

УДК 616.43-008.9-036.1-06:009.836

DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-2-39>

# Метаболічні наслідки розладів сну.

## Огляд літератури



**І. Ю. Романенко, О. Е. Третяк**

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,  
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

Кількість хронічних порушень обміну речовин, таких як ожиріння та цукровий діабет (ЦД) 2 типу, зросла за останні десятиліття, досягнувши масштабів пандемії [1]. Поширеність ожиріння збільшилася в період з 1975 до 2016 р. з 0,7 до 5,6 % у дівчаток, з 0,9 до 7,8 % у хлопчиків та з 4,7 до 13,1 % у дорослих з великими відмінностями у різних регіонах [2]. Глобальна поширеність порушення толерантності до глюкози у 2019 р. становила 7,5 % і за прогнозом досягне 8,0 % до 2030 р. та 8,6 % до 2045 р., глобальна поширеність ЦД становила в 2019 р. 9,3 %. Прогнозують, що цей показник збільшиться на 25 % (до 10,2 %) у 2030 р. і на 51 % (до 10,9 %) у 2045 р. [3]. Таким чином, захворювання, пов'язані з порушенням регуляції обміну речовин, нині є серйозною проблемою для охорони здоров'я.

Дослідники зазначають, що традиційні чинники ризику, такі як переїдання, неправильне харчування і відсутність фізичних вправ, не можуть повністю пояснити велике поширення метаболічних захворювань [4]. Установлено, що глобальні показники ожиріння та ЦД 2 типу зростають у всьому світі одночасно зі зростанням поширеності недосипання і порушень сну [2]. Обговорюється гіпотеза, що розлади сну можуть мати причинно-наслідкові механізми, що сприяють (принаймні частково) поширеності метаболічних порушень, що швидко зростають.

Епідеміологічні дослідження виявили зв'язок між розладами сну та несприятливими метаболічними

наслідками (ожиріння, інсулінорезистентність (ІР) та ЦД 2 типу) у дорослих, підвищеним ризиком кардіометаболічних захворювань і смертності. Категорії порушень сну, які спричиняють зазначені захворювання, — зміна тривалості сну, хронічне обмеження сну, надмірний сон, зміни архітектури сну, фрагментація сну, порушення циркадних ритмів (позмінна робота) та синдром обструктивного апное сну (СОАС) [5].

Хронічне недосипання характерне як для дорослих, так і для дітей [6—8]. Опитування «Сон в Америці», проведене Національним фондом сну у 2022 р., показало, що середня тривалість сну в дітей віком 6—17 років на 1—2 год менша за рекомендовану для відповідного віку. Також виявлено більше поширення змінної роботи та збільшення тривалості робочого дня [9]. У сучасному суспільстві для багатьох професій характерна цілодобова робота. Більшість робочої сили зайнята за нестандартним графіком роботи, який може передбачати роботу по змінах [10], тобто можливе виконання роботи в часи, які зазвичай призначені для сну. Такий графік характерний для сфери охорони здоров'я, транспорту, виробництва та комунальних послуг [11]. У промислово розвинених країнах на частку змінних працівників припадає 20—25 % від загальної чисельності робочої сили [12]. Установлено, що такий графік роботи пов'язаний з численними проблемами зі здоров'ям, зокрема із серцево-судинни-

Романенко Ірина Юрївна, д. мед. н., доцент, вчений секретар. E-mail: [iryna.romanenko@gmail.com](mailto:iryna.romanenko@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0604-0156>; Третяк Олена Едуардівна, к. мед. н., в. о. зав. відділу нейроендокринології та загальної ендокринології

© Clinical endocrinology and endocrine surgery, 2022

ми захворюваннями, проблемами із травленням, депресією, тривожністю та розладами сну [13—15]. Результати наукових досліджень засвідчують, що роки змінної роботи негативно впливають на тривалість і якість сну, продуктивність та стан здоров'я [11]. Розлади, пов'язані зі змінною роботою, визначені у Міжнародній класифікації розладів сну (ICSD-3) [16] як надмірна сонливість або безсоння, що супроводжується скороченням загального часу сну, пов'язаного з робочим графіком, що повторюється та перекриває звичайний час сну протягом попередніх трьох місяців. Такі розлади спостерігаються у 10—38 % осіб, які працюють позмінно [17—19].

За даними епідеміологічних досліджень, змінна робота пов'язана з ожирінням [20—22] і ЦД 2 типу [23]. Т. Н. Monk і співавт. ґрунтуючись на самозвітах про ЦД 2 типу і з урахуванням показників статі та індексу маси тіла, виявили, що у змінних працівників імовірність розвитку ЦД 2 типу вища, ніж в осіб, які ніколи не працювали за таким графіком [24]. Аналогічні дані отримано в іншому дослідженні, в якому враховували такі чинники, як освіта, тютюнопаління, фізична активність, вживання алкоголю та симптоми безсоння [25]. Результати дослідження, що порівнювало змінну та денну роботу, свідчать, що змінна робота є незалежним чинником ризику розвитку ЦД 2 типу [26].

