

Ожирение и сон

Н.В. Струева^{1*}, М.Г. Полуэктов², Л.В. Савельева¹, Г.А. Мельниченко¹

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

²ФГБУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
(ректор – член-корр. РАМН, профессор, д.м.н. П.В. Глыбочко)

Резюме. За последние десятилетия во многих странах мира все более острой становится проблема нарушений сна, причем это совпадает с ростом заболеваемости ожирением. Сложность изучения патогенетических связей между данными патологиями заключается в наличии множества факторов, влияющих как на развитие и прогрессирование ожирения, так и непосредственно на сон. Наиболее часто встречающиеся нарушения сна у пациентов с ожирением – синдром обструктивного апноэ сна и синдром инсомнии. В обзоре литературы представлены сведения о взаимосвязи нарушений сна с ожирением, где ключевая роль отводится изменению секреции гормонов, регулирующих аппетит и энергетический баланс.

Obesity and sleep

Strueva N.V.*¹, Poluektov M.G.², Saveleva L.V.¹, Melnichenko G.A.¹

¹Endocrinology research centre; 11 Dmitry Ulyanov st, Moscow, Russia, 117036

²I.M. Sechenov's First Moscow State Medical University; Ul. Trubetskaya dom 8, building 2, Moscow, Russian Federation 119991

Abstract. Over the past decade in many countries of the world are an increasingly serious problem of sleep disorders and it coincides with the growing incidence of obesity. Complexity of pathogenesis links between the abnormalities consists of factors that influence the development and progression of obesity and directly to sleep. The most common sleep disorders in obese patients – obstructive sleep apnea and insomnia syndrome. This review provides information of correlation between obesity and sleep disorders, in which a key role is a hormones secretion changing which regulate appetite and energy balance. *Key words: weight, sleep, obesity, metabolic syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, insomnia*

*Автор для переписки/Correspondence author – nstr84@mail.ru

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2071-8713-3860>

Циркадный ритм секреции гормонов

Чередование состояний сна и бодрствования подчиняется хронобиологическим закономерностям. За генерацию циркадных ритмов отвечает супрахиазмальное ядро в гипоталамусе, исполняя роль «биологических часов». Импульсная секреция многих гормонов и биологически активных веществ имеет характерную суточную динамику и тесно связана с определенными стадиями сна [22]. В норме циркадные ритмы синхронизированы с 24-часовым циклом «день-ночь». Наряду с супрахиазмальными ядрами гипоталамуса за хронобиологическую регуляцию в организме отвечает эпифиз, секретируя гормон мелатонин. Мелатонин – основной компонент пейсмейкерной системы организма, функцией которого является передача информации о световом режиме организму, регулируя цикл сон-бодрствование. Суточный ритм мелатонина характеризуется высоким уровнем гормона ночью с пиком секреции между полуночью и 4 часами утра и низким уровнем в течение дня. В процессе старения циркадный ритм секреции мелатонина сохраняется, но его среднесуточные концентрации у пожилых людей на 50% меньше, чем у молодых. Биологическая роль мелатонина в организме разнообразна, показана

его антиоксидантная, противоопухолевая, иммуномодулирующая, противотревожная и антидепрессивная активность. До настоящего времени роль мелатонина в развитии эндокринных заболеваний не определена, ведутся дискуссии о влиянии гормона на репродуктивную систему у женщин, что диктует необходимость дальнейших исследований.

Кортикотропин-релизинг гормон (КРГ) и аденокортикотропный гормон (АКТГ) имеют пик секреции утром, определяя суточный ритм секреции кортизола с максимальной концентрацией гормона в утренние, а минимальной – в вечерние часы.

Секреция тиреотропного гормона (ТТГ) происходит в пульсирующем режиме, частота и амплитуда пульсации увеличиваются в вечернее время, с пиком секреции между 23.00 и 04.00 ч и снижаются до минимальных значений в первой половине дня.

Секреция соматотропного гормона (СТГ) имеет пульсирующий характер с выраженным суточным ритмом и зависит от возраста, пола, стадии пубертата. По контрасту с другими гормонами СТГ исключительно тесно ассоциирован с определенными фазами сна. Показано, что максимальная секреция гормона роста (около 80%) осуществляется одним пульсом во время глубокого

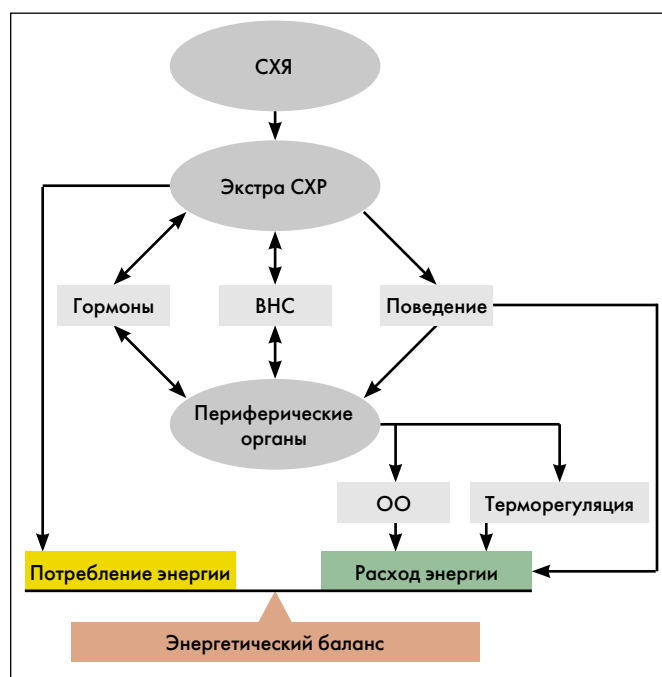


Рис. 1. Циркадный контроль энергетического обмена.

