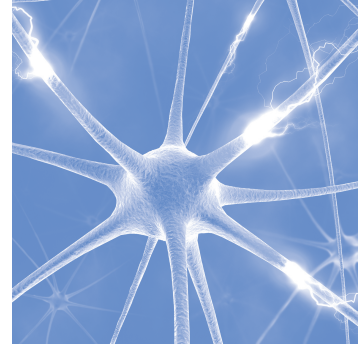


Синдром обструктивного апноэ во сне и инсулинорезистентность: существует ли взаимосвязь?



Лебедева Д.Д.¹,
Пьяных О.П.^{2, 3},
Рагозин А.К.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

³ Клиника Hadassah Medical Moscow – официальный филиал израильского госпиталя Hadassah, 121205, г. Москва, Российская Федерация

Нарушения дыхания во сне – одна из важных проблем современного здравоохранения. Наиболее распространенным в клинической практике врачей разных специальностей считают синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС). Большое количество экспериментальных и клинических работ указывает на тесную двунаправленную связь СОАС с нарушением метаболизма глюкозы и сахарным диабетом 2-го типа. В обзоре представлены последние данные исследований, посвященных эпидемиологии, патофизиологическим механизмам, которые лежат в основе СОАС и инсулинорезистентности, а также влиянию коррекции нарушений дыхания во сне на метаболизм глюкозы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лебедева Д.Д., Пьяных О.П., Рагозин А.К. Синдром обструктивного апноэ во сне и инсулинорезистентность: существует ли взаимосвязь? // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 1. С. 56–65. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-1-56-65>

Статья поступила в редакцию 25.01.2023. **Принята в печать** 06.03.2023.

Ключевые слова:

нарушения дыхания во сне; синдром обструктивного апноэ во сне; инсулинорезистентность; сахарный диабет 2-го типа; СРАР-терапия

Obstructive sleep apnea syndrome and insulin resistance: is there a relationship?

Lebedeva D.D.¹,
Pyanykh O.P.^{2, 3},
Ragozin A.K.¹

¹ Central Clinical Hospital with Polyclinic of President Administrative Department of Russian Federation, 121359, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

³ Hadassah Medical Moscow Clinic – the official branch of the Israeli Hadassah Hospital, 121205, Moscow, Russian Federation

Sleep breathing disorders are one of the important problems of modern healthcare. The most common in the clinical practice of different specialties is obstructive sleep apnea syndrome (OSA). A large number of experimental and clinical studies indicate a close bidirectional relationship of OSA with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus. The review presents the latest research data on epidemiology, pathophysiological mechanisms that underlie OSA and insulin resistance, as well as the effect of correction of respiratory disorders during sleep on glucose metabolism.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords:

sleep breathing disorders; obstructive sleep apnea syndrome; insulin resistance; type 2 diabetes mellitus; CPAP therapy

For citation: Lebedeva D.D., Pyanykh O.P., Ragozin A.K. Obstructive sleep apnea syndrome and insulin resistance: is there a relationship? *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (1): 56–65. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-1-56-65> (in Russian)
Received 25.01.2023. **Accepted** 06.03.2023.

В настоящее время проблема инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа (СД2) стоит очень остро ввиду его высокой распространенности, что создает большую нагрузку на системы здравоохранения по всему миру [1]. Прежде всего это связано с отдаленными осложнениями СД2 и их вкладом в инвалидизацию пациентов, а также с увеличением смертности [2]. Профилактика инсулинорезистентности как важного компонента развития СД2 основана на борьбе с известными модифицируемыми факторами риска – лишней массой тела, малоподвижным образом жизни и высококалорийной пищей [3].

Однако исследования последних лет также указывают на ведущую роль нарушений дыхания во сне в развитии инсулинорезистентности, а именно синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС). СОАС характеризуется полными или частичными эпизодами остановки дыхания, которые приводят к различным метаболическим нарушениям. Частота сочетанной встречаемости инсулинорезистентности и СОАС растет вместе с увеличением числа людей с ожирением [4]. Однако большое количество данных указывает на наличие независимых от ожирения нарушений, утяжеляющих эти 2 заболевания [5].

В обзоре представлены данные о вкладе СОАС в патогенез инсулинорезистентности и СД2, а также о влиянии лечения СОАС на коррекцию метаболизма глюкозы.

Синдром обструктивного апноэ и инсулинорезистентность

Согласно международной классификации, нарушения дыхания во сне включают несколько патологических состояний: СОАС, синдром центрального апноэ сна, синдром гиповентиляции во сне и синдром гипоксемии во сне. Из них наиболее распространенным и клинически значимым нарушением считается СОАС [6].

При данном синдроме происходит нарушение проходимости верхних дыхательных путей во время сна, которое сопровождается гипоксемией и различными нейрогуморальными нарушениями в организме. В этом случае доминирует обструкция верхних дыхательных путей в инспираторную фазу вдоха [7]. Это приводит к эпизодам гипопноэ и/или апноэ и десатурации различной степени тяжести. Тяжесть нарушения определяется индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ), который зависит от количества эпизодов апноэ и гипопноэ во время сна. Диагностика заболевания и оценка его тяжести осуществляются в ходе полисомнографии или домашнего тестирования апноэ во сне с помощью различных устройств. ИАГ более 30 событий в час указывает на тяжелую степень СОАС [8].

Две наиболее острые проблемы, связанные с нарушениями дыхания во сне, – снижение качества жизни пациентов и развитие различных осложнений.

В первую очередь качество жизни снижается из-за нарушения нормального сна и последующей дневной сонливости.

