

УДК 616.8-009.836;616.379-008.64]-06
DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2024-2-53>

Розлади сну та цукровий діабет. Огляд літератури та власні дані



А. М. Урбанович, С. І. Шикула

*Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького*

Сон — важлива фізіологічна частина життя, яка цікавила людство здавна. Сучасний стиль життя потребує від людини дедалі більше часу для роботи та саморозвитку, тому ми часто нехтуємо годинами сну. Відомо, що розлади сну негативно впливають як на фізичне, так і на психологічне здоров'я людини. Нині вчених цікавить вплив порушень сну на виникнення та перебіг метаболічних розладів, які починають називати епідемією третього тисячоліття. Особливо вразливі до порушень сну хворі на цукровий діабет (ЦД), в яких як діабет погіршує якість сну, так і розлади сну погіршують контроль діабету.

У 2017 р. Нобелівську премію з фізіології та медицини отримали троє американських вчених Джеффри Холл, Майкл Росбаш та Майкл Янг за відкриття молекулярних механізмів, що контролюють циркадні ритми. Вони дослідили низку генів (period, timeless, clock, cycle, cryptochrome тощо) і білків, які кодуються цими генами та функціонують за принципом зворотного зв'язку. Цікаво, що ген cryptochrome кодує білок фоторецептора CRY, який реагує на синє та ультрафіолетове світло, забезпечуючи надходження в мозок інформації про освітленість і час доби [1].

У клінічних настановах Американської діабетичної асоціації (ADA) у 2023 р. з'явилася нова рекомендація про необхідність перевірки стану сну пацієнта з ЦД та направлення його за потреби до сомнолога. Зазначається, що питання про тривалість і якість сну рекомендовано задавати під час кожного візиту пацієнта до ендокринолога [2].

Механізми, що лежать в основі зв'язку між безсонням та контролем глікемії, є досить складними, оскільки як ЦД може спричиняти порушення сну, так і безсоння може погіршувати перебіг діабету [3]. Цукровий діабет може призвести до розладів сну, наприклад, через ніктурію, нічну гіпоглікемію і нейропатичний біль [4]. У дослідженні порушень сну в пацієнтів із ЦД, проведеному в 2020 р. на Тайвані, ніктурія посіла перше місце серед причин порушення сну [5].

Водночас безсоння може впливати на чутливість до інсуліну різними механізмами на кількох рівнях. Насамперед відбувається активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, що призводить до інсулінорезистентності та гіперглікемії [6]. Обмеження сну спричинює фізіологічний стрес, що виявляється підвищенням концентрації кортизолу [7], активацію симпатичної нервової системи, підвищення рівня катехоламінів і гормону росту, підсилення ліполізу та зниження чутливості до інсуліну [8]. Активація ліполізу призводить до підвищення рівня неетерифікованих жирних кислот і вільних жирних кислот, зниження чутливості печінки до інсуліну та периферичного поглинання глюкози [9]. На поглинання глюкози може впливати зниження регуляції протеїнкінази В у сигнальному шляху інсуліну [10], що вказує на те, що обмеження сну може мати шкідливий вплив на клітинному рівні. Також обмеження сну може впливати на гени циркадного годинника, які регулюють метаболічні процеси [11].

Урбанович Аліна Мечиславівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри ендокринології. E-mail: alinaur@dr.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3676-7345>; Шикула Соломія Ігорівна, аспірант кафедри ендокринології. E-mail: solomia_shykula@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5319-6129>

Відомо, що порушення сну, а саме коротка (<6 год) або довга (> 8 год) тривалість сну, асоціюються з підвищеним ризиком виникнення ЦД [12, 13]. За даними останніх досліджень, поширеність порушень сну в пацієнтів із ЦД становить 28,0—59,1 % [14—17].

Класифікація розладів сну

Згідно з Міжнародною класифікацією розладів сну 3-го перегляду (ICSD-3) [18] виділяють такі порушення сну:

1. Інсомнія (безсоння).
2. Порушення дихання, пов'язані зі сном.
3. Порушення сну центрального генезу.
4. Циркадні порушення сну та неспанья.
5. Парасомнії.
6. Рухові розлади, асоційовані зі сном.

Цукровий діабет та інсомнія

Інсомнія — це розлад, що характеризується порушенням засинання чи підтримки сну з наявними наслідками вдень. Інсомнія є хронічною, якщо триває понад 3 міс із частотою виникнення симптомів щонайменше тричі на тиждень. Якщо симптоми тривають менше ніж 3 міс, то таку інсомнію називають гострою або короткотривалою. Для діагностики безсоння проводять клінічне опитування пацієнта щодо стану сну, також рекомендовано ведення щоденника сну протягом 7—14 днів. З метою оцінки якості та тривалості сну, наявності денної сонливості широко використовують опитувальники, такі як Пітсбурзький опитувальник індексу якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)), опитувальник індексу тяжкості безсоння (Insomnia Severity Index (ISI)) та шкалу сонливості Епворта (Epworth Sleeping Scale (ESS)) [19].

