

خواب و سیستم درون ریز

کلمات کلیدی: ریتم‌های گردش، ایست تنفسی در حین خواب، ناهنجاری‌های درون ریز، تنظیم هورمونی، اختلالات

خواب، محرومیت از خواب، بیماری‌های حیاتی، درمان‌های ضروری

نکات کلیدی: سیستم درون ریز تحت تاثیر ریتم‌های گردش و حالت خواب و بیداری قرار می‌گیرد.

ناهنجاری‌های هورمونی می‌تواند مرتبط با اختلالات و ناهنجاری‌های خواب باشد.

ناهنجاری‌های خواب می‌تواند منجر به عدم تنظیم هورمونی شود و منجر به ناهنجاری‌هایی در سیستم درون ریز شود.

منقطع بودن خواب و بی خوابی در بیماران دارای مشکلات اساسی رایج است و ممکن است با گستره‌های هورمونی مختلفی در ارتباط باشد.

مقدمه.

سیستم درون ریز گروهی از اندام‌ها یا غده‌ها هستند که هورمون‌ها را مستقیماً به درون گردش خون آزاد می‌کنند. این هورمون‌ها ابزارهایی برای رشد، متابولیسم و حفظ هموستازی هستند. به طور مشابه، خواب نقش مهمی در هموستازی انسان ایفا می‌کند. بعضی از الگوهای ترشح هورمونی به صورت عمده با نشانگرهای مهم در گردش خون داخلی بدن مشخص می‌شوند که درون هیپوتالاموس درون هسته فراکیاسمایی (SCN) قرار دارند در حالی که سایر هورمون‌ها به صورت اولیه تحت تاثیر حالت خواب و بیداری قرار می‌گیرند. خواب و سیستم درون ریز به طور شدیدی به هم تنیده شده اند به این معنی که ترشح بسیاری از هورمون‌ها تحت تاثیر خواب قرار می‌گیرند. به علاوه، کیفیت خواب و طول آن بر عملکرد هورمونی تاثیر می‌گذارد به این شکل که ناهنجاری‌های خواب و منقطع بودن خواب می‌تواند منجر به ناهنجاری‌های هورمونی شود. بر عکس، نقص در عملکرد سیستم درون ریز می‌تواند به صورت قابل ملاحظه ای بر خواب تاثیر بگذارد. در این مقاله، اثر خواب و ناهنجاری‌های خواب بر عملکرد سیستم درون ریز و تاثیر ناهنجاری درون ریز

بر خواب مورد بررسی قرار گرفت. ناهنجاری‌های خواب و نتایج بعدی آن در سیستم درون ریز در بیماران هم مورد بررسی قرار گرفته‌است.

ریتم گردش و کنترل حالت خواب و بیداری در ترشح هورمونی

هورمون‌های تنظیم کننده گردش خون که شامل هورمون‌های تولید شده توسط محور هیپوتالاموسی هیپوفیزی (ACTH) و کورتیزول، هورمون محرک تیروئید و ملاتونین هستند. هورمون رشد (GH)، پرولاکتین (PRL) و ترشح رنین مرتبط با خواب هستند. خواب به طور ویژه خواب در موج کوتاه (SWS) مرتبط با GH افزایش یافته، هورمون آزاد کننده هورمون رشد (GHRH) و سطوح گرلین هستند (گرلین هورمونی است که توسط سلول‌های جانبی معده ترشح می‌شود و اشتها را تحریک می‌کند).

هورمون‌های آدرنوکورتیکوتروپیک و کورتیزول

محور هیپوتالاموس، هیپوفیز (HPA) به صورت اولیه تحت کنترل ریتم گردش خون هستند. نقاط اوج سطوح کورتیزول و ACTH در صبح زود وجود دارند و در طی روز کاهش پیدا می‌کنند. کنترل اولیه گردش با این حقیقت اثبات می‌شود که خواب در طول روز به طور قابل توجه، ترشح کورتیزول را مهار نمی‌کند. این تغییرات روزانه در ترشح کورتیزول ادامه پیدا می‌کند حتی زمانی که خواب اتفاق می‌افتد و به طور قابل توجهی با فقدان خواب یا خواب در زمان‌های غیر عادی در طول روز تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد. دوره‌های 24 ساعته از فعالیت کورتیکوتروپیک به صورت اولیه با ریتم گردش خون تنظیم می‌شود.

اگرچه، ترشح هم چنین با تغییر در حالت خواب و بیدار تضعیف می‌شود. خواب به صورت نرمال با کاهش در سطح کورتیزول و سطوح رو به نزول کورتیزول و ACTH در طی بخش اول خواب همراه می‌شود. ترشح کورتیزول در ساعات پایانی عصر پایین است و آغاز خواب منجر به ادامه یافتن این کاهش در سطح کورتیزول می‌شود. در انتهای خواب، بیداری در صبح با قطع ترشح کورتیزول همراه می‌شود. در قطع شدن خواب، به نظر می‌رسد که الگوی ترشح کورتیزول تعدیل می‌شود که در آن سطوح پایه کورتیزول بالاتر است و حداکثر سطح کورتیزول صبحگاهی از آنچه در طی خواب در طول روز ایجاد می‌شود، پایین‌تر است.

ملاتونین

آزاد شدن ملاتونین توسط چرخه روشنایی تاریکی و SCN از طریق یک مجموعه از مسیرهای چند سیناپسی پیچیده کنترل می‌شود. این هورمون از غدد پینه آل ترشح می‌شوند و مستقیماً به درون جریان خون و مایعات نخاعی آزاد می‌شوند. سطوح ملاتونین در بعداز ظهر شروع به افزایش می‌کنند و اوج آن در صبح زود است. ملاتونین این وظیفه را دارد که خواب را با کاهش نرخ فعالیت در نورون‌های SCN آغاز کند. تولید آن در مواجهه با روشنایی روز متوقف می‌شود.

هورمون محرک تیروئیدی

هورمون محرک تیروئیدی در ابتدا تحت کنترل سیستم گردش خون است اما به صورت قابل ملاحظه‌ای با حالت خواب و بیداری تحت تاثیر قرار می‌گیرد. در طی روشنایی روز، سطوح TSH کم و پایدار باقی می‌ماند. با آغاز ساعات اولیه بعد از ظهر، سطوح TSH به صورت سریع افزایش می‌یابد و به مدت کوتاهی قبل از خواب به اوج می‌رسد. خواب، سطوح TSH را از ازدیاد بیشتر محافظت می‌کند. بنابراین، خواب اثر مهار کنندگی بر ترشح TSH دارد که بیشتر در طی دوران SWS خود را نشان می‌دهد. در طی بخش بعدی از دوره خواب، کاهشی متناوب در سطوح TSH دیده می‌شود. اثرات گردشی بر ترشح TSH با تاثیرات ناشی از خواب به صورت موقتی ظاهر می‌شود. به عنوان مثال، تقطیع خواب می‌تواند از سطوح بالای TSH در طی شب ناشی می‌شوند که دلیل آن فقدان اثر مهاری خواب است. اما این اثر مهاری خواب بر ترشح TSH به نظر می‌رسد که وابسته به زمان روز است زیرا خواب در طی روز می‌تواند اثرات مهاری مشابهی بر ترشح TSH داشته باشد.

هورمون رشد

ترشح GH به طور جدی تحت تاثیر خواب قرار می‌گیرد. آزاد شدن GH از غده هیپوفیز پیشین توسط GHRH هیپوتالاموسی تحریک می‌شود و با سوماتوتین مهار می‌شود. به علاوه، گرلین، پپتید تولید شده توسط معده می‌تواند به عنوان یک محرک درون ریز فعال برای ترشح GH عمل کند و این کار را با اتصال به پذیرنده ترشحی GH انجام دهند. ترشح GH در طی خواب افزایش می‌یابد و تاثیر اندکی از زمان روز می‌پذیرد. پالس GH وابسته به خواب در

مردها بیشتر است. بسیاری از ترشحات GH مرتبط با SWS (مرحله N3) است اگرچه ترشح GH در غیاب SWS هم اتفاق می افتد. مقدار ترشح GH به طور نزدیکی با طول دوره N3 خواب ارتباط دارد. در سنین بالاتر، هم N3 خواب و هم آزاد شدن GH کاهش می یابد.