Это приводит к проблемам в социально-экономической сфере – низкой продуктивности и нарушению настроения, а также потере работоспособности. Эти изменения могут быть следствием нарушения когнитивных функций и памяти, которые отмечены у пациентов с СОАС. Также стоит отдельно отметить проблему дорожно-транспортных происшествий, частота которых значительно выше у пациентов с СОАС [9]. Все это значительно снижает качество жизни пациентов и несет за собой как прямые, так и косвенные экономические потери [10].

Основными осложнениями, которые встречаются у пациентов с СОАС, бывают сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, СД2, а также неалкогольная жировая болезнь печени. СОАС считают независимым фактором риска развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий и инсульта [11]. СОАС рассматривают как одну из частых причин развития резистентной артериальной гипертензии, в связи с чем рекомендовано проводить скрининг нарушений дыхания во сне у данной группы [12].

Риск развития СД2 у пациентов с тяжелым течением СОАС (ИАГ более 30 событий в час) увеличивается на 30%. Это вносит значительный вклад в течение как самого СОАС, так и в последующем отягощает течение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [13]. В новой редакции 2023 г. по стандартам лечения пациентов с СД2 особое место отведено оценке качества сна. Авторы указывают на важность скрининга нарушений сна, а также их последующей коррекции с привлечением специалистов в этой области, что еще раз доказывает важность комплексного подхода к данной проблеме [14].

По данным эпидемиологических исследований, СОАС чаще встречается у мужчин [15]. Кроме этого, факторами риска развития СОАС могут быть возраст, ожирение, особенности челюстно-лицевой анатомии, менопауза и курение [16, 17]. Исследования продемонстрировали связь увеличения объема висцерального жира и окружности шеи с тяжестью СОАС [18].

Крупный систематический обзор на основании данных, полученных в 16 странах, продемонстрировал, что расчетная общемировая распространенность СОАС составляет около 1 млрд человек в возрасте 30–69 лет [19]. Согласно российскому эпидемиологическому исследованию, в котором приняли участие 1050 человек, распространенность СОАС легкой степени (ИАГ ≥ 5) составила 48,9% (45,8–51,9), тяжелой – 4,5% (3,2–5,8). Анализ сопутствующих заболеваний у пациентов с СОАС продемонстрировал более высокую встречаемость СД2 (19,2 против 8,9%, $p=0,004$) и более высокий индекс массы тела (33,8 против 28,5, $p < 0,001$) у пациентов со среднетяжелым СОАС по сравнению с группой без или с СОАС легкой степени [20].

Инсулинорезистентность – одно из ключевых звеньев в развитии СД2. Распространенность данного нарушения различается в популяциях, возрастных группах и у пациентов с различными сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение. Однако стоит отметить установившийся тренд на

прогрессивное увеличение распространенности инсулинорезистентности во всем мире [21].

Для оценки инсулинорезистентности в настоящее время имеется большой арсенал диагностических методик. В связи с высокой трудоемкостью прямые методы оценки инсулинорезистентности, к примеру эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, не нашли широкого применения. Наиболее часто в клинической практике применяются косвенные методы оценки. Один из таких – индекс HOMA-IR (англ. Homeostasis model assessment of insulin resistance – гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину). Его увеличение коррелирует с тяжестью инсулинорезистентности, но отрезные значения, выше которых можно выставить диагноз инсулинорезистентности, до сих пор четко не определены. Другой критерий оценки инсулинорезистентности – индекс HOMA-Adiponectin (HOMA-AD, англ. Homeostasis Model assessment of adiponectin – гомеостатическая модель оценки адипонектина). При его расчете учитывается уровень адипонектина. Значение индекса 0,95 служит пороговым значением для установки диагноза инсулинорезистентности [22]. Более новым считается метаболический индекс, который основан на показателях не только гомеостаза глюкозы, но и липидного обмена – уровень триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности. Диагностическим считается значение >7 [23]. По разным данным, HOMA-IR и HOMA-AD – одинаково эффективные инструменты, при этом метаболический индекс продемонстрировал свою более высокую прогностическую способность в отношении риска возникновения метаболического синдрома в будущем [22, 24].

В настоящее время принято считать, что взаимосвязь СОАС и инсулинорезистентности имеет двунаправленный характер [25]. Каждое из этих нарушений утяжеляет течение друг друга с формированием замкнутого круга, патофизиология которого будет рассмотрена далее.

Патофизиология синдрома обструктивного апноэ во сне

Большое количество исследований подтверждает связь ожирения с СОАС. По данным крупного метаанализа с включением 3214 пациентов, продемонстрирована связь ожирения и СОАС как у детей, так и у взрослых [26]. В настоящее время ожирение рассматривается не только как механический фактор формирования обструкции, но и как источник метаболических изменений, которые приводят к нарушению автономной регуляции мышечного тонуса дыхательных путей, хроническому воспалению мышечной ткани и центральному апноэ сна из-за снижения хемочувствительности дыхательного центра [27, 28]. Это может быть одним из объяснений, почему не все пациенты с ожирением имеют СОАС. Однако на этот счет пока нет единого мнения, так как недостаточно исследований, которые могли бы это подтвердить.

Повышение отложений жира в тканях, окружающих верхние дыхательные пути (язык, мягкое небо, язычок), приводит к их значительному сужению [29, 30]. Кроме этого, абдоминальное ожирение способствует уменьшению объема легких и сужению просвета за счет отсутствия трахеи при отрицательном внутригрудном давлении [31].

Основными патофизиологическими последствиями апноэ бывают интермиттирующая гипоксемия, фрагментация сна и активация симпатической нервной системы.