С.- L. Lin та співавт. у ретроспективному когортному дослідженні виявили, що безсоння є важливим чинником ризику виникнення ЦД 2 типу. Також відзначено підвищення ризику при довшому перебігу інсомнії — у 1,14 разу за тривалості безсоння <4 років і в 1,51 разу за тривалості безсоння > 8 років [20].

Пережресне дослідження, проведене в китайській популяції з кількістю учасників 5078, виявило більшу поширеність інсомнії в осіб із ЦД порівняно з учасниками без ЦД (20 та 12 % відповідно). Автори припускають, що безсоння пов'язане з ЦД, особливо у віковій групі 40—59 років [21]. Метааналіз із залученням 71 дослідження, показав, що поширеність безсоння та його симптомів в осіб із

ЦД 2 типу становить 39 %, що в чотири рази вище, ніж у загальній популяції. Поширеність була ще вище зі збільшенням віку (44 %) або за наявності супутніх захворювань (60 %). Також виявлено гірший контроль глікованого гемоглобіну (HbA1c) і глікемії натще в осіб із ЦД 2 типу та безсонням порівняно з хворими на ЦД 2 типу без порушень сну [3]. Систематичний огляд шістьох досліджень, тривалість яких становила понад 6 міс, показав, що коротка тривалість сну (< 6,5 год) підвищує ризик прогресування переддіабету до ЦД. Інсомнія також асоціювалась із підвищенням цього ризику, але наявне лише одне таке дослідження [22].

Цукровий діабет і синдром обструктивного апное уві сні

Синдром обструктивного апное уві сні (СОАС) є найпоширенішим розладом, пов'язаним із порушенням дихання уві сні. Цей розлад характеризується періодичними епізодами часткової або повної обструкції дихальних шляхів під час сну, що призводить до зменшення або повного припинення потоку повітря та десатурації [23]. Американська академія медицини сну в клінічній настанові 2017 р. рекомендує використовувати полісомнографію або домашнє тестування на апное уві сні за допомогою спеціального пристрою для діагностики СОАС у дорослих пацієнтів без супутніх ускладнень [24]. Вибір оптимального лікування є складним. Безсимптомним пацієнтам із СОАС можна запропонувати зміну способу життя: нормалізувати масу тіла, відмовитися від паління, зменшити вживання алкоголю та поліпшити гігієну сну. Хворим на СОАС, які мають симптоми, що впливають на щоденну життєдіяльність і якість життя, наприклад, денну сонливість, показана терапія CPAP (постійний позитивний тиск у дихальних шляхах). Якщо такі пацієнти мають непереносність або відмовляються від спроби застосувати CPAP, то їм рекомендовано використання мандибулярної шини як альтернативи. У хворих із тяжкою формою СОАС, які не переносять використання CPAP та індивідуальної мандибулярної шини, слід розглянути можливість проведення орофарингеальної операції [25].

Згідно з даними метааналізу восьми досліджень із загальною кількістю 1646 пацієнтів, поширеність СОАС у пацієнтів із ЦД 2 типу становить 54,5 % [26]. Схожі дані наводять індійські науковці, які досліджували госпіталізованих пацієнтів із ЦД 2 типу, — 55 %. У більшості (68,3 %) пацієнтів виявлено середній або тяжкий ступінь СОАС [27]. Дослідження С. Wang та

співавт. підтверджують зв'язок COAC з наявністю переддіабету чи ЦД і рекомендують проводити скринінг пацієнтів з одним захворюванням на наявність іншого. Раннє втручання може запобігти як ЦД, так і серцево-судинним ускладненням [28]. Швейцарські вчені у метааналізі 2023 р. дійшли висновку, що терапія CPAP значно поліпшує вміст HbA1c, а отже, тривалий глікемічний контроль у пацієнтів із ЦД 2 типу та COAC [29]. F. Cattazzo та співавт. у метааналізі виявили, що лікування CPAP може поліпшити чутливість до інсуліну та рівень загального холестерину в пацієнтів із COAC, але з невеликим ефектом. Також вони установили відсутність впливу лікуванням CPAP на HbA1c [30].

Цукровий діабет і циркадні порушення сну та неспання

Згідно з класифікацією Американської академії медицини сну (AASM) циркадні порушення сну поділяють на ендогенні та екзогенні.