پرولاکتین

ترشح PRL به طور جدی به خواب وابسته است. سطوح آن کمی بعد از خواب بدون توجه به طول روز افزایش می یابد اگر چه این ترشح افزایش می یابد اگر شبها بلندتر باشند. در طی خواب شبانه، اوج سطوح PRL در وسطهای دوره خواب است. بیدار شدن مرتبط با قطع شدن خواب، آزاد شدن PRL شبانه را مهار می کند. بنابراین، ترشح PRL به طور اصلی وابسته به خواب است.

به علاوه، نقش بالقوه PRL در تنظیم حرکت سریع چشم (REM) یا SWS پیشنهاد شده است به این جهت که رابطه موقتی نزدیکی بین ترشح PRL زیاد و SWS وجود دارد. اگرچه، این ارتباط به اندازه ای که در مورد GH دیده می شود، قوی نیست و الگوی ترشح معمول PRL با سن کاهش نمی یابد در حالی که در مورد SWS این کاهش اتفاق می افتد.

هورمون های گنادوتروپین

ترشح هورمون های گنادوتروپین به ظاهر هم تحت تاثیر ریتم گردشی است و هم از خواب تاثیر می پذیرد. گنادوتروپین های آزاد کننده هورمون از هیپوتالاموس، ترشح هورمون لوتئینی (LH) و هورمون محرک فولیکول (FSH) را توسط هیپوفیز پیشین کنترل می کنند. در مردها، LH مسئول ترشح تستوسترون است در حالی که FSH اسپرم زایی را تحریک می کند. در زن ها، گنادوتروپین ها ترشح استروژن و پروژسترون را تنظیم می کنند و چرخه قاعدگی را تنظیم می کنند.

الگوهای 24 ساعته ترشح گنادوتروپین ها و سطوح استروئید در گنادها براساس جنسیت و مرحله زندگی تغییر می کند. افزایش ضربانی در سطوح LH و FSH در طی خواب در بچه ها رخ می دهد. هر چه بچه به بلوغ نزدیک تر می شود، تکثیر پالس های شبانه افزایش می یابد که خود یکی از نشانه های بلوغ است.

تولید تستوسترون به صورت روزانه تغییر می‌کند اما تولید آن به طور مستقیم وابسته به خواب است، زیرا سطوح تستوسترون به طور معمول در طی خواب افزایش می‌یابد. در مردهای بالغ جوان، یک ریتم قابل توجه روزانه در سطوح تستوسترون دیده می‌شود که سطوح حداقل آن در ساعات پایانی روز دیده می‌شود و افزایش قابل توجه روزانه مربوط به ساعات‌های اولیه صبح است. تقریباً سه ساعت از SWS مورد نیاز است بدون در نظر گرفتن اینکه این واقعه در طی روز اتفاق می‌افتد یا شب، برای رسیدن به اوج تولید تستوسترون این رخداد لازم است و سطوح آن در طی خواب هم ثابت باقی می‌ماند. بعد از بیدار شدن، غلظت تستوسترون پلاسما در مواجهه با بیداری روز کاهش می‌یابد. در تجربیات انقطاع خواب، افزایش روزانه در تستوسترون متوقف می‌شود به ویژه اگر هیچ خواب REM به دست نیامده باشد.

سیستم آلدوسترون - آنژیوتنسین - رنین

بعضی از ریتم‌های گردشی در سیستم آلدوسترون - آنژیوتنسین - رنین اتفاق می‌افتند که با جریان ادرار بیشتر و افزایش در خروج الکترولیت‌ها در طی روز همراه است. سطوح افزایش یافته از رنین و آلدوسترون در طی شب، خروج ادرار را کاهش می‌دهد. به علاوه، فعالیت رنین در پلاسما با حرکات آهسته چشم همراه می‌شود که به نام چرخه‌های NREM-REM شناخته می‌شوند: سطوح بالاتر در طی خواب NREM دیده می‌شود و سطوح پایین‌تر در طی خواب REM به دست می‌آیند. بنابراین، جریان ادرار کاهش یافته و افزایش اسمولاریته ادرار در طی خواب REM رخ می‌دهد. اگرچه، انقطاع خواب افزایش معمول در سطوح آلدوسترون را در طی خواب کاهش می‌دهد که منجر به خارج شدن بیشتر سدیم می‌شود.

لپتین و گرلین

خواب نقش مهمی در تعادل انرژی ایفا می‌کند. هم خواب و هم ریتم‌های گردش خون ترشح لپتین را کنترل می‌کنند. لپتین هورمونی است که به صورت اولیه از سلول‌های چربی ترشح می‌شوند که می‌تواند سیری را افزایش دهد و متابولیسم را تسریع کند. سطوح بالاتر در چاقی دیده می‌شود. در مقابل اینکه افراد چاق نسبت به لپتین مقاومت دارند. سطوح در تعادل کالری نوسان دارد و در شب افزایش می‌یابد. اوج سطح لپتین در شب (حدود ساعت 2.30 شب) و تنزل در سطح آن در ساعات اولیه بعد از ظهر (حدود ساعت 1) است. این افزایش روزانه در سطح لپتین به نظر می‌رسد که

گرسنگی را در طی خواب مهار می‌کند و ممکن است SWS را افزایش دهد. وقتی برای میزان مواد غذایی و فعالیت کنترل اعمال می‌شود، تغییری در خواب شب نسبت به خواب روز ایجاد می‌شود که منجر به اوج سطوح لپتین در شب و روز می‌شود.

گرلین در ابتدا از معده ترشح می‌شود و اشتها را تحریک می‌کند و افزایش وزن را آغاز می‌کند. آزاد شدن آن بیشتر توسط حالت خواب و بیداری کنترل می‌شود تا تاثیر گردش خون. سطوح گرلین به صورت معمولاً در نیمه اول شب افزایش می‌یابد و در نیمه دوم آن کاهش می‌یابد، حتی در حین روزه گرفتن. گرلین هم چنین ترشح GH را افزایش می‌دهد و ممکن است SWS را تحریک کند.

انسولین و گلوکز

رابطه پیچیده ای بین خواب، انسولین و کنترل گلوکز وجود دارد. مقاومت کمتر به گلوکز در طی خواب قابل ملاحظه است بدون در نظر گرفتن اینکه خواب در روز صورت گرفته است یا در طی شب. این رخداد می‌تواند به علت کاهش مصرف گلوکز در مغز باشد، کاهش استفاده از گلوکز در مغز و زبان و اثر ضد انسولین GH باشد. اگرچه متابولیسم کاهش یافته برای گلوکز در طی خواب NREM اتفاق می‌افتد، متابولیسم افزایش یافته گلوکز در طی خواب REM و هوشیاری کامل رخ می‌دهد.

افزایش حساسیت به انسولین در ظاهر در انتهای خواب اتفاق می‌افتد. کنترل گلوکز بهبود یافته در انتهای خواب اتفاق می‌افتد و دلیل آن به فاکتورهای مختلفی بستگی دارد از جمله افزایش متابولیسم در طی REM و زمان هوشیاری، فعالیت بدنی بیشتر، حذف گلوکز غیر وابسته به انسولین و فعالیت‌هایی که قبلاً توسط ترشح انسولین کنترل شده اند.

اثرات ناهنجاری‌های درون ریز بر خواب

بخش قبلی درباره ترشح نورمال هورمونی و تاثیر خواب بر تعادل هورمونی بحث کرده است. این بخش ناهنجاری‌های هورمونی و تاثیر آنها را بر خواب به بحث می‌گذارد.

آکرومگالی و ایست تنفسی در حین خواب

آکرومگالی از تولید GH بیشتر ناشی می‌شود. علاوه بر یافته‌های فیزیکی قابل توجه مثل اعداد رو به رشد و ویژگی‌های قابل توجه، تعدادی از ناهنجاری‌های مورفولوژی هم می‌توانند به ایست تنفسی در خواب منجر شوند. این ویژگی‌ها شامل تغییراتی مثل تغییرات در بافت‌های نرم مغز، طولیل شدن و ضخیم شدن صفحات نرم، متورم شدن و ضخیم شدن دیواره‌های نای و ضخیم شدن نوارهای دهانی صحیح و غلط که می‌تواند منجر به باریک شدن راه‌های هوایی ریه و افزایش تمایل به مسدود شدن راه‌های تنفسی شود. تغییرات استخوانی هم چنین می‌تواند مرتبط با خطرات افزایش یافته‌ای از ایست تنفسی در خواب باشد (OSA). رشد بیشتر استخوان‌های صورت منجر به جابه جایی زبان پشتی می‌شود و فضای هوایی ریه‌ها را کمتر می‌کند. به علاوه، جایگاه پایین‌تر برای استخوان لامی حنجره ممکن است مرتبط با ناپایداری بیشتر راه‌های هوایی بالاتر باشد.