Интермиттирующая гипоксемия с последующим восстановлением оксигенации приводит к образованию активных форм кислорода, оксидативному стрессу и продукции провоспалительных маркеров: фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-1 [32].

По данным экспериментальных работ и клинических исследований, эти же факторы приводят к потере физиологической чувствительности к инсулину таких органов, как мышцы, жировая ткань, печень, и развитию инсулинорезистентности [33]. Как следствие происходит нарушение транспорта глюкозы в клетки и усиление глюконеогенеза в печени [34].

Хроническое воспаление низкой степени активности рассматривают как одно из ведущих нарушений. Основную регуляторную роль в продукции провоспалительных маркеров играет ИЛ-1 β [35]. Увеличение продукции ИЛ-1 β приводит к его связыванию с ИЛ-1 рецептором 1-го типа (ИЛ-1RI), что, в свою очередь, снижает уровень субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1), который служит важным лигандом для дальнейшей передачи сигнала инсулина [36]. Кроме этого, ИЛ-1 β приводит к активации других провоспалительных цитокинов, которые потенцируют нарушение утилизации глюкозы в периферических тканях. ИЛ-1 β вызывает нарушение функционирования β -клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению продукции инсулина [37]. Это происходит вследствие глюкозотоксичности в форме паракринного ответа β -клеток поджелудочной железы [38].

Важную роль в развитии инсулинорезистентности играет дисбаланс в продукции адипоцитами различных цитокинов – адипоцитокинов. Их можно разделить на несколько типов в зависимости от функции. К провоспалительным агентам относятся лептин, резистин, ФНО α , ИЛ-6, ретинол-связывающий белок. В свою очередь, противовоспалительным эффектом обладают адипонектин, фактор роста фибробластов-21 [39].

Измерение уровня ФНО α до полисомнографического исследования и в ходе его выполнения продемонстрировало, что у пациентов с СОАС отмечается повышение базального уровня ФНО α по сравнению с контрольной группой пациентов без СОАС ($9,7 \pm 8,5$ против $6,3 \pm 3,0$, $p < 0,005$). После первого обструктивного апноэ уровень ФНО α увеличивался в несколько раз по сравнению с базальным значением ($26,9 \pm 6,9$ против $9,7 \pm 8,5$, $p < 0,001$) и был значимо более высоким по сравнению с контрольной группой ($26,9 \pm 6,9$ против $6,5 \pm 3,1$, $p < 0,002$) [40].

Эти данные также подтвердил метаанализ, посвященный оценке концентрации воспалительных маркеров у пациентов с СОАС. Он продемонстрировал, что уровень ФНО α коррелирует не только с наличием СОАС, но и с его тяжестью. В этом же метаанализе была подтверждена связь уровня С-реактивного белка и ИЛ-6 с тяжестью СОАС [41].

Интерпретация результатов некоторых исследований, посвященных связи провоспалительных маркеров и СОАС, может быть ограничена большим количеством пациентов с ожирением в исследуемой группе [40]. Однако исследование, проведенное с участием пациентов с СОАС без ожирения, доказывает непосредственную связь интермиттирующей гипоксемии у пациен-

тов с СОАС с повышением уровня ИЛ-6, С-реактивного белка. При этом значимых различий уровня провоспалительных маркеров у пациентов с СОАС с ожирением и нормальной массой тела не обнаружено [42].

Аналогичные нарушения экспрессии ФНО α были выявлены в экспериментальных работах на мышах и в последующих эпидемиологических исследованиях. Эти данные демонстрируют связь ФНО α и инсулинорезистентности [43, 44]. Повышенная концентрация ФНО α также приводит к нарушению функционирования IRS-1 за счет его фосфорилирования [45].

Другой важный цитокин, синтез которого увеличивается при нарушении функционирования адипоцитов, – лептин.

Лептин в норме служит важным регулятором энергетического обмена, подавляет чувство голода, секрецию инсулина, а также синтез жирных кислот [46]. Повышенная продукция лептина жировой тканью приводит к нарушению центральной регуляции чувства голода и хроническому воспалению в жировой ткани. Гиперлептинемия приводит к стимуляции выработки макрофагами ИЛ-6, ФНО α , вызывая развитие инсулинорезистентности [47].

Лептин участвует в стимуляции клеток дыхательного центра, а его недостаточность или лептинорезистентность приводит к нарушению проходимости верхних дыхательных путей. Использование интраназальной формы лептина у мышей с ожирением оказалось эффективным в преодолении лептинорезистентности, снижало количество случаев десатурации в фазе быстрого сна и увеличивало вентиляцию легких во время медленной и быстрой фазы сна [48]. Интересно отметить, что имеются публикации, сообщающие о повышении уровня лептина у больных с СОАС, а также статьи, сообщающие об обратном. В одном исследовании у пациентов с тяжелым СОАС отмечалось снижение уровня лептина по сравнению с контрольной группой, что может указывать на ингибирующее действие тяжелой обструкции на выработку лептина, механизм которого до конца не изучен [49].

Также лептин приводит к альтерации структуры, продолжительности сна и циркадных ритмов [50]. Это, в свою очередь, потенциально может быть причиной возникновения или увеличения обструктивных эпизодов, ассоциированных с быстрой фазой сна (REM-фаза, англ. Rapid eye movement – быстрые движения глазных яблок) [51]. Последние данные демонстрируют клиническую значимость REM-ассоциированного СОАС на развитие артериальной гипертензии и инсулинорезистентности [52].