До ендогенних порушень належать порушення циркадного ритму сну:

- за типом затримки фази сну;
- за типом випередження фази сну;
- за типом нерегулярного сну — неспання;
- за вільним перебігом (несинхронізований тип).

До екзогенних належать порушення циркадного ритму сну при змінній роботі та за типом зміни часових поясів [18].

Розбіжність між робочим графіком, соціальними зобов'язаннями та біологічною потребою в сні називається соціальним джетлагом [31]. Систематичний огляд, проведений у базах PubMed, Embase та Scopus до травня 2022 р., в який було залучено 68 досліджень, показав, що соціальний джетлаг асоціюється з певними параметрами метаболічного синдрому та ЦД 2 типу: вищим індексом маси тіла (ІМТ), більшим обводом талії, вищими показниками систолічного артеріального тиску та HbA1c, але не було виявлено зв'язку між соціальним джетлагом та частотою виникнення ЦД 2 типу [32].

В американському проспективному когортному дослідженні, в якому взяли участь медичні сестри, які працюють у нічні зміни, установлено, що порушення циклу сну/неспання через тривалі періоди змінної роботи пов'язані з підвищеним ризиком ЦД 2 типу [33]. Метааналіз, проведений китайськими вченими у 2020 р., підтвердив цей зв'язок. Виявлено, що чим більше років особа працює на змінній роботі, тим більшим є ризик виникнення ЦД [34].

К.-М. Zitting та співавт. в експериментальному дослідженні виявили, що тривале порушення циркадного ритму, навіть при достатній загальній кількості годин сну в поєднанні з дієтою із високим вмістом жирів, спричинює значне збільшення маси тіла в мишей і збільшення жиру в організмі людини, а також значно погіршує толерантність до глюкози та чутливість до інсуліну як у мишей, так і в людей. Однак цього не відбувалося, якщо порушення циркадного ритму поєднували з дієтою з низьким вмістом жирів [35].

Іншими науковцями виявлено, що тривала нічна робота пов'язана зі змінами в метилюванні ДНК гена *PER3* [36]. Зміни в метилюванні ДНК в основних генах циркадного годинника *CLOCK*, *BMAL* і *PER* асоціюються з високим рівнем глюкози в крові та резистентністю до інсуліну [37].

Тривають дослідження зв'язку між механізмом циркадного годинника і перебігом ускладнень ЦД 2 типу. Припускають, що перспективними терапевтичними засобами є модулятори циркадного годинника [38, 39]. Прикладом такої речовини є нобілетин — агоніст білків ядра-годинника *RORα/γ*, який підвищує як амплітуду циркадної експресії генів острівців Лангерганса, так і секрецію ними інсуліну [38]. Тести на толерантність до глюкози, проведені на мишах з індукованим діабетом та ожирінням, показали, що нобілетин нормалізував толерантність до глюкози, спричинену дієтою з високим вмістом жиру, одночасно значно зменшуючи гіперінсулінемію та поліпшуючи чутливість до інсуліну [39].

У 2023 р. виявлено ще одну речовину, що впливає на циркадні ритми та може стати новим засобом для лікування ЦД 2 типу, — TW68. Ця молекула стабілізує білок *CRY* та подовжує тривалість циркадного ритму. Також вона знижує транскрипцію генів фосфоенолпіруват-карбоксикінази-1 та глюкозо-6-фосфатази, які відіграють важливу роль у глюкагон-індукованому глюконеогенезі в печінці. Таким чином, TW68 ефективно знижує рівень глюкози натще [40].

Цукровий діабет і синдром неспокійних ніг

Синдром неспокійних ніг (СНН), також відомий як хвороба Вілліса-Екбома, є хронічним нейросенсомоторним розладом [41]. Основні критерії для клінічної діагностики: сильна і часто непереборна потреба рухати ногами, яка часто пов'язана з ненормальними, неприємними або дискомфортними відчуттями. Бажання рухати ногами виникає або підсилюється під час відпочинку або бездіяльності, тимчасово, частково або повністю полегшується рухами. Це бажання

підсилюється ввечері або вночі та не пояснюється іншими медичними й психічними станами [42].