Сон і циркадні ритми модулюють або контролюють щоденні фізіологічні патерни, що важливо для нормального метаболічного здоров'я [1]. Показано, що порушення циркадного ритму пов'язане з такими несприятливими метаболічними наслідками, як ожиріння та ЦД 2 типу. Метаболічні процеси, зокрема толерантність до глюкози, змінюються протягом дня і ночі (толерантність до глюкози вище вранці порівняно з вечором) та на різних стадіях сну [27]. Під час сну знижується утилізація глюкози мозком і активність симпатичної нервової системи та підвищується тонус блукаючого нерва, а гіпофіз слабо реагує на кортикотропін-рилізінг-гормон. Е. Tasali та співавт. підтвердили, що робітники, що працюють у нічну зміну, графік яких не збігається з людським циркадним ритмом, оскільки вони активні, їдять уночі та сплять вдень, мають вищий ризик розвитку ІР і ЦД 2 типу [28].

Останні публікації вказують на те, що нічні зміни та змінний графік роботи підвищують ризик ЦД 2 типу. Так, дані систематичного огляду і метааналізу, що оцінювали зв'язок між змінною роботою та ризиком розвитку ЦД 2 типу, свідчать, що працівники охорони здоров'я мають підвищений ризик розвитку ЦД 2 типу порівняно з державними службов-

цями та особами, які займаються фізичною працею [29]. Установлено, що, крім традиційних чинників ризику (погане харчування і недостатня фізична активність), порушення сну та циркадних ритмів є модифікованими чинниками ризику для профілактики і лікування метаболічних захворювань та для підтримки нормального обміну речовин [30]. Тому вивчення конкретних причинно-наслідкових механізмів, зокрема порушення циркадних ритмів, є важливим напрямом досліджень, що дасть змогу підвищити ефективність лікувальних стратегій.

Проведені дослідження показали, що хронічне обмеження сну і погана його якість підвищують ризик розвитку метаболічних ускладнень [31] та ІР [32, 33]. Взаємозв'язок між тривалістю сну і ризиком розвитку ІР та ЦД 2 типу вивчали в епідеміологічних дослідженнях, а причинно-наслідковий характер взаємозв'язку продемонстровано за допомогою ретельних лабораторних інтервенційних досліджень обмеження сну [34, 35]. Показано, що недостатній або порушений сон є чинником ризику розвитку ЦД 2 типу, погіршення глікемічного контролю та підвищення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) у дорослих із раніше діагностованим ЦД 2 типу. Деякі дослідження виявили лише зв'язок між коротким сном і HbA1c [36, 37]. Також встановлено, що погана якість та низька ефективність сну є факторами вищого рівня HbA1c [38].

Результати досліджень свідчать, що коротка тривалість сну і, можливо, довша тривалість сну у дорослих із ЦД 2 типу асоціюються з гіршим глікемічним контролем [5]. За даними метааналізу [1], відносний ризик розвитку ЦД 2 типу підвищувався на 2 % за рік спостереження у суб'єктів, які повідомили про недостатній сон.

Недостатність сну є прозапальним станом. Експериментальне обмеження сну підвищує рівень запальних цитокінів [39], що має важливе значення для патофізіології ЦД 2 типу [40]. Установлено також, що недостатній сон підвищує рівень катехоламінів [33], зокрема контррегуляторного адреналіну. Експериментальні дослідження з обмеження сну зі стандартизованим харчуванням показали, що обмеження сну призводить до зниження рівня лептину та підвищення вмісту греліну [41]. У деяких дослідженнях з обмеження сну 24-годинна секреція кортизолу була більшою після обмеження сну, що призводило до збільшення ІР [33].

Недостатність сну є невід'ємною частиною сучасного способу життя в усіх вікових групах [2]. Пере-

хресні дослідження виявили зв'язок між тривалістю та якістю сну з масою тіла [42, 43]. Крім того, проспективні дослідження свідчать, що тривалість сну 7—8 год прямо або опосередковано знижує ризик хронічних захворювань. Установлено, що особи з порушеннями сну (коротка тривалість або погана якість сну) мають підвищений ризик збільшення маси тіла та/або ожиріння [44]. Зменшення тривалості сну, а також безладна поведінка під час сну, пов'язана зі способом життя, самі по собі пов'язані з вищим ризиком ожиріння, метаболічного синдрому та ЦД 2 типу [5].

Дослідження L. Nielsen та співавт. виявило сильний взаємозв'язок між суб'єктивними порушеннями сну та ожирінням навіть після поправки на широкий спектр демографічних, соціально-економічних, медичних і психологічних змінних [45]. Дані M. Deacon-Crouch та співавт. також підтверджують, що коротка тривалість сну є незалежним предиктором ожиріння [46]. Порушення сну дедалі частіше визнають як чинники, що спричиняють епідемію ожиріння у дорослих та дітей [5].