СХЯ – супрахиазмальное ядро гипоталамуса. Экстра СХР – дополнительные экстра-супрахиазмальные регионы гипоталамуса: дугообразное ядро, паравентрикулярное ядро, латеральное ядро и дорсомедиальное ядро; ОО – основной обмен; ВНС – вегетативная нервная система.

(Wenyu Huang J et al., 2011)

медленного сна (дельта-сна), характеризующегося медленноволновой активностью, а базальная секреция гормона близка к нулю.

Фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны. Для взрослых людей характерна импульсная секреция гонадотропных гормонов на протяжении 24 ч, их тесная связь с процессом ночного сна выявляется только в пубертатном периоде. Однако у молодых мужчин наиболее высокие уровни тестостерона, ассоциированные с секрецией ЛГ, отмечаются в утренние часы.

Инсулин. С помощью клэмп-метода было показано наличие независимого от приема пищи суточного ритма секреции инсулина, который, вероятно, обусловлен изменениями чувствительности тканей к нему и толерантности к глюкозе. Минимальная секреция инсулина отмечается в период между серединой ночи и 6 ч утра и ассоциирована с изменением секреции контринсулярных гормонов.

Пролактин. В нормальных условиях секреция пролактина нарастает после засыпания в течение 60–90 минут и сохраняется стабильно высокой в течение всего периода сна. Максимальная секреция гормона отмечается между 5 и 7 ч утра, а после пробуждения она резко падает в течение часа, достигая минимальной концентрации в крови около полудня. Дневные засыпания также связаны с увеличением секреции пролактина.

Известно, что цикл сон-бодрствование влияет на основной обмен, пищевое поведение, физическую активность (рис. 1).

Большинство гормонов, регулирующих аппетит, также имеют циркадный ритм секреции, сопряжен-

ный с циклом «сон-бодрствование». Лептин и грелин оказывают противоположное воздействие на центры голода и насыщения в гипоталамусе, через взаимодействие с нейропептидами, контролирующими потребление пищи (нейропептид Y, агути-подобный белок, меланокортины и др.), отвечая, таким образом, за регуляцию массы тела. Лептин, вырабатываемый белой жировой тканью, влияет на запасы жира в организме через центральные механизмы, его уровни увеличиваются после еды и в ночное время, приводя к снижению аппетита. Грелин продуцируется в основном P/D1-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка, стимулирует аппетит и циркулирует, в основном, в неактивной форме и становится биологически активным (ацилированный грелин) в ответ на голодание. Во время сна происходит повышение общего грелина, с уменьшением соотношения общий/активный грелин по сравнению с бодрствованием. При вынужденном смещении суточного ритма у взрослых (средний возраст 25,5 лет; ИМТ 25,1 кг/м²) исследователи наблюдали снижение лептина, повышение постпрандиальной гликемии, инсулина, среднего артериального давления и изменение ритма секреции кортизола с более высокими пиками пред сном и после пробуждения [52]. По некоторым данным, люди, работающие по сменному графику, имеют более высокую заболеваемость сахарным диабетом, ожирением и сердечно-сосудистую патологию [8], а в нескольких исследованиях прослеживается связь между изменением экспрессии clock-генов и сахарным диабетом [72], ожирением и метаболическим синдромом [54], хотя патогенетические механизмы, лежащие в основе этой ассоциации, до конца не изучены.

Нарушения сна, связанные с ожирением

За последние десятилетия во многих странах мира все более острой становится проблема нарушений сна, причем это совпадает с ростом заболеваемости ожирением. Прогресс в социально-экономическом развитии, появление искусственного освещения в начале прошлого века, всеобщая компьютеризация, телевидение и другие электронные средства массовой информации привели к изменению образа жизни людей и к сокращению продолжительности сна. В период с 1960 по 2000 гг. количество людей, страдающих ожирением, удвоилось, в то же время, по имеющимся данным, средняя продолжительность ночного сна сократилась на 1,5–2 ч [44]. По данным зарубежных источников, 35% взрослого населения спят менее 7 ч в сутки, а одна четвертая часть взрослого и большая часть детей и подростков имеют проблемы со сном [13]. До настоящего времени ни один объективный метод не доступен для определения количества времени сна, достаточного для взрослых. Тем не менее, продолжительность сна в среднем 7,5 ч в сутки считается оптимальной для взрослых, при отсутствии сонливости в дневное время [13, 18]. По данным мета-анализа, включающего 45 исследований, посвященного этой проблеме, можно судить о повышенном риске развития ожирения у лиц с недостаточной продолжительностью сна, причем данная тенденция прослеживалась как среди взрослых,

так и среди детей. Для определения количественного отношения между ожирением и недостаточной продолжительностью сна для каждого отдельного исследования вычислялось отношение шансов и коэффициент регрессии с определением 95% доверительного интервала. Было показано, что сокращение продолжительности сна на 1 ч в день ассоциировано с увеличением индекса массы тела (ИМТ) на 0,35 кг/м² (обобщенное значение шансов для исследований среди взрослых составило 1,55 (от 1,43 до 1,68, $p < 0,05$), а коэффициент регрессии для изменений в ИМТ при уменьшении продолжительности сна на один час составил -0,35 [12]. Поперечное исследование The Whitehall II Study, в которое вошел 5021 человек в возрасте 35–55 лет, демонстрирует наличие достоверных ассоциаций между короткой продолжительностью сна (≤ 5 ч), индексом массы тела и окружностью талии, а также повышенный риск развития ожирения [59]. Результаты других работ подтверждают гипотезу о том, что сокращение сна приводит к увеличению массы тела с течением времени [19, 21]. В исследовании с участием 31 477 мужчин и 3770 женщин, сокращение продолжительности сна до 5–6 ч в сутки было связано с повышенным риском избыточной массы тела у мужчин в течение одного года [70].