Дослідження, проведене в турецькій популяції, показало, що поширеність СНН у пацієнтів із ЦД 2 типу становить 28,3 %. Частіше СНН виявляли в жінок — 33,3 % (у чоловіків — 20,6 %) [43]. За даними A. Sabic та співавт. поширеність СНН у хворих на ЦД становить 21,0 %, а у пацієнтів із поєднанням ЦД та гіпертензією — 30,0 % [44]. Інші вчені виявили, що поширеність СНН в осіб із ЦД 2 типу становить 19,5 %, з них 38,1 % мали погану якість сну. Автори дійшли висновку, що СНН відіграє важливу і незалежну роль в якості сну та життя пацієнтів із ЦД [45]. A. Vener та співавт. підтвердили наявність прямого зв'язку і високу поширеність СНН серед пацієнтів із ЦД 2 типу (22,8 %), які зверталися в заклади первинної медичної допомоги [46].

Ендокринологам необхідно знати про СНН для потенційної диференційної діагностики та як про можливу супутню хворобу при оцінці діабетичної полінейропатії [47].

Перспективи лікування

З огляду на велику кількість порушень сну, про які повідомляють пацієнти з ЦД 2 типу, і шкідливий їхній вплив, існує нагальна потреба у впровадженні цільових рішень для зменшення цієї проблеми. Направлення пацієнтів до спеціалістів зі сну для лікування розладів сну та використання гігієни сну як частини лікування діабету може виявитися ефективним для полегшення симптомів, профілактики ускладнень ЦД і поліпшення якості життя пацієнтів [48].

Циркадні молекули, такі як нобілетин, агоністи REV-ERB і стабілізатори CRY, продемонстрували ефективність у доклінічних дослідженнях, що може стати підґрунтям для розробки нових методів лікування захворювань, пов'язаних із порушенням циркадної регуляції. Однак нині є лише обмежені дані, тому необхідно провести додаткові дослідження, перш ніж зазначені засоби можна буде використовувати клінічно [49].

Результати власного дослідження

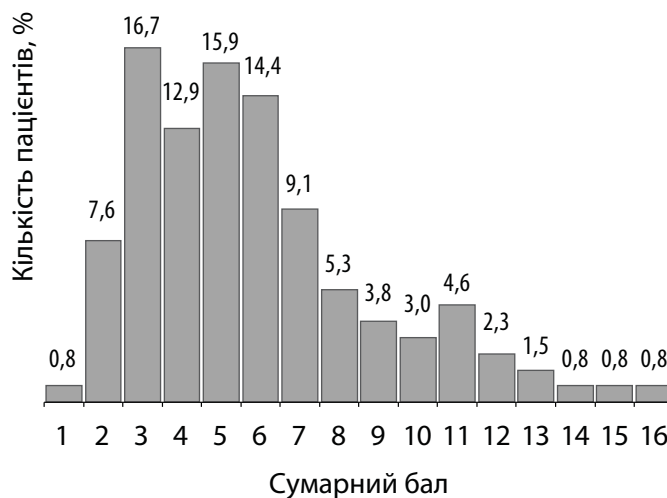
Для вивчення якості сну нами проведено анкетування 132 пацієнтів (72 жінок та 60 чоловіків) зі встановленим ЦД 2 типу. Набір респондентів відбувався на клінічних базах кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького — у філії «Центру ендокринного здоров'я населення» Львівського

обласного клінічного діагностичного центру та ендокринологічному відділенні 4-ї міської клінічної лікарні м. Львова. Середній вік пацієнтів становив $(57,1 \pm 10,2)$ року. Середній рівень HbA1c — 8,85 [7,5; 10,0] %, середня тривалість ЦД — 7 [4; 11] років.

Дослідження проведено з використанням опитувальника PSQI, який містить сім компонентів (суб'єктивна якість сну, затримка сну, тривалість сну, ефективність сну, порушення сну, вживання снодійних препаратів та денна дисфункція) [50—52]. Кожний компонент оцінюють 0—3 балами. Якщо сумарний бал > 5, то це свідчить про порушення сну.

Середнє значення сумарного бала за опитувальником PSQI становило 5,85 [3,75; 7,00]. Близько половини пацієнтів (46,2 %) набрали > 5 балів, що свідчить про порушення якості сну (рисunek). Найменший та найвищий бал у вибірці мали 0,76 % респондентів.

При ретельнішому аналізі отриманих результатів (таблиця) виявлено, що кожен третій пацієнт (33,87 %) суб'єктивно оцінює якість сну як досить погану або дуже погану. Однак з відповідей на наступні запитання опитувальника з'ясувалося, що порушення сну з різних причин мали 97,58 % пацієнтів. Найчастішою причиною була ніктурія. Затримку сну відзначили 79,84 % опитаних, причому вживання снодійних зазначили лише 14,52 % респондентів. У кожного десятого (11,29 %) пацієнта тривалість сну суттєво зменшена (< 5 год). А денна дисфункція, що виявлялася випадками засинання та сонливості за кермом, під час їди чи іншої активності, була наявна в 33,0 % пацієнтів.