رابطه بین ناهنجاری‌های تنفسی در خواب و تولید مازاد GH به اواخر دهه 1800 بر می‌گردد زمانی که Roxburgh و Collis، آکرومگالی، خروپف کردن و خوابیدن زیاد در طول روز را به هم پیوند دادند. مطالعات اخیر نشان داده‌است که شیوع بالای اختلالات تنفسی در بیماران با آکرومگالی دیده می‌شود. یک مطالعه استرالیایی نشان داده‌است که شیوع بالای ایست تنفسی در حین خواب در بیماران آکرومگالی دیده می‌شود، به طوری که 60٪ از بیماران مبتلا به آکرومگالی دارای عارضه ایست تنفسی در خواب هستند. همین گروه تحقیقاتی نشان دادند که 33٪ از بیماران آکرومگالی احتمال ایست تنفسی در حین خواب را دارند زیرا پاسخ‌های تنفسی افزایش را در طی کوهنوردی نشان می‌دهند.

شیوع ایست تنفسی در حین خواب در آن‌هایی که تاکنون برای آکرومگالی درمان شده اند هم مورد بررسی قرار گرفته‌است. اگرچه این درصد پایین‌تر از بیمارانی است که برای بیماری آکرومگالی درمان نشده اند ولی شیوع آن هم چنان به میزان 20٪ بالا می‌ماند. درمان‌های جراحی آکرومگالی ممکن است ناهنجاری‌های تنفسی را در حین خواب کاهش دهند. بهبود در سندرم موانع ایست تنفسی در حین خواب (OSAS) بعد از حذف فیزیکی موانع به تنهایی یا بعد از حذف فیزیکی و پرتودرمانی صورت گرفته‌است. اگرچه، جایگزین کردن ریه‌ها تاکنون برای بهبود OSA در این بیماران دیده نشده‌است. درمان با داروی اکتروئید نشان داده‌است که می‌تواند ناهنجاری‌های تنفسی در حین خواب را

در بیماران آکرومگالی بهبود بخشد. بعد از 6 ماه درمان با اکتروئید، بیشتر از 50٪ کاهش در رخدادهای تنفسی گزارش شده‌است. اگرچه، سایر مطالعات بیان کرده اند که درمان آکرومگالی منجر به حل مشکل ناهنجاری‌های تنفسی در خواب نمی‌شود. به علاوه، ایست تنفسی در حین خواب به صورت کلی می‌تواند علیرغم برش داخل جمجمه همراه یا بدون پرتو درمانی ادامه پیدا کند.

هورمون تیروئید و ناهنجاری‌های خواب

هم کم کاری و هم پرکاری تیروئید می‌تواند سبب ایجاد یا تشدید ناهنجاری‌هایی مثل OSAS، بی خوابی و پرخوابی شوند.

نشانه‌های کم کاری تیروئید با نشانه‌های مربوط به OSA هم پوشانی دارد و ممکن است افتراق آن‌ها از هم دشوار باشد. بیشتر از 50٪ بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید، درجاتی از ناهنجاری‌های تنفسی را در طی خواب نشان می‌دهند درحالی که در گروه کنترل از نظر سلامت تیروئید این مقدار 29٪ بوده‌است. کم کاری تیروئید می‌تواند به صورت بالقوه سبب ایجاد یا تشدید OSAS به دلایل متعدد شود که از این دلایل می‌توان به افزایش وزن بیش از حد، کاهش در ظرفیت هوادهی، میوپاتی تیروئیدی و تجمع موکوپلی ساکاریدها به طور غیر طبیعی در بافت‌های هوایی بالایی اشاره کرد. به علاوه، حضور گواتر بدون در نظر گرفتن کم کاری یا پرکاری تیروئید می‌تواند بسته به موقعیت به عنوان یکی از دلایل OSAS گزارش شود که به جهت ساختار مکانیکی لایه‌های بالایی این اتفاق رخ می‌دهد.

شواهد متغیر و پیچیده هستند درباره اینکه آیا اضافه کردن هورمون تیروئید می‌تواند ناهنجاری‌های تنفسی را در حین خواب بهبود بخشد. در بعضی از مطالعات، جایگزینی هورمون تیروئید به عنوان یک عامل برای بهبود اختلالات تنفسی در حین خواب در بیماران OSA نشان داده شده‌است. در بیماران با ایست تنفسی در حین خواب و کم کاری تیروئید، تیمار ایست تنفسی در حین خواب توصیه می‌شود تا زمانی که جایگزینی تیروئید اتفاق بیفتد و این موضوع به جهت گزارش‌هایی است که از بیماران با مشکل تنفسی در خواب به دست آمده‌است که قبل از درمان این عارضه را داشته اند. این عارضه با آغاز درمان برای فشار مثبت به راه‌های هوایی به صورت پیوسته درمان می‌شوند. شکست یا فقدان انرژی از ویژگی‌های بارز کم کاری تیروئید است. به علاوه، نشانه‌های خواب آلودگی هم نسبتاً رایج است.

گرایش به خواب حتی در بیماران با کم کاری تیروئید در حد کلینیکی هم دیده می‌شود. درمان برای جایگزینی تیروئید با موفقیت برای مدیریت خواب آلودگی در بیماران مبتلا به پر خوابی استفاده شده است که برای درمان‌های کم کاری تیروئیدی کلینیکی درمان شده اند. چنین بیمارانی باید برای نشانه‌های مربوط به پر خوابی هم درمان شوند که ناشی از ناهنجاری‌های تیروئیدی است.

هم کم کاری تیروئید و هم مصرف بیش از حد داروهای تیروئیدی می‌تواند با نارضایتی‌های مربوط به بی خوابی همراه باشد. پر کاری تیروئید معمولاً با دشواری در خوابیدن همراه است تا اینکه همراه با بی خوابی باشد. تیروئید بیش از حد ممکن است با بی قراری ناشی از سندرم پای بی قرار همراه باشد که می‌تواند نارضایتی ناشی از بی خوابی را افزایش دهد.

ناهنجاری‌های محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - فوق کلیه - کورتیزول و خواب

ناکارآمدی فوق کلیه که در ابتدا منجر به ترشح ناکافی کورتیزول می‌شود، منجر به اختلالات شدید، بی خوابی و کیفیت پایین خواب می‌شود. این نشانه‌ها ممکن است در بیمارانی که تحت درمان هستند هم ادامه پیدا کند. ناهنجاری‌های خواب و بیداری هم چنین می‌تواند مربوط به سطوح افزایش یافته از کورتیزول باشد. بنابراین، ارتباطی بین سطوح کورتیزول و بی خوابی مزمن وجود دارد: سطوح بیداری شب به میزان بالاتری در بیماران با بی خوابی گزارش شده است. این رابطه ممکن است دو طرفه باشد اما پیشنهاد می‌شود که سطوح کورتیزول بالا رفته ممکن است مرتبط با بی خوابی مزمن باشد.

اطلاعات اندکی در رابطه با پیوند احتمالی بین سندرم کوشینگ و خطر بالاتر OSAS وجود دارد. یک مطالعه نشان داده است که 18٪ از 22 موضوع نشان داده شده در معیار توزیع تنفسی (RDI) بیشتر یا برابر با 17.5 است. به علاوه، ارتباطی بین درمان کورتیزولی خارجی و ایست تنفسی در حین خواب وجود دارد. به علاوه، چالش‌های شناخته شده در درمان کورتیزولی شامل موضوعاتی مرتبط با بی خوابی هستند که در کنار سایر موضوعات مربوط به روان درمانی قرار می‌گیرند.

هورمون‌های جنسی و توسعه خواب

تستوسترون.

بیماران با سطوح اندک تستوسترون معمولاً از فقدان انرژی به میزان کافی رنج می‌برند. هم‌چنین کاهش در کیفیت خواب در سنین میان‌سالی دیده می‌شود که با افزایش سن در مردان این موضوع افزایش می‌یابد. این کاهش ممکن است مربوط به بخش ناشی از کاهش تستوسترون در میان‌سالی در مردان باشد. تستوسترون کاهش یافته ممکن است منجر به افزایش وزن شود و ممکن است کیفیت خواب پایین‌تری را در ارتباط با چاقی ایجاد کند. از دست دادن وزن ممکن است سطوح تستوسترون را در پلاسمای مردان دارای چاقی افزایش دهد.