Фрагментація сну виникає внаслідок порушення безперервності сну, наприклад, при депресії, синдромі неспокійних ніг, порушенні дихання уві сні. Експериментальна фрагментація сну протягом трьох ночей у здорових молодих осіб призводила до IP та зниження толерантності до глюкози [28]. Нестадійне специфічне порушення сну протягом ночі знижувало чутливість до інсуліну та утилізацію глюкози. Механізм, що пов'язує фрагментацію сну та IP, може полягати у зниженні активності парасимпатичної і підвищенні активності симпатичної нервової системи, пов'язаної з пробудженням [47], які інгібують секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами, стимулюють печінковий глюконеогенез та ліполіз і знижують опосередковане інсуліном поглинання глюкози [48].

Поширеність інсомнії серед населення становить від 8 до 40 % [49]. Результати дослідження сну Penn Sleep свідчать, що суб'єкти з інсомнією та короткою тривалістю сну ( $\leq 6$  год/добу) мали найвище значення відношення шансів розвитку ЦД 2 типу (2,95 (95 % довірчий інтервал — 1,2—7,0)) [50]. K. Knutson та співавт. [51] виявили, що інсомнія із фрагментованим сном у пацієнтів із ЦД 2 типу була пов'язана з підвищеним рівнем інсуліну натще і зниженою чутливістю до інсуліну. Таким чином, особи з короткою тривалістю сну можуть отримати особливу метаболічну користь від лікування інсомнії [52].

Синдром обструктивного апное сну є поширеним хронічним захворюванням, що вражає 2—4 % дорос-

лого населення, з найбільшою поширеністю серед чоловіків середнього віку [53]. Понад 18 млн американців страждають від респіраторного розладу сну, зумовленого СОАС [1]. До симптомів СОАС належать денна сонливість і втома, пов'язані зі сном гучне хрипіння або задишка, зменшення або припинення потоку повітря під час сну. Кількість гіпноное (поверхневе дихання) і апное (зупинка дихання), а також кількість пробуджень, пов'язаних із дихальними зусиллями, протягом години визначають тяжкість розладу [16].

Зазначений синдром негативно впливає на метаболізм глюкози за допомогою двох механізмів — фрагментації сну і гіпоксемії, що, за даними дослідників, призводить до розвитку IP у тварин [54] і людей [55]. Потенційними механізмами вважають активацію симпатичної нервової системи [56], можливо, за рахунок підвищення рівня катехоламінів, С-реактивного білка [57], прозапальних цитокінів (наприклад, фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкіну-6) [58], кортикостероїдів і лептину [59]. Інші дослідження також виявили зв'язок між якістю сну, зокрема апное уві сні, та ризиком розвитку ЦД 2 типу [60]. Показано, що у дорослих СОАС є постійним чинником ризику розвитку IP і ЦД 2 типу, незалежно від ожиріння [61].

Також наявний зворотний зв'язок між СОАС та ЦД 2 типу: поширеність СОАС серед дорослих зі встановленим ЦД 2 типу варіює від 58 до 86 % [62], що значно вище за показники, отримані у Вісконсинському когортному дослідженні сну — 17 % у жінок та 34 % у чоловіків [63]. Дослідники показали, що нелікований СОАС пов'язаний з погіршенням глікемічного контролю у дорослих із ЦД 2 типу. Тяжкість СОАС під час швидкого сну, ймовірно, є сильнішим предиктором глікемічного контролю, ніж тяжкість СОАС під час повільного сну [64—66]. Повідомлялося також, що дорослі з ЦД 2 типу і тяжкою формою СОАС схильні до більшого ризику розвитку ускладнень діабету порівняно з тими, хто не має СОАС [67, 68]. Результати досліджень свідчать про наявність зв'язку між СОАС і тяжкістю ЦД 2 типу незалежно від ожиріння та інших потенційних супутніх чинників [69—72]. Ці дослідження демонструють важливість скринінгу дорослих із ЦД 2 типу щодо наявності СОАС і заохочення до дотримання режиму лікування СОАС, що може поліпшити глікемічний контроль та знизити ризик супутніх захворювань [5].

Показано, що ожиріння є чинником ризику як СОАС, так ЦД 2 типу. Щодо СОАС вважають, що у близько 50 % пацієнтів з ожирінням є апное [1].

У багатьох пацієнтів можуть бути відсутні клінічні симптоми СОАС. Таким чином, невиявлений СОАС може бути чинником, що призводить до метаболічної дисрегуляції [72].

Епідеміологічні дослідження взаємозв'язку між звичним режимом сну та пов'язаними з ним наслідками для здоров'я розширили уявлення про роль сну, зокрема щодо кардіометаболічного ризику [73], продемонстрували зв'язок між тривалістю нічного сну і ризиком смертності [74]. У звіті про дослідження Whitehall II [75] зазначено, що поєднання порушень тривалості сну та його розладів є кращим предиктором ризику ішемічної хвороби серця, ніж тривалість сну. E. Tasali та співавт. [28] порушення сну вивчали як предиктор кардіометаболічного ризику. Отримані дані показали, що порушення фізіологічного сну без зменшення тривалості сну призводить до порушення чутливості до інсуліну і зниження толерантності до глюкози.