Рисunek. Розподіл пацієнтів за сумарним балом опитувальника PSQI

Таблиця

Результати обстеження якості сну за опитувальником PSQI у хворих на цукровий діабет 2 типу

Компонент	Частота, %
Суб'єктивна якість сну	
Дуже добре	4,84
Досить добре	61,29
Досить погано	27,42
Дуже погано	6,45
Затримка сну, бали	
0	20,16
1	32,26
2	29,84
3	17,74
Тривалість сну, год	
> 7	68,55
6—7	14,52
5—6	5,65
< 5	11,29
Ефективність сну, %	
> 85	87,90
75—84	6,45
65—74	0,81
< 65	4,84
Порушення сну, бали	
0	2,42
1	58,87
2	37,10
3	1,61
Вживання снодійних	
Жодного разу протягом останнього місяця	85,48
Менше ніж один раз на тиждень	4,84
Один або два рази на тиждень	6,45
Три рази на тиждень або більше	3,23
Денна дисфункція, бали	
0	66,94
1	14,52
2	11,29
3	7,26

ВИСНОВКИ

Проведений аналіз літературних джерел свідчить про взаємозв'язок між ЦД і такими розладами сну, як інсомнія, циркадними порушеннями ритму сну та неспання, СОАС та СНН.

З огляду на частоту виявлення порушень сну у хворих на ЦД 2 типу за даними сучасних літературних джерел та власного дослідження, вивчення цієї проблеми є важливим для розробки алгоритму обстеження таких пацієнтів. Необхідно звертати увагу лікарів-ендокринологів на стан сну пацієнтів та за потреби направляти їх до сомнологів.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є детальніше дослідження причин порушення сну в пацієнтів із ЦД 2 типу та їх взаємозв'язку з показниками вуглеводного обміну. Актуальним є пошук можливостей усунення цих причин шляхом доповнення основної терапії ЦД 2 типу.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: аналіз проблеми, розроблення концепції статті, редагування — А. М. Урбанович, аналіз літератури, обстеження пацієнтів, аналіз даних — С. І. Шидула

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Романюк СІ, Комісаренко СВ. Для чого потрібні циркадні ритми, або як змінити хід «біологічного годинника»: Нобелівська премія з фізіології і медицини 2017 року. Вісник НАН України. 2017;12:51-63. <https://doi.org/10.15407/visn2017.12.050>.
2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al., on behalf of the American Diabetes Association. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S1-S4. doi: 10.2337/dc23-Sint. PMID: 36507647; PMCID: PMC9810461.
3. Koopman ADM, Beulens JW, Dijkstra T, Pouwer F, Bremmer MA, van Straten A, Rutters F. Prevalence of Insomnia (Symptoms) in T2D and Association With Metabolic Parameters and Glycemic Control: Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar 1;105(3):614-43. doi: 10.1210/clinem/dgz065. PMID: 31603475; PMCID: PMC7110921.
4. Lamond N, Tiggemann M, Dawson D. Factors predicting sleep disruption in Type II diabetes. Sleep. 2000 May 1;23(3):415-6. PMID: 10811386.
5. Kuo CP, Lu SH, Huang CN, Liao WC, Lee MC. Sleep quality and associated factors in adults with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Int J Environ Res Public Health. 2021 Mar 15;18(6):3025. doi: 10.3390/ijerph18063025.
6. Hipólido DC, Suchecki D, de Carvalho Pinto AP, Chiconelli Faria E, Tufik S, Luz J. Paradoxical sleep deprivation and sleep recovery: effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, energy balance and body composition of rats. Journal of Neuroendocrinology. 2006;18:231-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2006.01412.x>.