اگرچه براساس شواهد بسیار به دست آمده، تستوسترون خارجی به عنوان یک فاکتور حذف‌کننده در OSA معرفی شده است. راهنمایی‌های اخیر پیشنهاد کرده‌اند که این مقادیر در OSA درمان نشده وجود دارد. در یک مطالعه بر روی مردان دارای اضافه وزن با OSA شدید و سطوح تستوسترون پلاسمایی پایین، اضافه تستوسترون، بدون در نظر گرفتن مقادیر پایه منجر به پایین آمدن معیار غیر اشباع شدن اکسیژن می‌شود و فقر اکسیژن شبانه را در 7 هفته ایجاد می‌کنند اما در 18 هفته این اتفاق نمی‌افتد. افزایش تستوسترون ممکن است به روش‌های دیگر هم بر خواب تاثیر بگذارد. در یک مطالعه بر روی مردان جوان درگیر تمرینات ورزشی و مصرف استروئیدهای آنابولیکی، کاهشی در کارآمدی خواب دیده می‌شود و ساختار خواب در آن‌ها تغییر می‌کند.

استروژن و پروژسترون

موضوعات مختلفی می‌تواند به صورت بالقوه بر خواب در زنان یائسه تاثیر بگذارد مثل تغییر در خلق و خو، گرگرفتگی، بی‌خوابی و شیوع افزایش یافته از ناپایداری در راه‌های هوایی. مطالعه مربوط به الگوی خواب توسط Wisconsin نشان داد که زنان یائسه به طور متناوب بیشتر از ناپایداری تنفسی تاثیر می‌پذیرند. زنان یائسه بیشتر به نظر می‌رسد که دچار OSAS هستند، حتی زمانی که شاخص توده بدنی آن‌ها (BMI) و سن آن‌ها هم مناسب است. درمان‌های هورمونی معمولاً استفاده می‌شود تا بی‌خوابی‌های مربوط به گرگرفتگی را در زنان، قبل از یائسگی و بعد از آن درمان کند. شواهد پیشنهاد می‌کنند که استفاده از هورمون‌ها می‌تواند کیفیت خواب را در زنان بهبود بخشد. در یک مطالعه، زنانی که از درمان هورمونی استفاده نکرده بودند، گزارش شد که دشواری‌هایی در خوابیدن نسبت به افراد دریافت‌کننده

درمان‌های هورمونی دارند. مطالعه سلامت خواب نشان داده‌است که شیوع RDI در زنان بدون و در حال دریافت درمان‌های هورمونی بیشتر یا برابر با 15 است و نشان داده شده‌است که نرخ RDI در مصرف کننده هورمون، به میزان 50% کاهش داشته‌است. به طور کلی، این داده‌ها نشان می‌دهد که هورمون درمانی می‌تواند یک راه مفید باشد اگرچه نمی‌تواند جایگزینی برای درمان‌هایی مثل CPAP باشند که برای درمان OSAS در زنان یائسه استفاده می‌شوند.

اثرات ملاتونین بر خواب

ملاتونین نقش مهمی در تنظیم خواب انسان ایفا می‌کند. علاوه بر اثر تسهیل کننده خواب به طور مستقیم، ممکن است خواب را از طریق تاثیر مزمن بر وارد کردن سیستم گردش خون به چرخه مطلوب خواب و بیداری بهبود بخشد. ملاتونین خارجی تاخیر در خواب را کاهش می‌دهد و آزاد شدن اضافه آن و فرمولاسیون آن به شکل درون پوستی می‌تواند زمان کلی خواب را افزایش دهد و خواب را حفظ کند. ملاتونین خارجی در دوزهای 0.3-5 mg نشان داده شده‌است که کارآمدی خواب را در افراد سالم در طی روز بهبود می‌بخشد زمانی که تولید ملاتونین داخل بدن وجود ندارد. این نتایج با این فرضیه مطابقت دارند که هم ملاتونین داخلی و هم ملاتونین خارجی می‌تواند خواب را با قرار گرفتن در مقابل چرخه بیداری از ساعت بیولوژیکی بدن بهبود بخشد. جذب دوزهای پایین یا دوزهای بالای ملاتونین اثر مشابهی بر کارآمدی خواب دارد. اشاره شده‌است که غلظت ملاتونین خارجی هیچ تاثیر بیشتری نسبت به ملاتونین داخلی بر سطوح خواب ندارد. این یافته‌ها هم چنین نشان می‌دهد که جذب ملاتونین در روز می‌تواند برای افراد مفید باشد مثل تغییر شیفت کاری چرخشی در افراد که نیازاست در طول روز قادر به خوابیدن باشند.

اثر ناهنجاری‌های خواب بر تنظیم هورمونی

انقطاع خواب

انقطاع خواب یک موضوع رایج در کشورهای صنعتی است. خواب ناکافی ممکن است در نتیجه محدودیت خواب به صورت داوطلبانه، بی خوابی یا شیفت‌های کاری اتفاق بیفتد. خواب کاهش یافته مرتبط با خطر افزایش یافته برای اضافه وزن، دیابت و فشار خون بالاست.

هورمون‌های آدرنوکورتیکوتروپیک و کورتیزول

مطالعات نشان داده اند که انقطاع خواب به صورت کامل یا جزئی منجر به بالا رفتن سطوح کورتیزول در بعد از ظهر می‌شود. متعاقباً، انقطاع خواب می‌تواند منجر به کاهش قابل توجهی در ترشح کورتیزول در روز بعد شود. این کاهش در ترشح کورتیزول به نظر می‌رسد که مرتبط با افزایش در SWS در طی بازیافت شبانه‌است که می‌تواند اثر مهاری بر محور HPA داشته باشد. به نظر می‌رسد که اثر خواب محدود شده بر محور HPA وابسته به طول روزاست. به علاوه، تکثیر ریتم گردشی نرمال در سطوح کورتیزول می‌تواند با خواب ناکافی کاهش پیدا کند.

متابولیسم گلوکز و انسولین

برهم کنش بین خواب، عملکرد گردش خون و متابولیسم گلوکز هم مورد ارزیابی قرار گرفته‌است. هم خواب ناکافی و هم انقطاع خواب می‌تواند مرتبط با متابولیسم ناکافی گلوکز باشد. نشان داده شده‌است که محدودیت خواب بر مقاومت گلوکز یا حساسیت به انسولین تاثیر می‌گذارد. حساسیت کاهش یافته به انسولین مرتبط با فقدان خواب‌است که با افزایش در آزاد شدن انسولین درمان نمی‌شود. مطالعات بعدی در افراد سالم که دارای محدودیت خواب هستند و ارزیابی سطح متابولیسم گلوکز در آن‌ها، یک کاهش در حدود 20٪ را در حساسیت به انسولین تایید کرده‌است که منجر به کاهش مقاومت به گلوکز و در نتیجه افزایش خطر دیابت می‌شود. به علاوه، ارتباط دوره‌های خواب کوتاه که معمولاً کمتر از 6 ساعت در هر شب‌است، با افزایش خطر دیابت نشان داده شده‌است که می‌تواند مطالعات اپیدمیولوژی چند گانه ای را نیاز داشته باشد.

لپتین، گرلین و تنظیم اشتها

طول خواب نقش مهمی در تنظیم سطح لپتین و گرلین در انسان بازی می‌کند. فقدان خواب ممکن‌است بر میزان انرژی تاثیر بگذارد و این تاثیر به جهت تاثیر آن بر سطوح لپتین و گرلین‌است. مقدار اضافی از لپتین و گرلین می‌تواند اثرات متضادی بر اشتها داشته باشند: لپتین میزان سیری را زیاد می‌کند در حالی که گرلین جذب غذا را افزایش می‌دهد و میزان متابولیسم چربی را کاهش می‌دهد. مطالعات مختلف نشان داده اند که انقطاع جزئی در خواب مرتبط با کاهش قابل ملاحظه ای در سطح لپتین و متعاقباً افزایش قابل ملاحظه سطح گرلین‌است. اگرچه افزایش در سطح گرلین بعد از محدودیت‌های اندک خواب افزایش شبانه در سطح گرلین به شدن در طی دوران انقطاع خواب مزمن کاهش می‌یابد.