Адипонектин в противовес всем вышеперечисленным цитокинам обладает противовоспалительными свойствами. В норме – это адипокин, который отвечает за гомеостаз жировой ткани и ее взаимодействие с остальными органами. Основные рецепторы, с которыми связывается адипонектин, – adipoR 1 и adipoR 2. Они, в свою очередь, активируют сигнальные пути AMPK и PPAR α , что приводит к активному захвату глюкозы и активации β -окисления жирных кислот тканями. В печени активация рецептора APPL1 приводит к супрессии глюконеогенеза [53]. Кроме этого, адипонектин играет важную роль в физиологии сна. Исследования выявляют положительную корреляцию концентрации адипонектина с продолжительностью и качеством сна. У пациентов с более короткой продолжительностью сна отмечается значительно

более низкая концентрация адипонектина, что напрямую коррелирует с возрастом [54].

У пациентов с СОАС уровень адипонектина также претерпевает значительные изменения, что вносит вклад в течение как самой обструкции, так и сопутствующей инсулинорезистентности. Крупное исследование, в котором участвовали 486 пациентов, продемонстрировало, что концентрация адипонектина прогрессивно снижается в соответствии с тяжестью течения СОАС. Примечательная деталь данной работы в том, что такая связь отмечалась только у пациентов с ожирением, и это может указывать на однонаправленный вклад ожирения и СОАС в продукцию адипонектина, в отличие от некоторых вышеперечисленных цитокинов [55]. Однако в последующем метаанализе, посвященном оценке связи СОАС и концентрации адипонектина, не продемонстрировано связи между полом, возрастом и индексом массы тела [56]. Снижение протективной активности адипонектина приводит к активации провоспалительных цитокинов и, как следствие, к развитию инсулинорезистентности [46].

Другим важным компонентом, который участвует в поддержании патологического каскада, считается повышенная активность симпатической нервной системы – части автономной нервной системы, которая участвует в поддержании нормального гомеостаза. Ее активация приводит к ускорению катаболических процессов – глюконеогенеза и липолиза, а выработка контринсулярных гормонов уменьшает чувствительность клеток к инсулину [57]. У пациентов с СОАС отмечается повышенный тонус симпатической нервной системы как во время обструктивного эпизода (гипоксемии), так и в состоянии нормоксемии во время бодрствования. Предполагается, что один из возможных механизмов – интермиттирующая гипоксемия, которая провоцирует выброс цитокинов, катехоламинов и ангиотензина. Это приводит к персистирующей гиперчувствительности каротидного синуса и повышенной активации симпатической нервной системы вне приступов интермиттирующей гипоксемии и в состоянии бодрствования [58]. Все это также усиливает нарушения сна, сопутствует увеличению массы тела и степени тяжести СОАС [59].

Вышеперечисленные патологические отклонения демонстрируют сложный механизм взаимодействия СОАС и инсулинорезистентности, а воздействия на отдельные звенья могут позволить разорвать сформированный патологический круг.

Влияние различных методов лечения синдрома обструктивного апноэ во сне на инсулинорезистентность

Проведено большое количество экспериментальных работ, целью которых была блокада выработки различных провоспалительных цитокинов или увеличение уровня адипонектина. Однако в данный момент ни один подход не продемонстрировал своей эффективности и не введен в рутинную клиническую практику у пациентов с СОАС [25].

Доказано, что изменение образа жизни позволяет уменьшить тяжесть СОАС и снизить степень инсулинорезистентности. К ним относятся модификация рациона питания, увеличение физической нагрузки и снижение массы тела. В крупном исследовании

довании уменьшением массы тела сопровождалось снижением признаков воспаления и снижением инсулинорезистентности [60]. Наблюдение в течение 5 лет за пациентами, которые увеличили свою физическую активность и снизили массу тела, продемонстрировало значимую разницу в тяжести СОАС. Снижение массы тела позволило предотвратить прогрессирование заболевания у 61% пациентов [61]. К аналогичным выводам пришли авторы метаанализа 10 рандомизированных исследований, в которые были включены 702 пациента [62].

Кроме модификации образа жизни, имеются различные методы, в том числе использование устройств, которые применяются для снижения тяжести СОАС. К таким методам относятся внутриротовые аппликаторы и позиционная терапия.

Устройство, смещающее нижнюю челюсть – один из видов внутриротовых аппликаторов. Основной механизм профилактики обструкции при использовании внутриротовых аппликаторов – расширение дыхательных путей в случае смещения челюсти вперед. В среднем почти у 50% пациентов зарегистрировано снижение ИАГ <5 и у 40% пациентов уменьшение количества обструктивных эпизодов на 50% [63]. Эффективность данных устройств сильно варьирует в зависимости от тяжести заболевания. Поэтому данные устройства рекомендуются для пациентов с легкой и средней тяжестью СОАС [64]. Анализ влияния данных устройств на инсулинорезистентность представлен лишь единичными исследованиями. В исследовании, проведенном с участием 92 пациентов, использование внутриротовых аппликаторов было ассоциировано со снижением инсулинорезистентности только в группе СОАС легкой степени, но не у пациентов со средней тяжестью. Пациенты с тяжелой степенью СОАС были исходно исключены из исследования [65]. Для более полной оценки влияния внутриротовых аппликаторов на инсулинорезистентность требуется проведение дополнительных крупных рандомизированных исследований.