7. Eri Tajiri, Eiichi Yoshimura, Yoichi Hatamoto, Hiroaki Tanaka, Seiya Shimoda. Effect of sleep curtailment on dietary behavior and physical activity: A randomized crossover trial, *Physiology & Behavior*. 2018;184:60-7. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.11.008>.
8. Rao MN, Neylan TC, Grunfeld C, Mulligan K, Schambelan M, Schwarz JM. Subchronic sleep restriction causes tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1664-71. doi: 10.1210/jc.2014-3911.
9. Broussard JL, Chapotot F, Abraham V, et al. Sleep restriction increases free fatty acids in healthy men. *Diabetologia*. 2015;58(4):791-8. doi: 10.1007/s00125-015-3500-4.
10. Sweeney EL, Jeromson S, Hamilton DL, Brooks NE, Walshe IH. Skeletal muscle insulin signaling and whole-body glucose metabolism following acute sleep restriction in healthy males. *Physiol Rep*. 2017;5(23):e13498. doi: 10.14814/phy2.13498.
11. Sondrup N, Tormannsen AD, Eriksen JN, et al. Effects of sleep manipulation on markers of insulin sensitivity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Sleep Medicine Reviews*, 2022;62:101594. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2022.101594>.
12. Lu H, Yang Q, Tian F, et al. A meta-analysis of a cohort study on the association between sleep duration and type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2021;2021:8861038. doi: 10.1155/2021/8861038.
13. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016;30:11-24. doi: 10.1016/j.smrv.2015.10.002.
14. Otaka H, Murakami H, Nakayama H, et al. Association between insomnia and personality traits among Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2019;10(2):484-90. doi: 10.1111/jdi.12927.
15. Darraj A, Mahfouz MS, Alsabaani A, Sani M, Alameer A. Assessment of sleep quality and its predictors among patients with diabetes in Jazan, Saudi Arabia. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:523-31. doi: 10.2147/DMSO.S178674.
16. Luyster FS, Dunbar-Jacob J. Sleep quality and quality of life in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Educ*. 2011;37(3):347-55. doi: 10.1177/0145721711400663.
17. Li Y, Buys N, Li L, Sun J. Sleep quality and its determinants among type 2 diabetes patients with comorbid metabolic syndrome. *diabetes metab syndr obes*. 2022 Nov 7;15:3469-82. doi: 10.2147/DMSO.S386299.
18. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-94. doi: 10.1378/chest.14-0970.
19. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675-700. doi: 10.1111/jsr.12594.
20. Lin CL, Chien WC, Chung CH, Wu FL. Risk of type 2 diabetes in patients with insomnia: A population-based historical cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(1). doi: 10.1002/dmrr.2930. doi: 10.1002/dmrr.2930.
21. Zhang Y, Lin Y, Zhang J, et al. Association between insomnia and type 2 diabetes mellitus in Han Chinese individuals in Shandong Province, China. *Sleep Breath*. 2019 Mar;23(1):349-54. doi: 10.1007/s11325-018-1687-6. Epub 2018 Jun 30. PMID: 29961182.
22. Mostafa SA, Mena SC, Antza C, Balanos G, Nirantharakumar K, Tahrani AA. Sleep behaviours and associated habits and the progression of pre-diabetes to type 2 diabetes mellitus in adults: A systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res*. 2022 May-Jun;19(3):14791641221088824. doi: 10.1177/14791641221088824.
23. Platon AL, Stelea CG, Boișteanu O, Patrascanu E, Zetu IN, Roșu SN, Trifan V, Palade DO. An Update on Obstructive Sleep Apnea Syndrome-A Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Aug 13;59(8):1459. doi: 10.3390/medicina59081459. PMID: 37629749; PMCID: PMC10456880.
24. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504. Published 2017 Mar 15. doi: 10.5664/jcsm.6506.
25. Rajesh S, Wonderling D, Simonds AK; Guideline Committee. Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and obesity hyperventilation syndrome in over 16s: summary of NICE guidance [published correction appears in *BMJ*. 2022 Mar 9;376:o619]. *BMJ*. 2021;375:n2360. Published 2021 Nov 8. doi: 10.1136/bmj.n2360.
26. Fallahi A, Jamil DI, Karimi EB, Baghi V, Gheshlagh RG. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(4):2463-8. doi: 10.1016/j.dsx.2019.06.030.
27. Singh A, Chaudhary SC, Gupta KK, Sawlani KK, Singh A, Singh AB, Verma AK. Prevalence of obstructive sleep apnea in diabetic patients. *Ann Afr Med*. 2021 Jul-Sep;20(3):206-211. doi: 10.4103/aam.aam_43_20. PMID: 34558450; PMCID: PMC8477286.
28. Wang C, Tan J, Miao Y, Zhang Q. Obstructive sleep apnea, prediabetes and progression of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2022;13(8):1396-411. doi: 10.1111/jdi.13793.
29. Herth J, Sievi NA, Schmidt F, Kohler M. Effects of continuous positive airway pressure therapy on glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2023;32(169):230083. Published 2023 Sep 6. doi: 10.1183/16000617.0083-2023.
30. Cattazzo F, Pengo MF, Giontella A, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Glucose and Lipid Profiles in Patients With Obstructive Sleep Apnoea: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Bronconeumol*. 2023 Jun;59(6):370-376. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2023.03.012. Epub 2023 Mar 21. PMID: 37024342.
31. Roenneberg T, Pilz LK, Zerbini G, Winnebeck EC. Chronotype and social jetlag: A (Self-) critical review. *Biology (Basel)*. 2019;8(3):54. Published 2019 Jul 12. doi: 10.3390/biology8030054.
32. Bouman EJ, Beulens JWJ, Groeneveld L, et al. The association between social jetlag and parameters of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res*. 2023;32(3):e13770. doi: 10.1111/jsr.13770.
33. Shan Z, Li Y, Zong G, et al. Rotating night shift work and adherence to unhealthy lifestyle in predicting risk of type 2 diabetes: results from two large US cohorts of female nurses. *BMJ*. 2018;363:k4641. Published 2018 Nov 21. doi: 10.1136/bmj.k4641.