سطوح لپتین با محدودیت خواب کاهش پیدا می‌کند اگرچه به اوج رسیدن شبانه در لپتین ادامه پیدا می‌کند. در مطالعه ای بر روی انقطاع خواب در مردان بالغ سالم، که به شدت رژیم غذایی و فعالیت را کنترل می‌کنند، کاهش در سطوح لپتین مشاهده شده‌است. این کاهش در سطح لپتین مرتبط با افزایش در فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک‌است که پیشنهاد می‌شود که افزایش خود به خودی فعالیت آن موجب کاهش در ترشح لپتین می‌شود. ارتباط بین طول خواب و سطوح لپتین و گرلین در مطالعه مرکز تحقیقاتی Wisconsin انجام گرفته‌است. زمان خواب محدود به طور کلی با سطوح کاهش یافته از لپتین و میزان بالاتر گرلین مرتبط‌است. این یافته‌ها از این موضوع حمایت می‌کنند که انقطاع خواب ممکن‌است به صورت دقیقی نیازهای کالری مجزایی داشته باشد و بنابراین منجر به افزایش جذب مواد غذایی شود که به علت دریافت ناکافی انرژی در بدن این اتفاق رخ می‌دهد.

به نظر می‌رسد که گرسنگی زیاد و جذب مواد غذایی، مکانیسم‌های بالقوه ای هستند که به کمک آن‌ها، انقطاع خواب می‌تواند با افزایش وزن و چاقی ارتباط پیدا کند. در مطالعه ای با موضوع سلامتی مردان جوان، محدود کردن فرصت خواب تنها به میزان 4 ساعت در مقابل 10 ساعت، منجر به افزایش گرلین در طول روز و کاهش لپتین در طی روز می‌شود. این تغییرات مرتبط با افزایش گرسنگی و افزایش اشتها هستند. در یک آزمون دیگر، وقتی موضوعات مربوط به خواب زیر 5 ساعت به عنوان میزان ناکافی خواب در نظر گرفته شد، افزایشی در میزان جذب مواد غذایی و انرژی روزانه کلی دیده شد. افزایش جذب مواد غذایی در طی الگوی خواب ناکافی می‌تواند مقدار انرژی مورد نیاز را افزایش دهد و منجر به اضافه وزن شود.

بی خوابی

هورمون‌های آدرنوکورتیکوتروپیک و کورتیزول

محققان اثر بی خوابی مزمن را بر محور HPA و نتایج مربوط به آن را مطالعه کردند. در بی خوابی، سطوح بالاتر کورتیزول در روز مشاهده شده‌است. در بی خوابی مزمن، افزایش کلی و جدی در ترشح ACTH و کورتیزول وجود دارد هر چند که الگوهای گردش خون معمولی وجود داشته باشد. ممکن‌است که فعال شدن مزمن محور HPA در بیماران با بی خوابی، خطر بالایی را برای مرگ و میر آن‌ها ایجاد کند. درمان برای بیماران مبتلا به بی خوابی، ممکن‌است

شامل محدودیت خواب همراه با درمان‌های تشخیصی رفتاری باشد. سطوح پایین‌تر کورتیزول ممکن است در طی درمان ایجاد شود که مکانیسم پیشنهاد شده درباره بی‌خوابی را تایید می‌کند. این داده‌ها از منافع مربوط به حمایت خواب در ارتباط با کاهش در بی‌خوابی شدید حمایت می‌کند.

انسولین و متابولیسم گلوکز

مطالعات بر روی داوطلبان سالم نشان داده‌است که خواب منقطع منجر به متابولیسم غیر معمول گلوکز می‌شود به ویژه زمانی که مرتبط با مهار SWC است. به علاوه، مطالعات مبتنی بر جمعیت با کیفیت پایین خواب برای دیابت شدید مرتبط بوده‌اند. در یک مطالعه، خطر دیابت نوع 2 تقریباً 3 برابر بیشتر از موضوع بی‌خوابی است که با دوره خواب کمتر از 5 ساعت در مقابل دوره‌های خواب طولانی‌تر تعریف می‌شود.

ایست تنفسی در حین خواب

ناهنجاری‌های تنفسی در حین خواب ممکن است اثرات شدیدی بر محور هورمونی درون ریز داشته باشد به ویژه زمانی که در ارتباط با متابولیسم گلوکز و مقاومت به انسولین است.

متابولیسم گلوکز و انسولین

پیوند بین OSA و متابولیسم ناقص گلوکز به علت مقاومت به انسولین ظاهراً مستقل از چاقی اتفاق می‌افتد. بیماران OSA نشان داده‌است که سرم‌های غذایی دارای گلوکز بالا و شاخص مقاومت به انسولین، مستقل از چربی سازی است. شدت OSA هم چنین مرتبط با مقاومت افزایش یافته به انسولین است. به طور مشابه، شاخص ایست افزایش یافته با مقاومت شدیدتر به گلوکز و هم چنین مقاومت به انسولین بستگی دارد که مستقل از چاقی است. نشان داده شده‌است که مکانیسم اولیه مرتبط با OSA با متابولیسم ناقص گلوکز و دیابت ممکن است نتیجه ای از خواب ناپیوسته و SWC آسیب دیده باشد. خواب نامنظم مرتبط با افزایش در فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک است که می‌تواند منجر به تغییراتی در متابولیسم گلوکز شود. احتمال دارد که از طریق مکانیسم‌هایی مثل افزایش فعالیت سمپاتیک، ناهنجاری اندوتلیال و نقص در اتساع عروق حاشیه ای، مقاومت انسولین می‌تواند مرتبط با این سندرم متابولیک شود.

سندرم متابولیک

سندرم متابولیک یک مجموعه ای از ناهنجاری‌های متابولیکی است که با 3 تا از 5 ویژگی زیر شناخته می‌شود: چاقی موضعی، افزایش سطح تری گلیسیرید در سرم، سطوح پایین لیپوپروتئین دارای غلظت بالا (HDL)، افزایش فشار خون و افزایش سطح گلوکز در پلاسما. بیماران با OSA ظاهراً در خطر بالاتری برای ویژگی‌های مربوط به سندرم متابولیک هستند به ویژه فشار خون بالا، مقاومت به انسولین و دیابت نوع 2. OSA به صورت مستقل مرتبط با شیوع بیشتر سندرم متابولیک است.

حتی بعد از کنار گذاشتن چاقی، OSA می‌تواند مرتبط با افزایش فشار خون سیستولی و دیاستولی، انسولین ناشتای بالاتر و غلظت تری گلیسیرید بالاتر و افزایش نسبت کلسترول به HDL باشد. بنابراین، مشخص شده است که سندرم متابولیک بیشتر در بیماران با OSA دیده می‌شود. هم چنین به نظر می‌رسد که OSA و سندرم متابولیک مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک مشابهی دارند. بیماران دارای ایست تنفسی در هنگام خواب معمولاً وزن بالا، عملکرد سمپاتیک بالاتر، ناهنجاری اندوتلیال، عفونت سیستمیک، مقاومت به انسولین، لخته شدن خون بالاتر و سطوح بالاتر لپتین در پلاسما دارند که همه فاکتورهای ثانویه مرتبط با سندرم متابولیک هستند.

ناهنجاری‌های ریتم گردش خون

عدم تنظیم گردش خون زمانی اتفاق می‌افتد که ساعت گردش خون درونی به درستی با عوامل بیرونی هماهنگ نشود مثل زمان تاریک روشنی، خواب و بیداری و چرخه غذا خوردن و غذا نخوردن. این شرایط می‌تواند به صورت دقیق با تغییرات در شرایط زندگی یا در شرایط شیفت کاری، فاز خواب با تاخیر، یا ناهنجاری‌های پیشرفته مربوط به فاز خواب اتفاق بیفتد. نزدیک به 20٪ از افراد شاغل در کشورهای صنعتی دارای کارهای شیفتی هستند. تاثیر شیفت کاری می‌تواند به صورت قابل توجهی باشد. شیفت‌های شب کاری یکی از مهم‌ترین مثال‌ها برای ناهمگونی شرایط بیولوژیکی است زیرا کارگران در طی شب بیولوژیکی بدنشان بیدار و فعال هستند و چیزی می‌خورند و در طی روز بیولوژیکی چیزی نمی‌خورند و تلاش می‌کنند که بخوابند. مطالعات مختلفی اثرات ناهمگونی بیولوژیکی را بر خواب و هورمون‌های مربوط به آن نشان داده اند.