В настоящее время также выделяется позиционный тип СОАС. Диагностическим критерием служит 2-кратное увеличение числа обструктивных событий в положении на спине по сравнению с положением на боку. В этом случае сон на боку позволяет профилировать эпизоды дыхательной обструкции. В клинической практике для профилактики сна на спине применяют различные виды носимых устройств, которые используют вибрацию в качестве стимула в тот момент, когда пациент переворачивается на спину. Исследования продемонстрировали эффективность этого вида терапии у пациентов с позиционным СОАС и достаточно высокий уровень приверженности к таким устройствам. В связи с этим позиционная терапия рекомендована пациентам с легкой и средней степенью позиционного СОАС. При этом данные о влиянии данного типа терапии на инсулинорезистентность в настоящее время отсутствуют [66].

«Золотым стандартом» среди инструментальных методов лечения СОАС считается CPAP-терапия (от англ. Constant Positive Airway Pressure) – режим искусственной вентиляции легких с постоянным положительным давлением. Многочисленные отдельные исследования и систематические обзоры продемонстрировали эффективность CPAP в отношении снижения ИАГ, снижения дневной сонливости и улучшения качества жизни [67].

В настоящее время доказано, что СОАС связан с развитием таких сердечно-сосудистых заболеваний, как гипертоническая

болезнь, инсульт, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и фибрилляция предсердий [68]. Лечение с помощью CPAP-терапии позволяет достичь значительного снижения как дневного, так и ночного уровня артериального давления [69]. Также отмечено уменьшение числа рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов после кардиоверсии или катетерной абляции, а также снижение прогрессии пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в персистирующую [70, 71]. Однако, несмотря на эффективное лечение СОАС, рандомизированные исследования пока не продемонстрировали снижения сердечно-сосудистых исходов [72].

Исследование эффективности CPAP в отношении уменьшения инсулинорезистентности имеют противоречивые результаты.

Крупное исследование, проведенное с участием 136 пациентов, показало, что терапия CPAP без снижения массы тела не привела к уменьшению инсулинорезистентности и уровня триглицеридов [60]. Однако другое исследование с участием 109 пациентов продемонстрировало значительное уменьшение показателей инсулинорезистентности, снижение уровня липопротеинов низкой плотности и показателей глюкозотолерантного теста уже после первых 3 мес терапии [73]. Метаанализ 5 исследований (суммарное количество – 244 пациента) продемонстрировал положительное влияние CPAP-терапии на инсулинорезистентность у пациентов без СД2 [74]. В последующем эти данные также были подтверждены в другом метаанализе, в который были включены только рандомизированные клинические исследования. Согласно этой работе, у пациентов без СД2 отмечалось значительное снижение индекса инсулинорезистентности HOMA-IR без положительного влияния на уровень адипонектина [75]. Отсутствие влияния на адипонектин было продемонстрировано и в нескольких других исследованиях, что может указывать на то, что CPAP-терапия не позволяет эффективно воздействовать на все звенья патогенеза и требует комплексной терапии [76, 77].

В исследовании влияния CPAP-терапии на инсулинорезистентность у пациентов с предиабетом были продемонстрированы перспективные результаты. В 2 небольших исследованиях среди пациентов с нарушением толерантности к глюкозе CPAP-терапия позволила значительно улучшить чувствительность к инсулину. Важным примечанием к исследованиям стала достаточно высокая продолжительность терапии [78, 79]. В рандомизированном исследовании с участием 39 пациентов, которым CPAP-терапия проводилась в условиях лаборатории сна на протяжении 2 нед продолжительностью не менее 8 ч, отмечено улучшение показателей чувствительности к инсулину и результатов глюкозотолерантного теста [78]. В другой работе аналогичные результаты были продемонстрированы при средней продолжительности CPAP-терапии 4,8 ч/ночь [79].

Приверженность и суммарная ночная продолжительность CPAP-терапии могут внести значительный вклад в эффективность лечения. Было показано, что на приверженность к лечению влияет правильный подбор параметров CPAP-терапии и ее эффективность. Особенно это актуально для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением СОАС [80].

Гетерогенность исследований и включение в анализ пациентов с низкой продолжительностью терапии могут вносить значительный вклад в результаты отдельных работ и метаанализов.

Попытки унификации отрезного значения продолжительности CPAP терапии не продемонстрировали свою эффективность. Длительное время отрезным значением считалась продолжительность CPAP-терапии не менее 4 ч за ночь. Однако эффективность данного подхода не подтверждена в исследованиях. В связи с этим в настоящее время немаловажную роль в выборе оптимальной продолжительности отводят индивидуальному расчету времени CPAP-терапии исходя из длительности сна пациента [81].

Кроме непосредственного уменьшения продолжительности интермиттирующей гипоксемии и ее негативных воздействий, особое влияние может играть фаза, в которую проводится CPAP-терапия.

По данным анализа крупного мультицентрового исследования Sleep Heart Health Study, наличие обструктивных событий во время REM-фазы сна было ассоциировано с возникновением инсулинорезистентности, в отличие от обструктивных событий в non-REM-фазу [82].

REM-фаза составляет в среднем около 20% всей продолжительности сна, при этом REM-фазы распределены неравномерно. Средняя продолжительность CPAP-терапии, равная 4 ч, позволяет в среднем покрыть меньше половины продолжительности REM-фазы сна. Увеличение длительности CPAP-терапии до 7 ч сможет покрыть почти полностью REM-фазы и предотвратить нарушение гликемии. Это может быть одним из объяснений неэффективности лечения и отсутствия влияния CPAP-терапии на сердечно-сосудистые исходы, инсулинорезистентность и гликемию в целом у пациентов с СОАС.

Непереносимость CPAP-терапии варьирует от 25 до 50%, что привело к разработке альтернативных методов лечения СОАС.

С учетом нарушения автономной регуляции тонуса мышц верхних дыхательных путей были предложены различные устройства на основе стимуляции подъязычного нерва, который осуществляет иннервацию подбородочно-язычной мышцы – одной из основных мышц, расширяющих просвет верхних дыхательных путей и предотвращающих обструкцию [83].