34. 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;37(1):29-46. doi: 10.1080/07420528.2019.1683570.
35. Zitting KM, Vetrivelan R, Yuan RK, et al. Chronic circadian disruption on a high-fat diet impairs glucose tolerance. *Metabolism.* 2022;130:155158. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155158.
36. Bhatti P, Zhang Y, Song X, et al. Nightshift work and genome-wide DNA methylation. *Chronobiol. Int.* 2015;32:103-12. doi: 10.3109/07420528.2014.956362.
37. Peng H, Zhu Y, Goldberg J, Vaccarino V, Zhao J. DNA methylation of five core circadian genes jointly contributes to glucose metabolism: a gene-set analysis in monozygotic twins. *Front. Genet.* 2019;10:1-7. doi: 10.3389/fgene.2019.00329.
38. Petrenko V, Gandasi NR, Sage D, Tengholm A, Barg S, Dibner C. In pancreatic islets from type 2 diabetes patients, the dampened circadian oscillators lead to reduced insulin and glucagon exocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(5):2484-95. doi: 10.1073/pnas.1916539117.
39. Gandhi GR, Vasconcelos ABS, Wu DT, et al. Citrus flavonoids as promising phytochemicals targeting diabetes and related complications: a systematic review of in vitro and in vivo studies. *Nutrients.* 2020;12(10):2907. Published 2020 Sep 23. doi: 10.3390/nu12102907.
40. Surme S, Ergun C, Gul S, et al. TW68, cryptochromes stabilizer, regulates fasting blood glucose levels in diabetic ob/ob and high fat-diet-induced obese mice. *Biochem Pharmacol.* 2023;218:115896. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115896.
41. Becker PM, Novak M. Diagnosis, comorbidities, and management of restless legs syndrome. *Curr Med Res Opin.* 2014 Aug;30(8):1441-60. doi: 10.1185/03007995.2014.918029. Epub 2014 May 9. PMID: 24805265.
42. Gonzalez-Latapi P, Malkani R. Update on restless legs syndrome: from mechanisms to treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(8):54. Published 2019 Jun 27. doi: 10.1007/s11910-019-0965-4.
43. Akın S, Bölük C, Türk Börü Ü, et al. Restless legs syndrome in type 2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes.* 2019;13(1):87-91. doi: 10.1016/j.pcd.2018.08.006.
44. Sabic A, Sinanovic O, Sabic D, Galic G. Restless legs syndrome in patients with hypertension and diabetes mellitus. *Med Arch.* 2016;70(2):116-8. doi: 10.5455/medarch.2016.70.116-118.
45. Modarresnia L, Golgiri F, Madani NH, Emami Z, Tanha K. Restless legs syndrome in Iranian people with type 2 diabetes mellitus: the role in quality of life and quality of sleep. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(2):223-8. Published 2018 Feb 15. doi: 10.5664/jcsm.6938.
46. Bener A, Al-Hamaq AOA, Ağan AF, Öztürk M, Ömer A. The prevalence of restless legs syndrome and comorbid condition among patient with type 2 diabetic mellitus visiting primary healthcare. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(12):3814-20. Published 2019 Dec 10. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_463_19.
47. Kalra S, Gupta A. Diabetic Painful Neuropathy and Restless Legs Syndrome in Diabetes. *Diabetes Ther.* 2018 Apr;9(2):441-447. doi: 10.1007/s13300-018-0376-6. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29427229; PMCID: PMC6104281.
48. Laverty B, Puthezhath Jayanandan S, Smyth S. Understanding the relationship between sleep and quality of life in type 2 diabetes: A systematic review of the literature. *J Health Psychol.* 2023;28(8):693-710. doi: 10.1177/13591053221140805.
49. Chan K, Wong FS, Pearson JA. Circadian rhythms and pancreas physiology: A review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:920261. Published 2022 Aug 10. doi: 10.3389/fendo.2022.920261.
50. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research (Authors Daniel J. Buysse, Charles F. Reynolds III, Timothy H. Monk, Susan R. Berman, and David J Kupfer, © University of Pittsburgh 1989).
51. Денісєвська АЄ. Особливості взаємозв'язку якості сну та якості життя. *Габітус.* 2021;(20):109-13. doi: 10.32843/2663-5208.2021.23.18.
52. Кондратюк ВЕ, Петрова АС. Взаємозв'язок якості сну у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом, з мелатонінотворною функцією епіфіза. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2021;(3):23-30. doi: 10.30978/CEES-2021-3-23.