هورمون‌های آدرنوکورتیکوتروپیک، کورتیزول و هورمون‌های محرک تیروئید

اثر سندرم فاز تاخیری خواب (DSPS) بر آزاد شدن کورتیزول و TSH بررسی شده است. یک مطالعه نشان داده است که ریتم هورمونی در بیماران با DSPS به تاخیر افتاده است اگرچه تفاوت زیادی در ترشح TSH و کورتیزول در طول 24 ساعت در مقایسه با کنترل وجود ندارد. براساس این نتایج، به نظر می‌رسد که تاخیر هورمونی در DSPS بیشتر مرتبط با فاز تاخیری در ساعت بیولوژیک است تا مرتبط با ناهنجاری هورمونی باشد.

سطوح بالای غیر عادی کورتیزول هم چنین در انتهای بیداری و آغاز خواب مشاهده شده است. بنابراین، گزارش شده است که ترشح بالای کورتیزول در ناهماهنگی ساعت بیولوژیکی دیده می‌شود که می‌تواند مرتبط با مقاومت به انسولین و قند بالا باشد.

انسولین، متابولیسم گلوکز و تنظیم اشتها

محققان اثرات مختلف فاز پیشرفته و فاز تاخیری را در مقایسه با چرخه 24 ساعته روزانه بر خواب، نیاز به انرژی، اکسیداسیون سوبسترا، اشتها و هورمون‌های مرتبط با تعادل انرژی را بررسی کرده اند. آن‌ها متوجه شدند که اثر اولیه تغییر شیفت، فاز پیشرفته یا فاز تاخیری، با توزیع در متابولیسم گلوکز-انسولین ترکیب شده است. غلظت گلوکز بدون تغییر در غلظت انسولین بالاتر است.

ناماهنگی مزمن در ساعت بیولوژیکی و سطوح انسولین با کاهش قابل توجهی در سطوح لپتین همراه است. به طور مشابه، سطوح پایین لپتین مرتبط با تحریک اشتها است. افزایش در اشتهای همراه با کاهش انرژی در دسترس می‌تواند به عنوان خطری برای افزایش وزن باشد که در تغییرات شیفت کار مورد توجه قرار گرفته است.

شواهد اپیدمیولوژیک قابل توجهی وجود دارد که تغییرات کاری را در ارتباط با خطر افزایش یافته برای چاقی، دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی نشان می‌دهد. شیفت‌های کاری دچار انقطاع مزمن خواب و ناهماهنگی در ریتم بیولوژیکی همراه است که به نظر می‌رسد می‌تواند خطر بیشتری را برای دیابت نوع 2 ایجاد کند. مطالعات بیشتر این ارتباط را نشان داده است. به عنوان مثال، در مطالعات بر روی سلامتی پرستاران، محققان متوجه شدند که افرادی که در شیفت‌های چرخشی شب کار می‌کنند، خطر بیشتری برای دیابت دارند حتی بعد از اینکه برای فاکتورهای اولیه خطر

دیابت مثل BMI بررسی می‌شوند. زمانی که دوره‌های طولانی‌تری از شیفت‌های کاری به وجود بیاید در مقایسه با زمانی که هیچ شیفت کاری وجود ندارد، خطر می‌تواند بالاتر برود.

شواهد پیشنهاد می‌کنند مقاومت افزایش یافته به انسولین ممکن است اثرات شدیدی بر ناهماهنگی ریتم بیولوژیکی بر متابولیسم گلوکز داشته باشد و این موضوع مستقل از فقدان خواب است. اگرچه، مطالعات بیشتر و دقیق‌تری مورد نیاز است تا نقش ناهماهنگی‌های ریتم بیولوژیکی را در توسعه و تشدید دیابت نوع 2 ارزیابی کند.

ملاتونین، گنادوتروپین و اثرات انکوزنی

ریتم‌های ملاتونین هم چنین در بیماران با DSPS به تاخیر افتاده است اگرچه غلظت کلی ملاتونین در 24 ساعت مشابه با کنترل است. کارگرهای شیفتی ممکن است دچار تغییراتی در ترشح ملاتونین در طی شب باشند و پروفایل هورمون‌های جنسی آن‌ها به شکلی است که ممکن است خطرات سرطان‌های وابسته به هورمون‌ها را افزایش دهد. مطالعات مختلف انجام شده اند تا اثر تخریب ساعت بیولوژیکی را بر تخریب تولید هورمون و تولید شبانه ملاتونین به عنوان یک دلیل احتمالی برای سرطان سینه انجام شده است. مشخص شده است که ملاتونین می‌تواند بر تنظیم اثرات گنادها تاثیر بگذارد زیرا غلظت پایین آن، همان طور که در ناهماهنگی ریتم بیولوژیکی دیده می‌شود، منجر به افزایش آزاد شدن هورمون‌های جنسی می‌شود و منجر به تولید تستوسترون یا استروژن می‌شود.

ملاتونین هم چنین می‌تواند اثرات مهاری بر تومورها داشته باشد. به عنوان مثال، در مدل‌های جوندگان، برداشتن پینه آل می‌تواند منجر به افزایش رشد تومور شود در حالی که مصرف ملاتونین خارجی می‌تواند فعالیت ضد سرطانی داشته باشد. در کل، اثرات ضد توموری ملاتونین می‌تواند به جهت اثر مستقیم آن بر تکثیر وابسته به هورمون از طریق بر هم کنش با گیرنده‌های هسته ای، اثر بر کنترل چرخه سلولی و افزایش احتمالی در بیان ژن مهار کننده تومور P53 باشد.

ناهنجاری پر خوابی

داده‌های محدودی در ارتباط با ناهنجاری پر خوابی و ناهنجاری‌های مربوط به هورمون‌های درون ریز وجود دارد. اگرچه، بیماران مبتلا به حمله خواب معمولاً دارای اضافه وزن هستند و گزارش شده است که در معرض خطر دیابت هم بوده اند. هنوز، تردیدهایی در مطالعات مربوط به نتایج هورمون‌های درون ریز بر حمله خواب وجود دارد. در یک مطالعه

کنترل شده موردی، محققان متابولیسم گلوکز را با استفاده از تست مقاومت گلوکز دهانی و عملکرد دینامیک محور HPA را با تست مهار دگزامتازون در بیماران دارای حمله خواب بررسی کرده اند. مطالعات نشان داده است که جدا از چاقی، حمله خواب مرتبط با متابولیسم ناقص گلوکز است. به علاوه، هیچ تغییری در عملکرد HPA وجود ندارد اگرچه پاسخ های بازخورد منفی به دگزامتازون به طور اندکی در بیماران دارای حمله خواب افزایش می یابد. به طور مشابه، سایر مطالعات با استفاده از کنترل BMI هیچ خطر افزایش یافته ای برای دیابت نوع 2 یا متابولیسم ناقص گلوکز را نشان نداده اند که در بیماران دارای حمله خواب مستقل از BMI باشد.

خواب و ناهنجاری های درون ریز در بیماران دارای بیماری های جدی

انقطاع خواب و محرومیت از خواب در بیماران دارای بیماری های جدی رایج است و ممکن است به دلیل ناهنجاری های هورمونی مختلف باشد. بیمارانی که فقر خواب را تجربه می کنند با تخریب مداوم و فقدان ریتم بیولوژیک شناخته می شوند که دلیل آن فاکتورهایی مثل صداهای محیطی، نور، فعالیت های درمانی بیمار مثل چک کردن نشانه های حیاتی، مصرف دارو و تست های تشخیصی، ناهمگونی در اتساع عروق و درد یا ناراحتی است. اگرچه تعداد کلی ساعات خواب در 24 ساعت ممکن است نرمال باشد (7-9 ساعت)، تقریباً 50٪ از ساعات خواب در زمان روشنایی در طول روز اتفاق می افتد. در بیماران در واحد درمان شدید (ICU) درصد افزایش یافته ای از ضعف در مرحله N1 خواب (-40 تا 560٪) با مقدار کاهش یافته ای از N2 (20-40٪)، N3 (10٪) و خواب REM (10٪) دیده می شود. بنابراین، کاهش قابل ملاحظه ای در زمان کلی سپری شده در مرحله N3 و خواب REM دیده می شود.