Первые устройства на основе этой технологии продемонстрировали свою эффективность: отмечалось значительное снижение ИАГ с $52,0 \pm 20,4$ до $22,6 \pm 12,1$ ($p < 0,001$). Однако нару-

шения работы сенсора дыхания и переломы стимуляционного электрода не позволили использовать данное устройство более 6 мес. II поколение с усовершенствованной технологией продемонстрировало свою эффективность на протяжении 12 мес использования: ИАГ снизился с $43,1 \pm 17,5$ до $19,5 \pm 16,7$, значение по шкале сонливости Эпворта с $12,11 \pm 4,7$ до $8,11 \pm 4,4$ [84].

С учетом выраженной активации симпатической нервной системы при СОАС имеются работы, в которых исследовали эффективность симпатической ренальной денервации и ее влияние на тяжесть заболевания. Ренальная симпатическая денервация – это абляция симпатических нервных окончаний, которая выполняется с помощью специальных катетеров внутрисосудистым доступом.

Первые работы по ренальной денервации были проведены в группах пациентов с резистентной артериальной гипертензией. В дальнейшем с учетом того, что СОАС может сопровождаться как повышенной активацией симпатической нервной системы, так и резистентной артериальной гипертензией, были проведены работы по оценке ренальной денервации в этой группе пациентов. Симпатическая денервация продемонстрировала значительное снижение степени тяжести СОАС в клиническом исследовании, проведенном у 60 пациентов (ИАГ снизился с $39,4 \pm 25,5$ до $31,2 \pm 23,4$ событий в час по сравнению с данными контрольной группы: $31,6 \pm 19,1$ против $30,4 \pm 22,3$ событий в час) [85].

Однако работы, в которых бы оценивали влияние ренальной денервации на инсулинорезистентность и исходы СОАС, в настоящее время отсутствуют.

Заключение

Представленные данные демонстрируют взаимосвязь СОАС и инсулинорезистентности. С учетом широкой распространенности нарушений дыхания во сне их коррекция может привести к замедлению прогрессирования инсулинорезистентности или обратить эти нарушения, что предотвратит развитие более тяжелых нарушений метаболизма глюкозы. Требуется дальнейшая разработка оптимальных стратегий лечения данной комплексной проблемы в свете появления новых экспериментальных и клинических данных.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лебедева Дарья Дмитриевна (Daria D. Lebedeva) – руководитель направления «Медицина сна», врач-сомнолог, эндокринолог ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, Москва, Российская Федерация

E-mail: doctor.dasha03@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0193-7578>

Пьяных Ольга Павловна (Olga P. Pyanykh) – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры эндокринологии, ученый секретарь сетевой кафедры ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, эндокринолог-диетолог клиники Nadassah Medical Moscow – официального филиала израильского госпиталя Nadassah, Москва, Российская Федерация

E-mail: doctor.olga.p@gmail.com.

<https://orcid.org/0000-0001-5801-0023>

Рагозин Антон Константинович (Anton K. Ragozin) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующий отделением эндокринологии с кабинетами «Диабетическая стопа» и «Нарушения дыхания во сне» ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, Москва, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-9653-0406>