Поскольку большинство эпидемиологических исследований подтвердило наличие ассоциаций между сокращением продолжительности сна и избыточной массой тела, в настоящее время продолжается интенсивное изучение причинно-следственных взаимосвязей между сном и ожирением. Все больше накапливается данных, подтверждающих, что нарушения сна могут приводить к нарушению метаболизма, в том числе жирового обмена. Известно, что ожирение характерно для больных с нарушениями сна. Яркими примерами сочетания эндокринно-обменных, мотивационных нарушений и нарушений сна являются синдром ночной еды и сезонные аффективные расстройства. Эмоциогенное пищевое поведение у пациентов с синдромом ночной еды представлено переизбытком с нарушением суточного ритма приема пищи и проявляется клинической триадой симптомов, таких как утренняя анорексия, вечерняя/ночная булимия и гиперсомния. Гиперсомния — это нарушение сна, характеризующееся повышенной дневной сонливостью, увеличенной продолжительностью ночного сна при отсутствии «освежающего» эффекта ночного сна. Насыщаемость при этом синдроме формируется очень медленно, при этом больные не могут заснуть, не съев избыточного количества пищи, а физическая активность у этих пациентов минимальная в течение всего дня. Нарушения сна и пищевого поведения могут наблюдаться в рамках сезонных аффективных расстройств (САР), главным клиническим симптомом является депрессия, возникающая исключительно в темное время года, сочетающаяся с булимией и гиперсомнией. В светлый период года у пациентов с САР не выявляется никаких нарушений, кроме ожирения [3].

Данные современных исследований с применением новейших методик определения профилей секреции

гормонов позволяют говорить о нарушении сна и бодрствования с ожирением через изменение их секреции. Гормональные изменения наиболее изучены у пациентов с нарушениями сна, обусловленными расстройствами дыхания во сне, синдромом инсомнии и при экспериментальной депривации сна у здоровых добровольцев.

Депривация сна — это недостаток или полное отсутствие удовлетворения потребности во сне. Может возникнуть как результат расстройств сна, осознанного выбора или принудительно, например в эксперименте. Показано снижение ночной и повышение дневной концентрации грелина в исследованиях с ограничением времени сна у здоровых добровольцев, что, по-видимому, способствует повышению аппетита, гиперфагии, увеличивая риск развития ожирения в будущем [58]. Эти данные согласуются с исследованием Taheri S. с соавт., показывающим снижение лептина, повышение грелина у пациентов с недостаточным сном [61]. Известно, что значимую роль в поддержании энергетического баланса играют тиреоидные гормоны, которые повышают температуру тела и уровень основного обмена, усиливают липолиз и тормозят липогенез. В ряде работ сообщается, что потеря сна влияет на функцию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Известно, что острая депривация сна связана с повышением ТТГ, а также уровнем св. Т3 и св. Т4 в вечернее время [17]. L. Kessler с соавт. показали, что частичное ограничение времени сна (до 5,5 ч в течение 14 дней) у здоровых пациентов среднего возраста сопровождалось умеренным, но статистически значимым снижением уровня ТТГ и свободного Т4 у женщин. Эти результаты позволяют предположить наличие ассоциации между метаболическими и психическими изменениями у пациентов с нарушениями сна с тиреоидной функцией, требующие дальнейшего изучения [32]. Ряд работ продемонстрировал связь между острой потерей сна и нарушением импульсной и ночной секреции соматотропного гормона, являющегося важным липолитическим фактором [71]. Экспериментальные работы, в которых изучалось влияние продолжительности сна на энергетический обмен, немногочисленны. Jonge L. и соавт., оценивая основной обмен методом непрямой калориметрии, установили, что сокращение времени сна и низкая эффективность сна ассоциированы с повышением расхода энергии, свободного кортизола и дофамина в суточной моче, а низкая эффективность сна — с повышением дыхательного коэффициента [15]. Дыхательным коэффициентом (ДК) называется отношение объема выделенного CO₂ к объему поглощенного O₂. ДК различен при окислении белков, жиров и углеводов, более высокие значения предполагают большее окисление углеводов, напротив, низкие — окисление жиров. Таким образом, высокий дыхательный коэффициент является фактором, предрасполагающим к накоплению жировой массы.

Согласно Международной классификации расстройств сна, **инсомния** (бессонница) определяется как «повторяющиеся нарушения инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, случаю-

