DA, Grunstein RR, Berthon-Jones M, Handelsman DJ, Sullivan CE. Androgen blockade does not affect sleep-disordered breathing or chemosensitivity in men with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1389-93.
90. Millman RP, Kimmel PL, Shore ET, Wasserstein AG. Sleep apnea in hemodialysis patients: the lack of testosterone effect on its pathogenesis. *Nephron* 1985;40:407-10.
91. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997;20:705-6.
92. Polo O. Continuous positive airway pressure for treatment of sleep apnoea. *Lancet* 1999;353:2086-7.



## Summary

### Sleep-disordered breathing and hormones

Sleep-disordered breathing (SDB) affects hormones via a number of mechanisms. On the other hand, hormones and endocrine states induce, aggravate or alleviate SDB. Finally, nasal continuous positive airway pressure (CPAP) therapy influences hormone secretion. The direct and indirect effects of hormones and endocrine disorders on sleep and breathing are mediated via several pathways. The male gender and the postmenopausal state are risk factors that link the sex-hormones to the pathophysiology of SDB. Sleep apnoea is common in acromegaly, hypothyroidism or Cushing's syndrome. Recent studies suggest that SDB may not only complete the clinical picture but play a central role in the pathophysiology of obesity, leptin resistance and the metabolic syndrome. Unfortunately, due to the lack of well-documented epide-

miological studies most prevalence estimates are based on small study populations and also limited because of different definitions of SDB. Much of our current knowledge on the interactions between hormones and obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) is based on intervention studies with nasal CPAP. Changes in the levels of several hormones have been interpreted to be related to SDB or associated sleep disturbance, if they consistently respond to on-off nasal CPAP interventions. Hormonal changes are potential mediators to link SDB with various comorbidities. Better understanding of hormones and breathing may open new perspectives in developing strategies to prevent, alleviate or cure sleep-disordered breathing and its systemic consequences.