Епідеміологічне дослідження, проведене W. M. Troxel і співавт. [76], виявило, що 812 здорових дорослих осіб, які, згідно із самозвітами, повідомили про труднощі із засипанням, гучним хропінням та/або сном, що не освіжає, були схильні до підвищеного ризику розвитку метаболічного синдрому, а також мали специфічні метаболічні чинники ризику, зокрема гіперглікемію і низький рівень ліпопротеїнів високої густини. Це свідчить про те, що скарги на сон, про які повідомляють пацієнти, можуть мати прогностичне значення щодо кардіометаболічних наслідків для здоров'я, їх не слід залишати поза увагою. Важко визначити, чи передували порушення сну серцево-судинному захворюванню, що могло б свідчити про можливу етіологічну роль, або порушення сну було результатом серцево-судинного захворювання. Установлено, що порушення сну може бути важливим індикатором ризику кардіометаболічних захворювань [30].

У дослідженні M. Grandner та співавт. [77] також показано зв'язок між порушеннями сну, про які повідомляли пацієнти, та ЦД 2 типу як у чоловіків, так і у жінок. Дослідники встановили, що особи з ЦД 2 типу повідомляють про погану якість сну, надмірну денну сонливість і частіше використання снодійних препаратів [78, 79]. На думку науковців, порушення сну може бути спричинене захворюванням чи його ускладненнями. Інсомнію в осіб з ЦД 2 типу може спричинити багато чинників, зокрема дискомфорт або біль, пов'язані з периферичною невропатією, синдром неспокійних ніг, швидкі зміни рівня глю-

кози в крові протягом ночі, що призводять до гіпоглікемічних і гіперглікемічних епізодів, ніктурія та пов'язана з ними депресія. Особи з ЦД 2 типу мають підвищений ризик розвитку депресії порівняно з пацієнтами без діабету. Депресія є одним із важливих чинників, що зумовлюють поганий сон у цій групі населення. Крім того, ЦД 2 типу сам по собі має множинний вплив на центральну нервову систему, спричиняючи зміни, пов'язані з нейроповедінковими і нейротрансмітерними функціями, а також вегетативні порушення, може несприятливо впливати на ендокринні функції та призводити до порушення сну [80]. Тому, на думку експертів Американської діабетичної асоціації, оцінка якості сну і порушень сну має важливе значення в осіб із метаболічними порушеннями та ЦД 2 типу [81].

Таким чином, велика кількість епідеміологічних даних пов'язує недостатню тривалість та якість сну з ризиком ожиріння, IP і ЦД 2 типу [82]. На думку науковців, незважаючи на потенційну важливість, порушення сну є недооціненим чинником ризику розвитку метаболічних порушень та ЦД 2 типу [2]. Тому для громадської охорони здоров'я важливе значення має якість сну і профілактика його порушень [30].

Аналіз літератури дає підставу для висновку про те, що метаболічні порушення та розлади сну — поширені проблеми, які часто співіснують, що потребує проведення додаткових досліджень для розуміння основних механізмів цього зв'язку. З огляду на зв'язок між якістю сну та глікемічним контролем в осіб з ЦД 2 типу рекомендовано проводити оцінку якості сну та його порушень під час комплексного медичного обстеження пацієнтів у рутинній практиці для своєчасного призначення відповідного лікування [80].

## ВИСНОВКИ

Результати епідеміологічних та патофізіологічних досліджень, проведених у різних країнах серед різних соціально-економічних груп, підтверджують, що порушення сну підвищують ризик розвитку кардіометаболічних порушень, зокрема ЦД 2 типу. Існує взаємозв'язок між метаболічною дисфункцією і розладами сну. Дані сучасних досліджень свідчать, що сон є потенційно модифікованим чинником ризику кардіометаболічних захворювань та ожиріння.

Слід провести додаткові клінічні дослідження для поліпшення розуміння механізмів, що лежать в основі метаболічних розладів, пов'язаних з порушеннями сну, та вивчити потенційну користь нормалізації сну в осіб із метаболічними порушеннями.