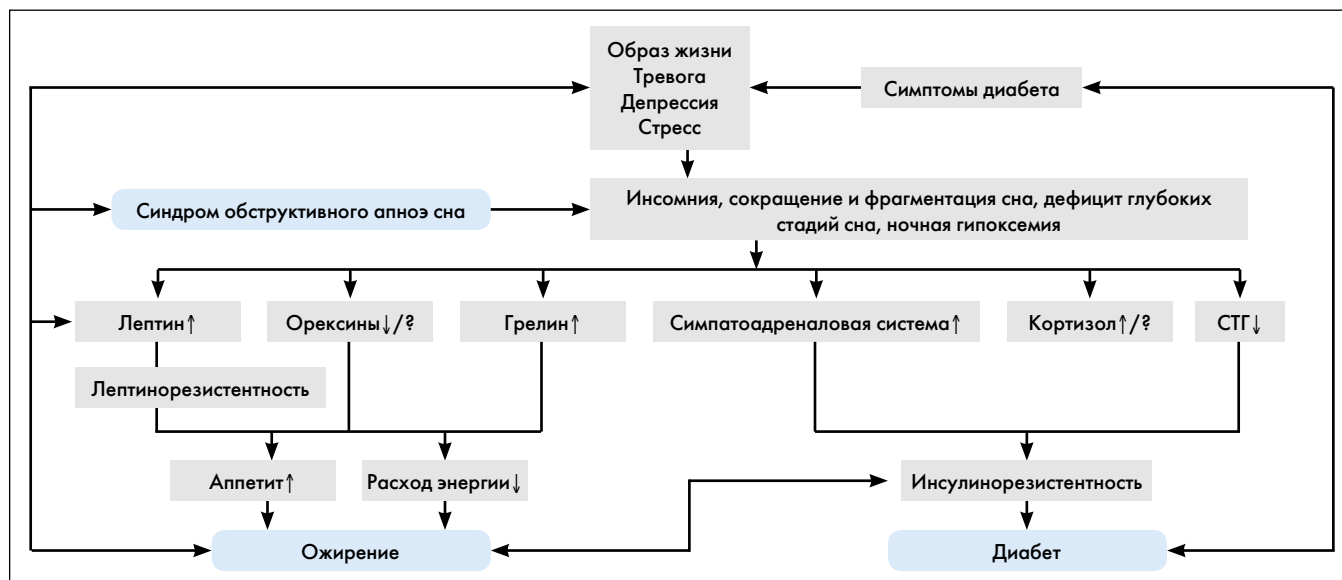


Рис. 2. Взаимосвязь между сном, ожирением и диабетом (модификация Lucassen EA et.al 2012).

щиеся несмотря на наличие достаточного количества времени, условий для сна и проявляющиеся нарушениями дневной деятельности различного вида» [7]. Полисомнографическими коррелятами этих нарушений являются увеличенная представленность поверхностных стадий, частые пробуждения, длительные периоды бодрствования внутри сна, редукция глубоких стадий сна, увеличение двигательной активности [4]. В продольном исследовании, целью которого было изучение связи между синдромом инсомнии и избыточным весом среди работников города Хельсинки в возрасте 40–60 лет, было показано, что ИМТ связан с постоянными и возрастающими симптомами бессонницы с течением времени [38]. По результатам многочисленных работ продемонстрирован повышенный риск ожирения среди людей с недостаточной продолжительностью сна, однако исследования, где были рассмотрены потенциальные механизмы, при помощи которых синдром инсомнии может влиять на прогрессирование ожирения, немногочисленны. Известно, что инсомния является стрессовым фактором для организма, а чрезмерное возбуждение является основным признаком бессонницы. У пациентов с хронической бессонницей отмечается повышенная активация симпатической нервной системы, как в ночное, так и дневное время [69]. Гиперактивация симпатической нервной системы может влиять на функционирование центров гипоталамуса, ответственных за энергетический баланс, а также приводить к сенсibilизации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). В ряде работ показано, что хроническая бессонница, не связанная с депрессией, ассоциируется с повышенным уровнем кортизола преимущественно в вечернее время и первую половину ночи [48, 68]. Влияние хронической инсомнии на секрецию СТГ не известно, однако с возрастом происходит закономерное снижение гормона роста, а также уменьшение общей продолжительности сна, связанное с фрагментацией сна и ранними утренними пробуждениями.

Таким образом, прибавка веса у пациентов с хронической бессонницей может быть обусловлена гормональным дисбалансом, на фоне гиперактивации

симптоадреналовой системы, приводящим к снижению чувства насыщения, усилению чувства голода, снижению скорости метаболических процессов и различным вегетативным нарушениям. А повышенная дневная сонливость — к снижению физической активности, что приводит к дальнейшей прибавке в весе и неэффективности комплексной терапии ожирения.

Моделью сочетания грубого расстройства сна и ожирения является **синдром обструктивного апноэ во сне** — состояние, характеризующееся повторением эпизодов обструкции верхних дыхательных путей во время сна, обычно ассоциированных с падением уровня насыщения крови кислородом. Ожирение — наиболее значимый фактор, предрасполагающий к развитию обструкции дыхательных путей [2]. Распространенность расстройств дыхания во сне обструктивного характера в среднем составляет 2% и 4% среди женщин и мужчин среднего возраста соответственно. Распространенность СОАС у больных с ожирением превышает 30%, достигая 50–98% у пациентов с морбидным ожирением [46, 50]. Показано, что увеличение значения ИМТ на одно стандартное отклонение сопровождается трехкратным увеличением риска апноэ-гипопноэ во сне. Большинство исследователей относят СОАС к самостоятельному фактору риска сердечно-сосудистых заболеваний, отмечая его потенциально важный вклад в развитие «метаболического синдрома» и сахарного диабета [5]. Значение проблемы определяется высокой частотой тяжелых осложнений у лиц с СОАС, таких как нарушения ритма сердца, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения и внезапная смерть во время сна. Патогенетические механизмы, лежащие в основе повышенного риска развития метаболических нарушений у пациентов с расстройствами дыхания во сне, до конца не изучены. Большую роль отводят повышению симпатической активности, на фоне ночной гипоксемии и депривации жизненно важных стадий сна — основных звеньев патогенеза СОАС [62]. Воздействие этих факторов влияет на обмен веществ и отягощает течение ожирения (рис. 2).