1. Santamaría-Ulloa C., Montero-López M., Rosero-Bixby L. Diabetes epidemics: inequalities increase the burden on the healthcare system // Health Policy Plan. 2019. Vol. 34, suppl. 2. P. ii45–ii55. DOI: <https://doi.org/10.1093/heapol/czz109>
2. Raghavan S., Vassy J.L., Ho Y. et al. Diabetes mellitus-related all cause and cardiovascular mortality in a national cohort of adults. *J Am Heart Assoc.* 2019. Vol. 8, N 4. P. e011295. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011295>
3. Wu W.C., Wei J.N., Chen S.C. et al. Progression of insulin resistance: A link between risk factors and the incidence of diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. Vol. 161. P. 108050. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108050>
4. Jehan S., Myers A.K., Zizi F., Pandi-Perumal S.R. et al. Obesity, obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Epidemiology and pathophysiologic insights // *Sleep. Med. Disord. Int. J.* 2018. Vol. 2, N 3. P. 52–58.
5. Punjabi N.M., Sorkin J.D., Katzell L.I., Goldberg A.P. et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men // *Am.J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 165, N 5. P. 677–682. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.5.2104087>
6. Sateia M.J. International Classification of Sleep Disorders – third edition // *Chest.* 2014. Vol. 146, N 5. 1387–1394. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
7. Eckert D.J., Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008. Vol. 5, N 2. P. 144–153. DOI: <https://doi.org/10.1513/pats.200707-114MG>
8. Laratta C.R., Ayas N.T., Povitz M., Pendharkar S.R. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults // *Can. Med. Assoc. J.* 2017. Vol. 189, N 48. P. E 1481–E 1488. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.170296>
9. Kalsi J., Tervo T., Bachour A., Partinen M. Sleep versus non-sleep-related fatal road accidents // *Sleep Med.* 2018. Vol. 51. P. 148–152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.04.017>
10. Léger D., Stepnowsky C. The economic and societal burden of excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea // *Sleep Med. Rev.* 2020. Vol. 51. P. 101275. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101275>
11. Yeghiazarians Y., Jneid H., Tietjens J.R. et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* 2021. Vol. 144, N 3. P. e56–e67. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000988>
12. Bonsignore M.R., Baiamonte P., Mazza E., Castrogiovanni A., Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison // *Multidiscip. Respir. Med.* 2019. Vol. 14, N 1. P. 8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40248-019-0172-9>
13. Kendzerska T., Gershon A.S., Hawker G., Tomlinson G., Leung R.S. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study // *Am.J. Respir. Crit. Care Med.* 2014. Vol. 190, N 2. P. 218–225. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-22090C>
14. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R. et al. 5. Facilitating positive health behaviors and well-being to improve health outcomes: Standards of Care in Diabetes – 2023 // *Diabetes Care.* 2023. Vol. 46, suppl. 1. S 68–S 96. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc23-S 005>
15. Lin C.M., Davidson T.M., Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications // *Sleep Med. Rev.* 2008. Vol. 12, N 6. P. 481–496. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.11.003>
16. Punjabi N.M. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008. Vol. 5, N 2. P. 136–143. DOI: <https://doi.org/10.1513/pats.200709-155MG>
17. Thompson C., Legault J., Moullec G. et al. A portrait of obstructive sleep apnea risk factors in 27,210 middle-aged and older adults in the Canadian Longitudinal Study on Aging // *Sci Rep.* 2022. Vol. 12, N 1. P. 5127. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08164-6>
18. Motamedi G.K. Obstructive sleep apnea: is it the anatomy or physiology? // *Clin. Neurophysiol.* 2014. Vol. 125, N 9. P. 1717–1718. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.02.004>
19. Benjafield A.V., Ayas N.T., Eastwood P.R. et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: A literature-based analysis // *Lancet Respir. Med.* 2019. Vol. 7, N 8. P. 687–698. DOI: [https://doi.org/10.1016/S 2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S 2213-2600(19)30198-5)
20. Khokhrina A., Andreeva E., Degryse J.M. The prevalence of sleep-disordered breathing in Northwest Russia: The ARKHSleep study. *Chron Respir Dis.* 2020; 17: 147997312092810. DOI: <https://doi.org/10.1177/1479973120928103>
21. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome // *Curr. Hypertens. Rep.* 2018. Vol. 20, N 2. P. 12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
22. Vilela B.S., Vasques A.C.J., Cassani R.S.L. et al. The HOMA-Adiponectin (HOMA-AD) Closely Mirrors the HOMA-IR Index in the Screening of Insulin Resistance in the Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Atkin S.L., ed. // PLoS One.* 2016. Vol. 11, N 8. P. e0158751. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158751>
23. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия // *Ожирение и метаболизм.* 2020. Т. 17, № 1. С. 48–55. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet9759>
24. Son D.H., Lee H.S., Lee Y.J., Lee J.H., Han J.H. Comparison of triglyceride-glucose index and HOMA-IR for predicting prevalence and incidence of metabolic syndrome // *Nutr. Metab // Cardiovasc. Dis.* 2022. Vol. 32, N 3. P. 596–604. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.11.017>
25. Framnes S.N., Arble D.M. The bidirectional relationship between obstructive sleep apnea and metabolic disease // *Front. Endocrinol.* 2018. Vol. 9. P. 440. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00440>
26. Dong Z., Xu X., Wang C., Cartledge S., Maddison R., Shariful Islam S.M. Association of overweight and obesity with obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis // *Obes. Med.* 2020. Vol. 17. P. 100185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100185>
27. Piper A.J., Grunstein R.R. Big breathing: the complex interaction of obesity, hypoventilation, weight loss, and respiratory function // *J. Appl. Physiol.* 2010. Vol. 108, N 1. P. 199–205. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00713.2009>
28. Fogel R.B., Trinder J., White D.P. et al. The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea versus controls: Genioglossal activity in OSA versus normals during sleep onset // *J. Physiol.* 2005. Vol. 564, N 2. P. 549–562. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.083659>
29. Jang M.S., Kim H.Y., Dhong H.J. et al. Effect of parapharyngeal fat on dynamic obstruction of the upper airway in patients with obstructive sleep apnea // *Am.J. Respir. Crit. Care Med.* 2014. Vol. 190, N 11. P. 1318–1321. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1498LE>
30. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: Mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway: Role of obesity in pharyngeal obstruction // *Respirology.* 2012. Vol. 17, N 1. P. 32–42. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02093.x>
31. Dempsey J.A., Veasey S.C., Morgan B.J., O'Donnell C.P. Pathophysiology of sleep apnea // *Physiol. Rev.* 2010. Vol. 90, N 1. P. 47–112. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2008>
32. Maniati A., Iannella G., Cocuzza S. et al. Oxidative stress and inflammation biomarker expression in obstructive sleep apnea patients // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, N 2. P. 277. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10020277>
33. Murphy A.M., Thomas A., Crinson S.J. et al. Intermittent hypoxia in obstructive sleep apnoea mediates insulin resistance through adipose tissue inflammation // *Eur. Respir. J.* 2017. P. 49, N 4. P. 1601731. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01731-2016>
34. Li M., Chi X., Wang Y., Setrerrahmane S., Xie W., Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy // *Signal Transduct. Target Ther.* 2022. Vol. 7, N 1. P. 216. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01073-0>
35. Gao D., Madi M., Ding C. et al. Interleukin-1 β mediates macrophage-induced impairment of insulin signaling in human primary adipocytes // *Am.J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 307, N 3: P. E 289– E 304. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00430.2013>
36. Shaw L.M. The insulin receptor substrate (IRS) proteins: At the intersection of metabolism and cancer // *Cell Cycle.* 2011. Vol. 10, N 11. P. 1750–1756. DOI: <https://doi.org/10.4161/cc.10.11.15824>
37. Maedler K., Sergeev P., Ris F. et al. Glucose-induced β cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 110, N 6. P. 851–860. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI200215318>
38. Donath M.Y., Böni-Schnetzler M., Ellingsgaard H., Ehnes J.A. Islet inflammation impairs the pancreatic β -cell in type 2 diabetes // *Physiology.* 2009. Vol. 24, N 6. P. 325–331. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiol.00032.2009>
39. Oh K.J., Lee D., Kim W., Han B., Lee S., Bae K.H. Metabolic adaptation in obesity and type ii diabetes: myokines, adipokines and hepatokines // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 18, N 1. P. 8. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18010008>
40. Alberti A., Sarchielli P., Gallinella E. et al. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: A preliminary study: Cytokines in obstructive sleep apnea // *J. Sleep Res.* 2003. Vol. 12, N 4. P. 305–311. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2003.00361.x>
41. Nadeem R., Molnar J., Madbouly E.M. et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: A meta-analysis // *J. Clin. Sleep Med.* 2013. Vol. 9, N 10. P. 1003–1012. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.3070>
42. Thunström E., Glantz H., Fu M. et al. Increased inflammatory activity in nonobese patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea // *Sleep.* 2015. Vol. 38, N 3. P. 463–471. DOI: <https://doi.org/10.5664/sleep.4510>
43. Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W., Hotamisligil G.S. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function // *Nature.* 1997. Vol. 389, N 6651. P. 610–614. DOI: <https://doi.org/10.1038/39335>
44. Hivert M.F., Sullivan L.M., Fox C.S., et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- α with insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93, N 8. P. 3165–3172. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0425>
45. Shibata T., Takaguri A., Ichihara K., Satoh K. Inhibition of the TNF- α -induced serine phosphorylation of IRS-1 at 636/639 by AICAR // *J. Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 122, N 2. P. 93–102. DOI: <https://doi.org/10.1254/jphs.12270FP>
46. Kwon H., Pessin J.E. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance // *Front Endocrinol.* 2013. Vol. 4. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00071>
47. Park H.K., Ahima R.S. Physiology of leptin: Energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism // *Metabolism.* 2015. Vol. 64, N 1. P. 24–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.004>
48. Berger S., Pho H., Fleury-Curado T. et al. Intranasal leptin relieves sleep-disordered breathing in mice with diet-induced obesity // *Am.J. Respir. Crit. Care Med.* 2019. Vol. 199, N 6. P. 773–783. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201805-08790C>