Рекомендації щодо оптимізації та гігієни сну, лікування його порушень, поряд з достатньою фізичною активністю та повноцінним харчуванням, мають бути включені до профілактичних і терапевтичних стратегій підтримання метаболічного здоров'я.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження, збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — І. Ю. Романенко; редагування — О. Е. Третьак.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Depner CM, Stothard ER, Wright KP Jr. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Curr Diab Rep.* 2014;14(7):507. doi: 10.1007/s11892-014-0507-z.
2. Antza C, Kostopoulos G, Mostafa S, Nirantharakumar K, Tahrani A. The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol.* 2021;252(2):125-41. doi: 10.1530/JOE-21-0155.
3. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, et al.; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
4. Falalyeyeva T, Mamula Y, Scarpellini E, et al. Probiotics and obesity associated disease: an extended view beyond traditional strains. *Minerva Gastroenterol (Torino).* 2021 Dec;67(4):348-56. doi: 10.23736/S2724-5985.21.02909-0. PMID: 35040301.
5. Koren D, O'Sullivan KL, Mokhlesi B. Metabolic and glycemic sequelae of sleep disturbances in children and adults. *Curr Diab Rep.* 2015;15(1):562. doi: 10.1007/s11892-014-0562-5.
6. Knutson KL, Van Cauter E, Rathouz PJ, DeLeire T, Lauderdale DS. Trends in the prevalence of short sleepers in the USA: 1975-2006. *Sleep.* 2010;33(1):37-45. doi: 10.1093/sleep/33.1.37.
7. Hallschmid M, Oster H, Schultes B, Schmid SM. On the detrimental metabolic impact of short, disturbed and erratic sleep. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(17):1278-83. (in German). doi: 10.1055/s-0041-103414.
8. Hitze B, Bopsy-Westphal A, Bielfeldt F, et al. Determinants and impact of sleep duration in children and adolescents: data of the Kiel Obesity Prevention Study. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(6):739-46. doi: 10.1038/ejcn.2008.41.
9. Foundation NS. Sleep in America Poll. National Sleep Foundation; Washington, DC: 2022. Available from: <https://www.thensf.org/wp-content/uploads/2022/03/NSF-2022-Sleep-in-America-Poll-Report.pdf>.
10. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest.* 2008;133(2):496-506. doi: 10.1378/chest.07-0828.
11. Akerstedt T, Wright KP Jr. Sleep loss and fatigue in shift work and shift work disorder. *Sleep Med Clin.* 2009;4(2):257-71. doi: 10.1016/j.jsmc.2009.03.001.
12. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Painting, firefighting, and shiftwork. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2010;98:9-764. PMID: 21381544; PMCID: PMC4781497.
13. Härmä M, Kecklund G. Shift work and health — how to proceed? *Scand J Work Environ Health.* 2010;36(2):81-4. doi: 10.5271/sjweh.2902.
14. Flaa TA, Harris A, Bjorvatn B, et al. Sleepiness among personnel in the Norwegian Air Ambulance Service. *Int Arch Occup Environ Health.* 2019;92(8):1121-30. doi: 10.1007/s00420-019-01449-w.
15. Khan S, Duan P, Yao L, Hou H. Shiftwork-mediated disruptions of circadian rhythms and sleep homeostasis cause serious health problems. *Int J Genomics.* 2018;2018:8576890. doi: 10.1155/2018/8576890.
16. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. 2014. Available from: <https://learn.aasm.org/Public/Catalog/Details.aspx?id=%2FggQVDMQIT%2FEY86PWgqQ%3D%3D&returnurl=%2FUsers%2FUserOnlineCourse.aspx%3FLearningActivityID%3D%252fgqQVDMQIT%252fEY86PWgqQ%253d%253d>.
17. Wright KP Jr, Bogan RK, Wyatt JK. Shift work and the assessment and management of shift work disorder (SWD). *Sleep Med Rev.* 2013;17(1):41-54. doi: 10.1016/j.smrv.2012.02.002.
18. Flo E, Pallesen S, Magerøy N, Moen BE, Grønli J, Hilde Nordhus I, Bjorvatn B. Shift work disorder in nurses — assessment, prevalence and related health problems. *PLoS One.* 2012;7(4):e33981. doi: 10.1371/journal.pone.0033981.
19. Waage S, Pallesen S, Moen BE, et al. Changes in work schedule affect the prevalence of shift work disorder among Norwegian nurses — a two year follow-up study. *Chronobiol Int.* 2021;38(6):924-32. doi: 10.1080/07420528.2021.1896535.
20. Ishizaki M, Morikawa Y, Nakagawa H, et al. The influence of work characteristics on body mass index and waist to hip ratio in Japanese employees. *Ind Health.* 2004;42(1):41-9. doi: 10.2486/indhealth.42.41.
21. Amini M, Zayeri F. Application of multiple-group latent growth model to determine the effect of shift work on body mass index among petrochemical industries staff. *Med J Islam Repub Iran.* 2019 Oct 12;33:109. doi: 10.34171/mjiri.33.109.
22. Buchvold HV, Pallesen S, Waage S, Bjorvatn B. Shift work schedule and night work load: Effects on body mass index — a four-year longitudinal study. *Scand J Work Environ Health.* 2018;44(3):251-7. doi: 10.5271/sjweh.3702.
23. Guo Y, Liu Y, Huang X, et al. The effects of shift work on sleeping quality, hypertension and diabetes in retired workers. *PLoS One.* 2013 Aug 16;8(8):e71107. doi: 10.1371/journal.pone.0071107.
24. Monk TH, Buysse DJ. Exposure to shift work as a risk factor for diabetes. *J Biol Rhythms.* 2013 Oct;28(5):356-9. doi: 10.1177/0748730413506557.
25. Puttonen S, Viitasalo K, Härmä M. The relationship between current and former shift work and the metabolic syndrome. *Scand J Work Environ Health.* 2012 Jul;38(4):343-8. doi: 10.5271/sjweh.3267.
26. Suwazono Y, Sakata K, Okubo Y, et al. Long-term longitudinal study on the relationship between alternating shift work and the onset of diabetes mellitus in male Japanese workers. *J Occup Environ Med.* 2006 May;48(5):455-61. doi: 10.1097/01.jom.0000214355.69182.fa.

27. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med.* 2011 Dec;8(12):e1001141. doi: 10.1371/journal.pmed.1001141.
28. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Jan 22;105(3):1044-9. doi: 10.1073/pnas.0706446105.
29. Gao Y, Gan T, Jiang L, et al. Association between shift work and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Chronobiol Int.* 2020 Jan;37(1):29-46. doi: 10.1080/07420528.2019.1683570.
30. Grandner MA, Jackson NJ, Pak VM, Gehrman PR. Sleep disturbance is associated with cardiovascular and metabolic disorders. *J Sleep Res.* 2012 Aug;21(4):427-33. doi: 10.1111/j.1365-2869.2011.00990.x.
31. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep.* 2008 May;31(5):619-26. doi: 10.1093/sleep/31.5.619.
32. Androustos O, Moschonis G, Mavrogianni C, et al. Identification of lifestyle patterns, including sleep deprivation, associated with insulin resistance in children: the Healthy Growth Study. *Eur J Clin Nutr.* 2014 Mar;68(3):344-9. doi: 10.1038/ejcn.2013.280.
33. Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, Wang W, Simonson DC, Adler GK. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes.* 2010 Sep;59(9):2126-33. doi: 10.2337/db09-0699.
34. Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Miksiewicz T, et al. Unveiling the longitudinal association between short sleep duration and the incidence of obesity: the Penn State Cohort. *Int J Obes (Lond).* 2014 Jun;38(6):825-32. doi: 10.1038/ijo.2013.172.
35. Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, et al. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Sci Transl Med.* 2012 Apr 11;4(129):129ra43. doi: 10.1126/scitranslmed.3003200.
36. Knutson KL, Ryden AM, Mander BA, Van Cauter E. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006 Sep 18;166(16):1768-74. doi: 10.1001/archinte.166.16.1768.
37. Ohkuma T, Fujii H, Iwase M, et al. Impact of sleep duration on obesity and the glycemic level in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetes Care.* 2013;36(3):611-7. doi: 10.2337/dc12-0904.
38. Tsai YW, Kann NH, Tung TH, et al. Impact of subjective sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Fam Pract.* 2012;29(1):30-5. doi: 10.1093/fampra/cmr041.
39. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2119-26. doi: 10.1210/jc.2003-031562.
40. Akash MS, Rehman K, Chen S. Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem.* 2013;114(3):525-31. doi: 10.1002/jcb.24402.
41. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999 Oct 23;354(9188):1435-9. doi: 10.1016/S0140-6736(99)01376-8.
42. Buxton OM, Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc Sci Med.* 2010 Sep;71(5):1027-36. doi: 10.1016/j.socscimed.2010.05.041.
43. Rao MN, Blackwell T, Redline S, Stefanick ML, Ancoli-Israel S, Stone KL; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Association between sleep architecture and measures of body composition. *Sleep.* 2009 Apr;32(4):483-90. doi: 10.1093/sleep/32.4.483.
44. Magee CA, Caputi P, Iverson DC. Short sleep mediates the association between long work hours and increased body mass index. *J Behav Med.* 2011 Apr;34(2):83-91. doi: 10.1007/s10865-010-9287-3.
45. Nielsen LS, Danielsen KV, Sørensen TI. Short sleep duration as a possible cause of obesity: critical analysis of the epidemiological evidence. *Obes Rev.* 2011 Feb;12(2):78-92. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00724.x.
46. Deacon-Crouch M, Skinner I, Tucci J, Begg S, Wallace R, Skinner T. Association between indigenous status and Body Mass Index (BMI) in Australian adults: Does sleep duration affect the relationship? *PLoS One.* 2022 Feb 16;17(2):e0263233. doi: 10.1371/journal.pone.0263233.
47. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest.* 2010 Jan;137(1):95-101. doi: 10.1378/chest.09-0791.
48. Mulder AH, Tack CJ, Olthaar AJ, Smits P, Sweep FC, Bosch RR. Adrenergic receptor stimulation attenuates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes by inhibiting GLUT4 translocation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005 Oct;289(4):E627-33. doi: 10.1152/ajpendo.00079.2004.
49. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev.* 2002 Apr;6(2):97-111. doi: 10.1053/smr.2002.0186.
50. Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: A population-based study. *Diabetes Care.* 2009 Nov;32(11):1980-5. doi: 10.2337/dc09-0284.
51. Knutson KL, Van Cauter E, Zee P, Liu K, Lauderdale DS. Cross-sectional associations between measures of sleep and markers of glucose metabolism among subjects with and without diabetes: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Sleep Study. *Diabetes Care.* 2011 May;34(5):1171-6. doi: 10.2337/dc10-1962.
52. Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Liao D, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep Med Rev.* 2013 Aug;17(4):241-54. doi: 10.1016/j.smr.2012.09.005.
53. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015 Sep;6(5):273-85. doi: 10.1177/2040622315590318.
54. Iiyori N, Alonso LC, Li J, et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Apr 15;175(8):851-7. doi: 10.1164/rccm.200610-15270C.
55. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Feb 1;179(3):235-40. doi: 10.1164/rccm.200809-13920C.
56. O'Brien LM, Gozal D. Autonomic dysfunction in children with sleep-disordered breathing. *Sleep.* 2005 Jun;28(6):747-52. doi: 10.1093/sleep/28.6.747.
57. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, Schechter MS, Ward SD, Sheldon SH, Shiffman RN, Lehmann C, Spruyt K; American

- Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):e714-55. doi: 10.1542/peds.2012-1672.
58. Tauman R, O'Brien LM, Gozal D. Hypoxemia and obesity modulate plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2007 Jun;11(2):77-84. doi: 10.1007/s11325-006-0085-7.
  59. Tauman R, Serpero LD, Capdevila OS, et al. Adipokines in children with sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2007 Apr;30(4):443-9. doi: 10.1093/sleep/30.4.443.
  60. Pamidi S, Aronsohn RS, Tasali E. Obstructive sleep apnea: role in the risk and severity of diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;24(5):703-15. doi: 10.1016/j.beem.2010.08.009.
  61. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest*. 2008 Feb;133(2):496-506. doi: 10.1378/chest.07-0828.
  62. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, Wadden TA, Kelley D, Wing RR, Sunyer FX, Darcey V, Kuna ST; Sleep AHEAD Research Group. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jun;32(6):1017-9. doi: 10.2337/dc08-1776.
  63. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013 May 1;177(9):1006-14. doi: 10.1093/aje/kws342.
  64. Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Mar 1;181(5):507-13. doi: 10.1164/rccm.200909-1423OC.
  65. Leong WB, Banerjee D, Nolen M, Adab P, Thomas GN, Taheri S. Hypoxemia and glycemic control in type 2 diabetes mellitus with extreme obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Sep;99(9):E1650-4. doi: 10.1210/jc.2014-1260.
  66. Grimaldi D, Beccuti G, Touma C, Van Cauter E, Mokhlesi B. Association of obstructive sleep apnea in rapid eye movement sleep with reduced glycemic control in type 2 diabetes: therapeutic implications. *Diabetes Care*. 2014 Feb;37(2):355-63. doi: 10.2337/dc13-0933.
  67. Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, et al. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Sep 1;186(5):434-41. doi: 10.1164/rccm.201112-2135OC.
  68. Leong WB, Nolen M, Thomas GN, Adab P, Banerjee D, Taheri S. The impact of hypoxemia on nephropathy in extremely obese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Sleep Med*. 2014 Jul 15;10(7):773-8. doi: 10.5664/jcsm.3870.
  69. Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Mar 1;181(5):507-13. doi: 10.1164/rccm.200909-1423OC.
  70. Papanas N, Steiropoulos P, Nena E, Tzouveleki A, Maltezos E, Trakada G, Bouros D. HbA1c is associated with severity of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in nondiabetic men. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:751-6. doi: 10.2147/vhrm.s7057.
  71. Ronksley PE, Hemmelgarn BR, Heitman SJ, et al. Obstructive sleep apnoea is associated with diabetes in sleepy subjects. *Thorax*. 2009 Oct;64(10):834-9. doi: 10.1136/thx.2009.115105.
  72. Schober AK, Neurath MF, Harsch IA. Prevalence of sleep apnoea in diabetic patients. *Clin Respir J*. 2011 Jul;5(3):165-72. doi: 10.1111/j.1752-699X.2010.00216.x.
  73. Grandner MA, Patel NP, Gehrman PR, Perlis ML, Pack AI. Problems associated with short sleep: bridging the gap between laboratory and epidemiological studies. *Sleep Med Rev*. 2010 Aug;14(4):239-47. doi: 10.1016/j.smr.2009.08.001.
  74. Grandner MA, Hale L, Moore M, Patel NP. Mortality associated with short sleep duration: The evidence, the possible mechanisms, and the future. *Sleep Med Rev*. 2010 Jun;14(3):191-203. doi: 10.1016/j.smr.2009.07.006.
  75. Chandola T, Ferrie JE, Perski A, Akbaraly T, Marmot MG. The effect of short sleep duration on coronary heart disease risk is greatest among those with sleep disturbance: a prospective study from the Whitehall II cohort. *Sleep*. 2010 Jun;33(6):739-44. doi: 10.1093/sleep/33.6.739.
  76. Troxel WM, Buysse DJ, Matthews KA, et al. Sleep symptoms predict the development of the metabolic syndrome. *Sleep*. 2010 Dec;33(12):1633-40. doi: 10.1093/sleep/33.12.1633.
  77. Grandner MA, Patel NP, Perlis ML, et al. Obesity, diabetes, and exercise associated with sleep-related complaints in the American population. *Z Gesundh Wiss*. 2011 Oct;19(5):463-74. doi: 10.1007/s10389-011-0398-2.
  78. Skomro RP, Ludwig S, Salamon E, Kryger MH. Sleep complaints and restless legs syndrome in adult type 2 diabetics. *Sleep Med*. 2001 Sep;2(5):417-22. doi: 10.1016/s1389-9457(01)00110-1.
  79. Pinheiro T, Thomas T, Devaraj U, Ramachandran P, Krishnaswamy UM. Prevalence of restless legs syndrome and quality of sleep in type 2 diabetics. *J Diabetes Complications*. 2020 Dec;34(12):107727. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107727.
  80. Khandelwal D, Dutta D, Chittawar S, Kalra S. Sleep Disorders in Type 2 Diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017 Sep-Oct;21(5):758-61. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_156\_17.
  81. American Diabetes Association. 3. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(Suppl 1):S25-S32. doi: 10.2337/dc17-S006. Erratum in: *Diabetes Care*. 2017 Jul;40(7):985.
  82. Reutrakul S, Van Cauter E. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018 Jul;84:56-66. doi: 10.1016/j.metabol.2018.02.010.