По данным нескольких исследований, гиперактивация симпатической системы у пациентов с СОАС

сопровождается повышением секреции катехоламинов в крови и моче с отсутствием ночного снижения концентрации адреналина, норадреналина и их метаболитов в моче [35]. Myhill P. с соавт. показали достоверное снижение суточной экскреции норадреналина в моче ($p=0,02$) после 3 месяцев регулярной терапии постоянным положительным давлением (СиПАП-терапии) [37]. В настоящее время установлено, что гормональные изменения, возникающие у пациентов с ожирением и СОАС вследствие изменения симпатической регуляции, вносят определенный вклад в развитие инсулинорезистентности, как у пациентов с ожирением, так и у людей с нормальной массой тела [28, 34]. Учитывая, что кортизол является стрессовым гормоном, а СОАС повышает активность симпатической нервной системы, предполагается, что грубая фрагментация сна в сочетании с редукцией дельта-сна множественными ЭЭГ активациями и ночной гипоксемией приводит к нарушению секреции кортизола. Имеются данные, что ночные пробуждения связаны с пульсирующей секрецией кортизола. Хотя, по результатам систематического обзора, включающего 15 исследований, изменения секреции кортизола у пациентов с СОАС являются неубедительными [65]. В литературе не удалось обнаружить достоверных различий уровня кортизола в плазме крови и в образцах слюны у пациентов с нарушениями дыхания во сне и без таковых. Только в одном исследовании обнаружено значимое повышение кортизола утром в плазме у пациентов с СОАС по сравнению с пациентами из группы контроля, сопоставимых по возрасту и ИМТ (489 ± 39 , 391 ± 22 мг/дл, $p < 0,05$) [10]. В части исследований изучали влияние СиПАП-терапии на секрецию кортизола. По данным одних авторов, СиПАП-терапия, посредством устранения основного патогенетического механизма СОАС — обструкции дыхательных путей во время ночного сна, не влияла на секрецию кортизола [45] по данным других исследований — приводила к достоверному снижению кортизола в плазме крови у пациентов с тяжелой формой СОАС [24, 53].

Помимо гиперсенситизации ГГНС, установлено, что расстройства дыхания во сне, сопровождающиеся фрагментацией сна, дефицитом глубоких стадий сна, приводят к нарушению секреции ряда гормонов, в частности нарушению выработки соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). С учетом важности метаболического действия СТГ, даже малые его изменения в 24-часовом профиле, могут быть связаны со значительными периферическими эффектами, приводящими к усугублению нарушений жирового обмена. У пациентов с ожирением и СОАС имеется нарушение периферической чувствительности к гормону роста с уменьшением как спонтанной, так и стимулированной секреции СТГ [39], а также тенденция к снижению концентрации ИФР-1 [66]. Установлено, что у взрослых пациентов с СОАС на фоне устранения эпизодов обструкции дыхательных путей отмечается увеличение секреции СТГ и, соответственно, метаболизма эндогенного жира.

Необходимо отметить, что у пациентов с СОАС происходит изменение гонадотропной функции неза-

висимо от выраженности ожирения. Недавние исследования показали, что средние уровни ЛГ и свободного тестостерона в ночное время (измеренные в сыворотке каждые 20 минут, с 22.00. до 7.00) были значительно ниже у пациентов с СОАС по сравнению с группой контроля — пациенты с ожирением без СОАС, независимо от возраста или степени ожирения [41]. Так, у пациентов среднего возраста ($49,2 \pm 4,4$) с ИМТ $30,9 \pm 4,5$, фрагментация сна и ночная гипоксемия были связаны со снижением импульсной секреции тестостерона, хотя в меньшей степени, чем с возрастом и ожирением [40].

До настоящего времени нет определенных данных о влиянии расстройств дыхания во сне на секрецию гормонов, регулирующих аппетит. Известно, что при ожирении происходит повышение уровня плазменного лептина и тенденция к снижению грелина и орексина А. По результатам нескольких исследований, у пациентов с ожирением, осложненным СОАС, отмечается повышение уровня сывороточного грелина и более низкие показатели орексина А в плазме крови, по сравнению с пациентами, сопоставимыми по ИМТ, не имеющими расстройств дыхания во сне [11, 67]. А в работе Chin K. и соавт. продемонстрировано снижение уровня лептина в плазме крови и уменьшение висцеральной жировой ткани по данным компьютерной томографии при использовании СиПАП-терапии в течение 6 месяцев у пациентов с тяжелой степенью СОАС [14].

Лечение больных ожирением, осложненным СОАС, представляет сложную задачу, так как СОАС и ожирение — это коморбидные и взаимоотягощающие состояния. По данным многочисленных работ выявлено, что снижение массы тела оказывается достаточно эффективным в отношении контроля нарушений дыхания во время сна у пациентов с ожирением. Так, всего лишь 10% снижения массы тела сопровождается уменьшением индекса дыхательных расстройств в 2,5 раза. Показано, что пациенты с апноэ сна больше предрасположены к дальнейшей прибавке массы тела по сравнению с больными без СОАС. Даже в случае проведения эффективной программы снижения массы тела, большинство больных впоследствии снова набирают исходный вес. Во многом эти трудности связаны с тем, что к гормональным факторам, препятствующим снижению веса, добавляются негативные влияния симптомов СОАС — повышенная дневная сонливость и малоподвижный образ жизни, не позволяющие пациентам расходовать получаемые с пищей калории. В настоящее время методом выбора в лечении СОАС, помимо коррекции веса, является терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовую маску во время сна (СиПАП-терапия). Многочисленными исследованиями продемонстрировано, что у пациентов с умеренной и тяжелой степенью СОАС регулярная СиПАП-терапия положительно влияет на гемодинамические и метаболические показатели [54]. Однако имеются и противоречивые данные о влиянии восстановления структуры сна на динамику веса [1, 31]. По данным одних авторов, на фоне проведения комплексного лечения ожирения, включая регулярную