نشان داده شده است که فقدان ترشح نرمال ملاتونین در گردش خون در بیماری های حیاتی، به ویژه در عفونت های سپسیس به نظر می رسد که مستقل از مواجهه با نور اتفاق می افتد. در یک مطالعه بر روی بیماران با سپسیس، محققان متوجه شدند که علیرغم مواجهه با نور معمول در ICU، فقدان ترشح دوره ای از ملاتونین در متابولیت ادراری 6-سولفوکسی ملاتونین دیده می شود. به علاوه، این آزاد شدن شبانه ملاتونین در ظاهر به مدت هفته ها بعد از بهبودی از سپسیس ادامه پیدا می کند که ممکن است ممکن است به علت ادامه پیدا کردن اختلال خواب در نتیجه مرخص شدن از ICU باشد.

انقطاع در خواب، به ویژه محدودیت در SWS که در بیماران دارای بیماری جدی دیده می‌شود، به طور منفی بر متابولیسم گلوکز اثر می‌گذارد و منجر به ترشح بی وقفه انسولین با حساسیت کاهش یافته نسبت به انسولین می‌شود. انقطاع خواب مرتبط با ICU می‌تواند منجر به ناهنجاری‌هایی در بیماری‌های حیاتی شود. اهمیت زیادی نسبت به این موضوع در بیماران دارای بیماری اساسی وجود دارد که نشانه‌هایی از قند بالا و نتایج شدید مربوط به کنترل ناکافی گلوکز را نشان می‌دهند.

مصرف کورتیکواستروئید خارجی ممکن است فقر خواب انقطاع خواب را که در بیماران مبتلا به بیماری‌های جدی وجود دارد، کاهش دهد. به طور مشابه، سطوح کورتیزول و کوتکول آمین که به عنوان معیارهایی برای کمبود انرژی هستند، مثل مصرف اکسیژن و تولید دی اکسید کربن می‌توانند در انقطاع خواب افزایش پیدا کنند. انقطاع خواب ادامه دار که در بیماران دارای بیماری‌های جدی اتفاق می‌افتد، به ویژه در افراد مبتلا به سپسیس این پاسخ‌استرس را تشدید می‌کند.

به علاوه، در فاز مزمن از بیماری‌های حیاتی، سطوح افزایش یافته از GH و PRL در مراحل اولیه نشان داده شده اند. این افزایش به نظر می‌رسد که در ارتباط با خواب اتفاق می‌افتد و ناشی از افزایش فعالیت غده هیپوفیز است. اگرچه، با بیماری‌های حاد طولانی، ترشح معمول GH و PRL نادیده گرفته می‌شود که ممکن است نتیجه ای از اثر مهارى بالقوه کمبود خواب در آزاد شدن GH و PRL باشد. این کاهش در سطوح GH و PRL ممکن است نقشی را در هدر رفتن ماهیچه‌ها و ایمنی ناکارآمد داشته باشد.

خلاصه

این مقاله برهم کنش بین خواب و عملکرد درون ریز را به بحث می‌گذارد. نویسندگان اهمیت کیفیت خواب و کمیت آن را بر حفظ تعادل هورمونی نشان داده اند. تخریب این تعادل می‌تواند نتایج قابل ملاحظه ای بر سلامتی داشته باشد. ناهنجاری‌ها در سیستم درون ریز، مثل افزایش در ترشح GH یا تولید هورمون تیروئید می‌تواند منجر به تخریب قابل توجهی در خواب شود مثل ایست تنفسی در خواب و بی خوابی. درمان این ناهنجاری‌های هورمونی می‌تواند خواب را بهبود بخشد. به طور مشابه، کیفیت پایین یا خواب ناکافی می‌تواند تاثیر مهمی در تعادل هورمونی داشته باشد. نتایج

قابل قبولی وجود دارد که اثر خواب کم را بر متابولیسم انسولین و گلوکز و بنابراین تنظیم اشتها تایید می‌کند. شواهد در حال توسعه‌ای وجود دارد که نتایج دقیق کمبود خواب، بی‌خوابی و ناهنجاری در ریتم بیولوژیکی را بر تعادل درون ریز و سلامت کلی نشان می‌دهد. حفظ کمیت خواب و بهبود کیفیت خواب ممکن است در تنظیم هورمونی نقش داشته باشد که می‌تواند اهمیت قابل ملاحظه‌ای در بیماران مبتلا به بیماری جدی داشته باشد که دچار انقطاع خواب و نقص ناشی از فقدان ریتم بیولوژیکی هستند. دانستن تخریب در خواب و عدم تعادل هورمون‌های درون ریز که در بیماران مبتلا به بیماری جدی اتفاق می‌افتد، اهمیت خواب و نیاز به بهینه سازی خواب را در این جمعیت از بیماران نشان می‌دهد.

REFERENCES

1. Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, et al. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest* 1991; 88:934–42.
2. Axelsson J, Ingre M, Akerstedt T, et al. Effects of acutely displaced sleep on testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4530–5.
3. Luboshitzky R, Herer P, Levi M, et al. Relationship between rapid eye movement sleep and testosterone secretion in normal men. *J Androl* 1999;20: 731–7.
4. Sinha MK, Ohannesson JP, Heiman ML, et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996;97:1344–7.
5. Simon C, Grofier C, Schlienger JL, et al. Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1893–9.
6. Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, et al. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:453–9.
7. Dzaja A, Dalal MA, Himmerich H, et al. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286:E963–7.
8. Weikel JC, Wichniak A, Ising M, et al. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E407–15.
9. Kern W, Offenheuser S, Born J, et al. Entrainment of ultradian oscillations in the secretion of insulin and glucagons to the nonrapid eye movement/rapid eye movement sleep rhythm in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1541–7.
10. Levy I, Recasens A, Casamitjana R, et al. Nocturnal insulin and C-peptide rhythms in normal subjects. *Diabetes Care* 1987;10:148–51.
11. Boyle PJ, Scott JC, Krentz AJ, et al. Diminished brain glucose metabolism is a significant determinant for falling rates of systemic glucose utilization during sleep in normal humans. *J Clin Invest* 1994; 93:529–35.
12. Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev* 1997;18:716–38.
13. Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25:102–52.
14. Hochban W, Ehlenz K, Conradt R, et al. Obstructive sleep apnoea in acromegaly: the role of craniofacial changes. *Eur Respir J* 1999;14:196–202.
15. Roxburgh F, Collis AJ. Notes on a case of acromegaly. *Br Med J* 1896;2:63–5.
16. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991;115:527–32.

17. Grunstein RR, Ho KY, Berthon-Jones M, et al. 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.
18. Rosenow F, Reuter S, Deuss U, et al. Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45: 563–9.
19. Mickelson SA, Rosenthal LD, Rock JP, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and acromegaly. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111: 25–30.
20. Grunstein RR, Ho KKY, Sullivan CE. Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. *Ann Intern Med* 1994;121: 478–83.
21. Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, et al. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2004;151:309–15.
22. Pekkarinen T, Partinen M, Pelkonen R, et al. Sleep apnoea and daytime sleepiness in acromegaly: relationship to endocrinological factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;27:649–54.
23. Pelttari L, Polo O, Rauhala E, et al. Nocturnal breathing abnormalities in acromegaly after adenomectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:175–82.
24. Pelttari L, Rauhala E, Polo O, et al. Upper airway obstruction in hypothyroidism. *J Intern Med* 1994; 236:177–81.
25. Jha A, Sharma SK, Tandon N, et al. Thyroxine replacement therapy reverses sleep-disordered breathing in patients with primary hypothyroidism. *Sleep Med* 2006;7:55–61.
26. Grunstein RR, Sullivan CE. Sleep apnea and hypothyroidism: mechanisms and management. *Am J Med* 1988;85:775–9.
27. Krishnan PV, Vadivu AS, Alappatt A, et al. Prevalence of sleep abnormalities and their association among hypothyroid patients in an Indian population. *Sleep Med* 2012;13:1232–7.
28. Resta O, Carratù P, Carpagnano GE, et al. Influence of subclinical hypothyroidism and T4 treatment on the prevalence and severity of obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *J Endocrinol Invest* 2005;28:893–8.
29. Resta O, Carratù P, Carpagnano GE, et al. Measures of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2012;16:549–53.
30. Kenna HA, Poon AW, de los Angeles CP, et al. Psychiatric complications of treatment with corticosteroids: review with case report. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011;65:549–60.
31. Miller CM, Rindfleisch TC, Fiszman M, et al. A closed literature-based discovery technique finds a mechanistic link between hypogonadism and diminished sleep quality in aging men. *Sleep* 2012;35:279–85.
32. Shi Z, Araujo AB, Martin S, et al. Longitudinal changes in testosterone over five years in community-dwelling men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3289–97.
33. Resta O, Foschino Barbaro MP, Bonfitto P, et al. Low sleep quality and daytime sleepiness in obese patients without obstructive sleep apnoea syndrome. *J Intern Med* 2003;253:536–43.
34. Grossmann M. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2341–53.
35. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med* 2007;4:1241–6.