## РЕЗЮМЕ

Епідеміологічні дослідження виявили зв'язок між розладами сну та несприятливими метаболічними наслідками, зокрема ожирінням, інсулінорезистентністю та цукровим діабетом 2 типу у дорослих, підвищеним ризиком кардіометаболічних захворювань і смертності. До порушень сну, які призводять до зазначених захворювань, належать зміна тривалості сну, хронічне обмеження сну, надмірний сон, зміни архітектури сну, фрагментація сну, порушення циркадних ритмів (позмінна робота) та синдром обструктивного апное сну. Сон і циркадні ритми модулюють або контролюють щоденні фізіологічні патерни, що має важливе значення для нормального метаболічного здоров'я. Метаболічні процеси, зокрема толерантність до глюкози, змінюються протягом дня

і ночі та на різних стадіях сну. Під час сну знижується утилізація глюкози мозком і активність симпатичної нервової системи та підвищується тонує блукаючого нерва. Показники поширення ожиріння та цукрового діабету 2 типу зростають у всьому світі одночасно зі зростанням поширеності недосипання та порушень сну. Результати епідеміологічних і патофізіологічних досліджень, проведених у різних країнах серед різних соціально-економічних груп, підтверджують, що порушення сну підвищують ризик розвитку кардіометаболічних порушень, зокрема цукрового діабету 2 типу. Існує взаємозв'язок між метаболічною дисфункцією і розладами сну. Дані сучасних досліджень свідчать, що сон є потенційно модифікованим чинником ризику кардіометаболічних захворювань та ожиріння. Слід провести додаткові клінічні дослідження для поліпшення розуміння механізмів, що лежать в основі метаболічних розладів, пов'язаних з порушеннями сну, та вивчити потенційну користь нормалізації сну в осіб із метаболічними порушеннями. Рекомендації щодо оптимізації та гігієни сну, лікування його порушень, поряд з достатньою фізичною активністю та повноцінним харчуванням, мають бути включені до профілактичних і терапевтичних стратегій підтримання метаболічного здоров'я.

**Ключові слова:** інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу, синдром обструктивного апное сну, сон, порушення.

## ABSTRACT

### Metabolic consequences of sleep disorders. Review

**I. Y. Romanenko, O. E. Tretyak**

*Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery,  
Transplantation of Endocrine Organs and Tissues  
of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv*

Epidemiological studies have shown association of sleep disorders with adverse metabolic effects, includ-

ing obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus in adults, with an increased risk of cardiometabolic disease and mortality. Categories of sleep disorders that contributed to the above diseases included changes in sleep duration, chronic sleep deprivation and excessive sleep, changes in sleep architecture, sleep fragmentation, circadian rhythm disorders (e.g., shift work), and obstructive sleep apnea syndrome. Sleep and circadian rhythms modulate or control daily physiological patterns, that play an important role for normal metabolic health. Various metabolic processes, including glucose tolerance, change during the day and night and at different stages of sleep. During sleep, the utilization of glucose by the brain and activity of the sympathetic nervous system decrease, and vagus nerve tone increases. Global rates of obesity and diabetes are on the rise worldwide, and the prevalence of sleep deprivation and sleep disorders are also on the rise. The results of epidemiological and pathophysiological studies conducted in different countries among the population of different socioeconomic groups confirm that sleep disorders predispose to a higher risk of cardiometabolic disorders, including type 2 diabetes. There is a bidirectional relationship between metabolic dysfunction and sleep disorders. Current research data suggest that sleep is a potentially modifiable risk factor for cardiometabolic disease and obesity. More clinical investigations are required to improve our understanding of the mechanisms underlying metabolic dysfunction associated with sleep disorders and to explore the potential benefit of normalizing sleep in people with metabolic disorders. Recommendations for the optimization and hygiene of sleep, treatment of sleep disorders, along with sufficient physical activity and proper nutrition, should be included in preventive and therapeutic strategies to maintain metabolic health.

**Keywords:** insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, obstructive sleep apnea syndrome, sleep, sleep disorders

*Дата надходження до редакції 25.03.2022 р.*

*Дата рецензування 27.04.2022 р.*

*Дата підписання статті до друку 10.05.2022 р.*