РЕЗЮМЕ

Проаналізовано стан вивчення проблеми розладів сну в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Механізми, що лежать в основі зв'язку між безсонням і контролем глікемії, є складними, оскільки як ЦД може спричиняти порушення сну, так і безсоння може погіршувати перебіг діабету. Відомо, що порушення сну (коротка (< 6 год) або довга (> 8 год) тривалість сну) асоціюються з підвищеним ризиком виникнення діабету. За даними останніх світових досліджень, поширеність порушень сну в пацієнтів із ЦД становить від 28,0 до 59,1 %. Власне дослідження, проведене із використанням опитувальника (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)), виявило наявність порушень сну в 46,2 % пацієнтів із ЦД 2 типу у Львові. Аналіз літературних джерел свідчить про взаємозв'язок між ЦД і такими розладами сну, як інсомнія, циркадними порушеннями ритму сну та неспання, синдром обструктивного апное уві сні, синдром неспокійних ніг. Наведено класифікацію, принципи діагностики та лікування цих розладів. Направлення пацієнтів до спеціалістів зі сну для лікування розладів сну та використання гігієни сну в лікуванні діабету може виявитися ефективним для полегшення симптомів, профілактики ускладнень ЦД і поліпшення якості життя пацієнтів. Циркадні молекули, такі як нобілетин, агоністи REV-ERB і стабілізатори CRY, продемонстрували ефективність у доклінічних дослідженнях, що може стати підґрунтям для розробки нових методів лікування захворювань, пов'язаних із порушенням циркадної регуляції. З огляду на частоту виявлення порушень сну у хворих на ЦД 2 типу за

даними сучасних літературних джерел та власного дослідження, вивчення цієї проблеми є важливим для розробки алгоритму обстеження таких пацієнтів. Необхідно звертати увагу лікарів-ендокринологів на стан сну пацієнтів та за потреби направляти їх до сомнологів. Перспективним є детальніше дослідження причин порушення сну в пацієнтів із ЦД 2 типу та їх взаємозв'язку з показниками вуглеводного обміну. Актуальним є пошук можливостей усунення цих причин шляхом доповнення основної терапії ЦД 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, розлади сну, індекс якості сну.

ABSTRACT

Sleep disorders and diabetes mellitus. Literature review and own data

A. M. Urbanovych, S. I. Shykula

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

The article presents analysis of current research on sleep disorders in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The mechanisms underlying the relationship between insomnia and glycemic control are complex, as both DM can cause sleep disorders and insomnia can worsen the course of diabetes. It is well known that both short (< 6 hours) and long (> 8 hours) sleep durations are associated with an elevated risk of diabetes development. The reported prevalence of sleep disorders in diabetes patients ranges between 28.0 % and 59.1 %. Our investigation performed in Lviv with the use of Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) questionnaire,

identified that 46.2 % of T2DM patients experienced sleep disorders. A comprehensive literature review also unveils association between DM and diverse sleep disorders such as insomnia, circadian rhythm disturbances, obstructive sleep apnea (OSA), and restless legs syndrome (RLS). The article furnishes insights into the classification, diagnostic principles, and treatment modalities for these disorders. Referral of patients to sleep specialists for the management of sleep disorders and the integration of sleep hygiene into diabetes care can effectively mitigate symptoms, forestall DM complications, and enhance patients' quality of life. Circadian molecules like nobiletin, REV-ERB agonists, and CRY stabilizers have demonstrated efficacy in preclinical studies and hold potential for the development of novel treatments for conditions associated with circadian dysregulation. Considering the frequency of detection of sleep disorders in T2DM patients according to the modern literary sources and own research, the study of this problem is important for the development of an algorithm for the examination of such patients, namely the need for endocrinologists to pay attention to the sleep status of patients and, if necessary, to refer them to somnologists. Further investigation into the etiology of sleep disorders in T2DM patients and their correlation with carbohydrate metabolism indicators exhibits promise. It is imperative to explore avenues to address these causes by complementing the primary therapy for T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, sleep disorders, sleep quality index.

Дата надходження до редакції 21.02.2024 р.

Дата рецензування 25.04.2024 р.

Дата підписання статті до друку 07.05.2024 р.