29. Shinno H, Inami Y, Inagaki T, et al. Successful treatment with levothyroxine for idiopathic hypersomnia patients with subclinical hypothyroidism. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31:190-3.
30. Lu CL, Lee YC, Tsai SJ, et al. Psychiatric disturbances associated with hyperthyroidism: an analysis report of 30 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1995;56:393-8.
31. Sridhar GR, Putcha V, Lakshmi G. Sleep in thyrotoxicosis. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15:23-6.
32. Pereira JC Jr, Pradella-Hallinan M, Pessoa HL. Imbalance between thyroid hormones and the dopaminergic system might be central to the pathophysiology of restless legs syndrome: a hypothesis. *Clinics* 2010;65:547-54.
33. Aulinas A, Webb SM. Health-related quality of life in primary and secondary adrenal insufficiency. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014;14:873-88.
34. Seelig E, Keller U, Klarhöfer M, et al. Neuroendocrine regulation and metabolism of glucose and lipids in primary chronic insomnia: a prospective case-control study. *PLoS One* 2013;8:e61780.
35. Xia L, Chen GH, Li ZH, et al. Alterations in hypothalamus-pituitary-adrenal/thyroid axes and gonadotropin-releasing hormone in the patients with primary insomnia: a clinical research. *PLoS One* 2013;8:e71065.
36. Shipley JE, Schteingart DE, Tandon R, et al. Sleep architecture and sleep apnea in patients with Cushing's disease. *Sleep* 1992;15:514-8.
37. Berger G, Hardak E, Shaham B, et al. Preliminary prospective explanatory observation on the impact of 3-month steroid therapy on the objective simulated night shift work. *J Sleep Res* 2001;10:181-92.
53. Aeschbach D, Lockyer BJ, Dijk DJ, et al. Use of transdermal melatonin delivery to improve sleep maintenance during daytime. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:378-82.
54. Wyatt JK, Dijk DJ, Ritz-De Cecco A, et al. Sleep facilitating effect of exogenous melatonin in healthy young men and women is circadian-phase dependent. *Sleep* 2006;29:609-18.
55. Zhdanova IV, Wurtman RJ. Efficacy of melatonin as a sleep-promoting agent. *J Biol Rhythms* 1997;12:644-50.
56. Leproult R, Copinschi G, Buxton O, et al. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* 1997;20:865-70.
44. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, et al. Effects of testosterone therapy on sleep and breathing in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol* 2012;77:599-607.
45. Venancio DP, Tufik S, Garbuio SA, et al. Effects of anabolic androgenic steroids on sleep patterns of individuals practicing resistance exercise. *Eur J Appl Physiol* 2008;102:555-60.
46. Young T, Finn L, Austin D, et al. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1181-5.
47. Sarti CD, Chiantera A, Graziottin A, et al. Hormone therapy and sleep quality in women around menopause. *Menopause* 2005;12:545-51.
48. Cistulli PA, Barnes DJ, Grunstein RR, et al. Effect of short-term hormone replacement in the treatment of obstructive sleep apnoea in postmenopausal women. *Thorax* 1994;49:699-702.
49. Burgess HJ, Revell VL, Molina TA, et al. Human phase response curves to three days of daily melatonin: 0.5 mg versus 3.0 mg. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3325-31.
50. Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, et al. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med* 2000;343:1070-7.
51. Sack RL, Hughes RJ, Edgar DM, et al. Sleep-promoting effects of melatonin: at what dose, in whom, under what conditions, and by what mechanisms? *Sleep* 1997;20:908-15.
52. Sharkey KM, Fogg LF, Eastman CI. Effects of melatonin administration on daytime sleep after implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3787-94.
68. Vallières A, Ceklic T, Bastein CH, et al. A preliminary evaluation of the physiological mechanisms of action for sleep restriction therapy. *Sleep Disord* 2013;2013:726372.
69. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, et al. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:1044-9.
70. Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, et al. Insomnia with short sleep duration and mortality: the Penn State cohort. *Sleep* 2010;33:1159-64.
71. Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, et al. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2009;32:1980-5.

57. Vgontzas AN, Mastorakos G, Bixler EO, et al. Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: potential clinical implications. *Clin Endocrinol* 1999; 51:205–15.
58. Guyon A, Balbo M, Morselli LL, et al. Adverse effects of two nights of sleep restriction on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2861–8.
59. Reutrakul S, Van Cauter E. Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: implications for risk and severity of diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1311:151–73.
60. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435–9.
61. Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, et al. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes* 2010;59:2126–33.
62. Knutson KL, Van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129:287–304.
63. Mullington JM, Chan JL, Van Dongen HP, et al. Sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men. *J Neuroendocrinol* 2003;15:851–4.
64. Spiegel K, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, et al. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5762–71.
65. Taheri S, Lin L, Austin D, et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 2004; 1(3):e62.
66. Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, et al. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(4):5695–700.
67. Vgontzas A, Bixler EO, Lin HM, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical
72. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:483–95.
73. Yee B, Liu P, Phillips C, et al. Neuroendocrine changes in sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:475–81.
74. Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670–6.
75. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677–82.
76. Svatikova A, Wolk R, Gami AS, et al. Interactions between obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005;5:53–8.
77. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735–41.
78. McMenamin T. A time to work: recent trends in shift work and flexible schedules. *Mon Labor Rev* 2007;3–15.
79. Shibui K, Uchiyama M, Kim K, et al. Melatonin, cortisol and thyroid-stimulating hormone rhythms are delayed in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep Biol Rhythms* 2003;1:209–14.
80. Scheer F, Hilton M, Mantzoros C, et al. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:4453–8.
81. Gonnissen H, Rutters F, Mazuy C, et al. Effect of a phase advance and phase delay of the 24-h cycle on energy metabolism, appetite, and related hormones. *Am J Clin Nutr* 2012;96:689–97.
82. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, et al. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med* 2011; 8(12):e1001141.
83. Monk TH, Buysse DJ. Exposure to shift work as a risk factor for diabetes. *J Biol Rhythms* 2013;28: 356–9.

84. Leproult R, Holmbäck U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes* 2014;63:1860–9.
85. Davis S, Mirick DK. Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: a summary of the evidence and studies in Seattle. *Cancer Causes Control* 2006;17:539–45.
86. Tamarkin L, Cohen M, Roselle D, et al. Melatonin inhibition and pinealectomy enhancement of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in the rat. *Cancer Res* 1981;41:4432–6.
87. Mocchegiani E, Perissin L, Santarelli L, et al. Melatonin administration in tumor-bearing mice (intact and pinealectomized) in relation to stress, zinc, thymulin and IL-2. *Int J Immunopharmacol* 1999;21:27–46.
88. Maurovich-Horvat E, Keckeis M, Zuzana Lattov Z, et al. Hypothalamo–pituitary–adrenal axis, glucose metabolism and TNF-alpha in narcolepsy. *J Sleep Res* 2014;23:425–31.
89. Beutinger PA, Fulda S, Dalal MA, et al. Glucose tolerance in patients with narcolepsy. *Sleep* 2012;35:231–6.
90. Engel A, Helfrich J, Manderscheid N, et al. Investigation of insulin resistance in narcoleptic patients: dependent or independent of body mass index? *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:351–6.
91. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, et al. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2000;117:809–18.
92. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, et al. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:451–7.
93. Shilo L, Dagan Y, Smorjik Y, et al. Patients in the intensive care unit suffer from severe lack of sleep associated with loss of normal melatonin secretion pattern. *Am J Med Sci* 1999;317:278–81.
94. Perras B, Meier M, Dodt C. Light and darkness fail to regulate melatonin release in critically ill humans. *Intensive Care Med* 2007;33:1954–8.
95. Mundigler G, Delle-Karth G, Koreny M, et al. Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:536–40.
96. Van den Berghe G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol* 2000;143:1–13.
97. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;1:20–31.