СиПАП-терапию, отмечалось клинически значимое снижение массы тела у большинства больных ожирением [1]. Однако по результатам недавно проведенного мета-анализа, добавление СиПАП-терапии к комплексной программе снижения веса не привело к значимой его потере (-2,64 кг) [64]. Приведенные данные подчеркивают ведущую роль ожирения в генезе обструктивных апноэ во сне, которые в свою очередь негативно влияют на жировой обмен посредством изменения соматотропной функции гипофиза и функционального состояния ГГНС. Показано, что синдром обструктивного апноэ сна связан с увеличением распространения инсулинорезистентности, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности независимо от ожирения [55]. Предполагается, что эндокринные нарушения у пациентов с ожирением, осложненным СОАС, могут вносить дополнительный вклад в нарушение энергетического обмена, посредством усиления аппетита, снижения мобилизации жира из депо, predisposing к его отложению по висцеральному типу, а повышенная дневная сонливость и малоподвижный образ жизни не позволяют расходовать получаемые с пищей калории. Создается порочный круг, разорвать который представляется возможным только в случае комплексного лечения ожирения и нарушений сна.

Последние десятилетия все большее внимание исследователей привлекают гипоталамические пептиды — гипокретины (орексины А и В), играющие роль в развитии нарушений сна. Основной функцией гипокретинов является поддержание состояния бодрствования, так, эндогенная нехватка этих нейропептидов приводит к **нарколепсии** — диссомнии, проявляющейся нарушением цикла сон-бодрствование и неконтролируемым засыпанием. Установлено, что орексины стимулируют аппетит и потребление пищи [49], а орексинсодержащие нейроны активны во время бодрствования и в период расслабленного бодрствования, когда их уровни в ликворе максимальны. Депривация сна у животных сопровождается повышением уровней гипокретинов в спинномозговой жидкости [74]. В исследовании на мышах доказано, что орексинсодержащие нейроны гипоталамуса влияют на энергетический баланс, являясь посредником адаптивного увеличения возбуждения в ответ на голодание. Предполагается, что гипокретины также повышают базальный метаболизм. Отмечена отрицательная корреляция между уровнем плазменного орексина А и лептина и положительная — с уровнем плазменного грелина [23, 73]. Орексиnergическая система регулирует не только цикл сон-бодрствование, но и оказывает влияние на симпатическую активность и нейроэндокринную систему. Показано, что внутрижелудочковое введение орексина ведет к стимуляции секреции адренокортикотропного

гормона (АКТГ) и повышению уровня кортикостерона в плазме крови у крыс [36]. Влияние депривации сна на секрецию орексинов у здоровых людей мало изучено. Тем не менее, доказано, что для пациентов с нарколепсией характерно наличие аномально низких уровней орексинов, которые ассоциированы как с массой тела, так и с нарушенным сном [43]. При наблюдении за людьми и животными, страдающими нарколепсией, была отмечена склонность к ожирению, хотя аппетит при этом снижался. Ряд исследователей показали достоверное снижение концентрации орексина А в плазме крови у больных ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [6, 27]. Связь между дефицитом орексина и ожирением может объясняться замедлением основного обмена, уменьшением расхода энергии и снижением активности в дневное время, а также стимуляцией аппетита и гиперфагией на фоне развивающейся гиперлептинемии и «лептинорезистентности» [63]. Предполагается, что одним из факторов, приводящих к снижению гипокретинов в плазме крови, может быть СОАС. По результатам нескольких исследований было показано значительное снижение концентрации орексина А в крови у пациентов с нарушениями дыхания во сне обструктивного генеза по сравнению с пациентами без СОАС независимо от массы тела [11]. Ряд авторов предлагают рассматривать орексин А как предиктор тяжести СОАС и использовать его в качестве маркера для скрининга нарушений дыхания во сне. Таким образом, опыт изучения гипокретинов наглядно демонстрирует, как успехи молекулярной генетики открывают новые возможности изучения сна и ожирения.

Заключение

В настоящее время продолжается дискуссия о том, являются ли различные нарушения сна независимыми факторами риска развития ожирения и метаболического синдрома. По данным систематического обзора научных работ, проведенных с 1970 по март 2012 гг., эпидемиологические исследования свидетельствуют о связи между дефицитом сна и развитием ожирения и диабета в будущем. Экспериментальные данные до сих пор показывают вероятную связь между сокращением времени сна и энергетическим и углеводным обменом [33]. Тем не менее, достоверно можно утверждать, что расстройства дыхания во сне обструктивного характера, в сочетании ночной гипоксемией и дневной сонливостью — одна из основных причин развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. В связи с чем дальнейшее систематическое изучение синдрома обструктивного апноэ сна у лиц с эндокринопатиями необходимо для оптимизации ведения и профилактики внезапной смерти.

- Бузунов Р. В. Синдром обструктивного апноэ сна в сочетании с ожирением: особенности патогенеза, диагностики и лечения. Автореферат диссертации док. мед. наук, 2003.
- Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне. М.: Эйдос-Медиа, 2002.
- Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. Фарматека. 2009; 12: 91–94.
- Полуэктов М.Г., Левин Я.И. Инсомния и ее лечение снотворными препаратами. Лечащий врач. 2009; 5: 14–16.
- Фадеева М.И., Савельева Л.В., Фадеев В.В. Синдром обструктивного апноэ сна в практике врача-эндокринолога. Метаболизм и ожирение. 2010; 1: 3–10.
- Adam JA, Menheere PP, van Dielen FM, Soeters PB, Buurman WA, Greve JW. Decreased plasma orexin-A levels in obese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26(2): 274–6.
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed. Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science*. 2010; 330 (6009): 1349–1354.
- Bass J, Turek FW. Sleepless in America: a pathway to obesity and the metabolic syndrome? *Archives of Internal Medicine*. 2005; 165: 15–16.
- Bratel T, Wennlund A, Carlstrom K. Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea. Effects of continuous positive airway pressure (CPAP). *Respir Med*. 1999; 93: 1–7.
- Busquetsa X, Barbe F, Barcelob A, de la Penab M, Sigrizb N et al. Decreased Plasma Levels of Orexin-A in Sleep Apnea. *Respiration*. 2004; 71: 575–579.
- Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB et al. Meta-Analysis of Short Sleep Duration and Obesity in Children and Adults. *Sleep*. 2008; 31(5): 619–626.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Effect of short sleep duration on daily activities United States, 2005–2008. 2011; 60: 2239–2422.
- Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation*. 1999; 100: 706–712.
- Jonge L, Zhao X, Mattingly MS, Zuber SM, Piaggi P et al. Poor Sleep Quality and Sleep Apnea Are Associated with Higher Resting Energy Expenditure in Obese Individuals with Short Sleep Duration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(8): 2881–2889.
- Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, Kelly J, Ahima RS, Bjorbaek C, Flier JS, Saper CB, Elmquist JK. Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron* 1999; 23: 775–786.
- Gary KA, Winokur A, Douglas SD, Kapoor S, Zaugg L, Dinges DF. Total sleep deprivation and the thyroid axis: effects of sleep and waking activity. *Aviat Space Environ Med*. 1996; 67(6): 513–9.
- 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; 14: 191–203.
- Gunderson EP, Rifas-Shiman SL, Oken E, et al. Association of fewer hours of sleep at 6 months postpartum with substantial weight retention at 1 year postpartum. *Am J Epidemiol*. 2008; 167: 178–187.
- Hall MH, Muldoon MF, Jennings JR et al. Self-Reported Sleep Duration is Associated with the Metabolic Syndrome in Midlife Adults. *Sleep* 2008; 31(5): 635–643.
- Hasler G, Buysse DJ, Klaghofer R, et al. The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-Year prospective study. *Sleep*. 2004; 27: 661–666.
- Hastings M, O'Neill JS, Maywood ES. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J Endocrinol*. 2007; 195: 187–198.
- Haynes AC, Chapman H, Taylor C, Moore GB et al. Anorectic, thermogenic and anti-obesity activity of a selective orexin-1 receptor antagonist in ob/ob mice. *Regul. Pept*. 2002; 104: 153–159.
- Henley DE, Russell GM, Douthwaite JA et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 4234–4242.
- Hins J, Sériès F, Almérás N, Tremblay A Relationship between severity of nocturnal desaturation and adaptive thermogenesis: preliminary data of apneic patients tested in a whole-body indirect calorimetry chamber. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30: 574–577.
- Wenyu H, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *Clin Invest*. 2011; 121(6): 2133–2141.
- Ibrahim HS, Ghotny SS El, Morsy EY et al. Role of orexin-A in obesity and type 2 diabetes in male patients and its correlation with leptin hormone. *Alexandria Bulletin*. 2006; 42(3): 825–826.
- Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002; 165 (5): 670–676.
- Iyer SR, Iyer RR. Sleep and obesity in the causation of metabolic syndrome. *Int J Diab Dev Ctries*. 2006; 26(2): 63–69.
- Jung CM, Melanson EL, Frydendall EJ, Perreault L, Eckel RH, Wright KP Energy expenditure during sleep, sleep deprivation and sleep following sleep deprivation in adult humans. *J Physiol*. 2011; 589: 235–244.
- Kajaste S, Brander PE, Telakivi T, Partinen M, Mustajoki P. A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep Med*. 2004; 5(2): 125–31.
- Kessler L, Nedeltcheva A, Imperial J, Penev PD. Changes in Serum TSH and Free T4 during Human Sleep Restriction. *Sleep*. 2010; 33(8): 1115–1118.
- Killick R, Banks S, Liu PY. Implications of sleep restriction and recovery on metabolic outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(11): 3876–90.
- Kim NH. Obstructive sleep apnea and abnormal glucose metabolism. *Diabetes Metab J*. 2012; 36(4): 268–72.
- Kohler M, Stoewhas AC, Ayers L, Senn O, Bloch KE, Russi EW, Stradling JR. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 1192–1129.
- Kuru M, Ueta Y, Serino R, Nakazato M, Yamamoto Y, Shibuya I, Yamashita H.: Centrally administered orexin/hypocretin activates HPA axis in rats. *Neuroreport*. 2000; 11: 1977–1980.
- Myhill PC, Davis WA, Peters KE, Chubb SA, Hillman D, Davis TM Effect of continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(11): 4212–8.
- Lallukka T, Haario P, Lahelma E, Rahkonen O. Associations of relative weight with subsequent changes over time in insomnia symptoms: a follow-up study among middle-aged women and men. *Sleep Med*. 2012; 13(10): 1271–9.
- Lanfranco F, Motta G, Minetto MA, Baldi M, Balbo M, Ghigo E, Arvat E, Maccario M. Neuroendocrine Alterations in Obese Patients with Sleep Apnea Syndrome. *Int J Endocrinol*. 2010; 2010: 474–518.
- Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Herer P. Luteinizing Altered Hormone and Testosterone Secretion in Middle-Aged Obese Men with Obstructive Sleep Apnea. *Obesity Research*. 2005; 13 (4): 780–786.
- Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A, Herer P, Shen-Orr Z, Lavie L, Lavie P. Decreased Pituitary-Gonadal Secretion in Men with Obstructive Sleep Apnea The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002; 87 (7): 3394–3398.
- Lucassen EA, Rother KI, Cizza G: Interacting epidemics? Sleep curtailment, insulin resistance and obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 2012; 1264: 110–34.
- Nakamura M, Kanbayashi T, Sugiura T, Inoue Y. Relationship between clinical characteristics of narcolepsy and CSF orexin-A levels. *J. Sleep Res*. 2011; 20: 45–49.
- National Sleep Foundation. Sleep in America Poll. Washington DC; 2005.
- Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Kasza K, Schoeller DA, Penev PD. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89: 126–133.
- Penev PD. Sleep deprivation and energy metabolism: to sleep, perchance to eat? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007; 14: 374–381.
- Peppard PE, Young T, Palta M et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000; 284: 3015–3021.
- Rodenbeck A, Huether G, Ruther E, Hajak G. Interactions between evening and nocturnal cortisol secretion and sleep parameters in patients with severe chronic primary insomnia. *Neurosci Lett*. 2002; 324: 159–163.
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998; 92: 573–585.
- Salvador J, Iriarte J, Silva C, Gomez AJ, Diez CA, Fruhbeck G. The obstructive sleep apnea syndrome in obesity: A conspirator in the shadow. *Rev Med Univ Navarra*. 2004; 48: 55–62.
- Sassin JF, Parker DC, Mace JW, Gotlin RW, Johnson LC, Rossman LG. Human growth hormone release: relation to slow-wave sleep and sleep-waking cycles. *Science*. 1969; 165: 513–515.
- Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(11): 4453–4458.
- Schmoller A, Eberhardt F, Jauch-Chara K, Schweiger U, Zabel P, Peters A et al. Continuous positive airway pressure therapy decreases evening cortisol concentrations in patients with severe obstructive sleep apnea. *Metab*. 2009; 58: 848–853.
- Scott EM, Carter AM, Grant PJ. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(4): 658–662.

55. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003; 290: 1906–1914.
56. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadhiravan T, Lakshmy R, Jagia P, Kumar A. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2011; 365(24): 2277–86.
57. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Scherberg N, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles of acylated and total ghrelin: relationship with glucose levels and impact of time of day and sleep. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011; 96: 486–493.
58. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 846–850.
59. St-Onge MP, Roberts AL, Chen J, Kelleman M, O'Keeffe M, RoyChoudhury A, Jones PJ. Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals. *Am J Clin Nutr*. 2011 Aug; 94(2): 410–6.
60. Stranges S, Cappuccio FP, Kandala NB, et al. Cross-sectional versus prospective associations of sleep duration with changes in relative weight and body fat distribution: the Whitehall II Study. *Am. J. Epidemiol*. 2008; 167: 321–329.
61. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short Sleep Duration Is Associated with Reduced Leptin, Elevated Ghrelin, and Increased Body Mass Index. *PLoS Med*. 2004; 1(3): 62.
62. Tasali, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008; 105 (3): 1044–1049.
63. Teske JA, Billington CJ, Kotz CM. Hypocretin/orexin and energy expenditure. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010; 198(3): 303–12.
64. Thomasouli MA, Brady EM, Davies MJ, Hall AP, Khunti K, Morris DH, Gray LJ. The impact of diet and lifestyle management strategies for obstructive sleep apnoea in adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Breath*. 2013 Jan 30.
65. Tomfohr LM, Edwards KM, Dimsdale JE. Is obstructive sleep apnea associated with cortisol levels? A systematic review of the research evidence. *Sleep Med Rev*. 2012; 16: 243–249.
66. Ursavas A, Karadag M, Ilcol YO, Ercan I, Burgazlioglu B, Coskun F, Gozu RO. Low level of IGF-1 in obesity may be related to obstructive sleep apnea syndrome. *Lung*. 2007 Sep-Oct; 185(5): 309–14.
67. Ursavas A, Ozarda Y, Nalci N, Karadag M, Ercument E. Ghrelin, leptin, adiponectin, and resistin levels in sleep apnea syndrome: Role of obesity. *Thorax*. 2010; 5(3): 161–165.
68. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, Kales A, Chrousos GP. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 3787–3794.
69. Vgontzas AN, Tsigos C, Bixler EO et al. Chronic insomnia and activity of the stress system: a preliminary study. *J Psychosom Res*. 1998; 45: 21–31.
70. Watanabe M, Kikuchi H, Tanaka K, Takahashi M. Association of short sleep duration with weight gain and obesity at 1-year follow-up: a large-scale prospective study. *Sleep*. 2010; 33: 161–167.
71. Weibel L, Follenius M, Spiegel K, Gronfier C, Brandenberger G. Growth hormone secretion in night workers. *Chronobiol Int*. 1997; 14: 49–60.
72. Woon PY et al. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104(36): 14412–14417.
73. Yamanaka A. Hypothalamic Orexin Neurons Regulate Arousal According to Energy Balance in Mice. *Neuron*. 2003; 38 (5): 701–713.
74. Zeitzer JM, Buckmaster CL et al. Increasing length of wakefulness and modulation of hypocretin-1 in the wake-consolidated squirrel monkey. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2007; 293: 1736–1742.

Мельниченко Г.А.	акад., проф., д.м.н., директор Института клинической эндокринологии ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: melnich@endocrincentr.ru
Савельева Л.В.	к.м.н., зав. отделением терапии эндокринопатий ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: slv63@mail.ru
Полуэктов М.Г.	к.м.н, доцент кафедры нервных болезней ФГБУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва E-mail: polouekt@mail.ru
Струева Н.В.	аспирант отделения терапии эндокринопатий ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: nstr84@mail.ru