49. Bingol Z., Karaayvaz E.B., Telci A., Bilge A.K., Okumus G., Kiyan E. Leptin and adiponectin levels in obstructive sleep apnea phenotypes // *Biomark Med.* 2019. Vol. 13, N 10. P. 865–874. DOI: <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0293>
50. Laposky A.D., Shelton J., Bass J., Dugovic C., Perrino N., Turek F.W. Altered sleep regulation in leptin-deficient mice // *Am.J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006. Vol. 290, N 4. R 894–903. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00304.2005>
51. Mokhlesi B., Punjabi N.M. "REM-related" obstructive sleep apnea: An epiphenomenon or a clinically important entity? // *Sleep.* 2012. Vol. 35, N 1. P. 5–7. DOI: <https://doi.org/10.5665/sleep.1570>
52. Alzoubaidi M., Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea during rapid eye movement sleep: Clinical relevance and therapeutic implications // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016. Vol. 22, N 6. P. 545–554. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000319>
53. Wang Z.V., Scherer P.E. Adiponectin, the past two decades // *J. Mol. Cell Biol.* 2016. Vol. 8, N 2. P. 93–100. DOI: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjw011>
54. Kotani K., Sakane N., Saiga K. et al. Serum adiponectin levels and lifestyle factors in Japanese men // *Heart Vessels.* 2007. Vol. 22, N 5. P. 291–296. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00380-006-0969-2>
55. Zeng F., Wang X., Hu W., Wang L. Association of adiponectin level and obstructive sleep apnea prevalence in obese subjects // *Medicine (Baltimore).* 2017. Vol. 96, N 32. P. e7784. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007784>
56. Lu M., Fang F., Wang Z., Wei P., Hu C., Wei Y. Association between serum/plasma levels of adiponectin and obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: A meta-analysis // *Lipids Health Dis.* 2019. Vol. 18, N 1. P. 30. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-019-0973-z>
57. Moreira M.C., Pinto I.S., Mourão A.A., Fajemiroye J.O. et al. Does the sympathetic nervous system contribute to the pathophysiology of metabolic syndrome? // *Front. Physiol.* 2015. Vol. 6. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00234>
58. Abboud F., Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124, N 4. P. 1454–1457. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI70420>
59. Song S.O., He K., Narla R.R., Kang H.G. et al. Metabolic consequences of obstructive sleep apnea especially pertaining to diabetes mellitus and insulin sensitivity // *Diabetes Metab. J.* 2019. Vol. 43, N 2. P. 144. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0256>
60. Chirinos J.A., Gurubhagavatula I., Teff K. et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370, N 24. P. 2265–2275. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306187>
61. Tuomilehto H., Seppä J., Uusitupa M., Tuomilehto J. et al. Weight reduction and increased physical activity to prevent the progression of obstructive sleep apnea: A 4-year observational postintervention follow-up of a randomized clinical trial // *JAMA Intern. Med.* 2013. Vol. 173, N 10. P. 930. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.389>
62. Edwards B.A., Bristow C., O'Driscoll D.M. et al. Assessing the impact of diet, exercise and the combination of the two as a treatment for OSA: A systematic review and meta-analysis // *Respirology.* 2019. Vol. 24, N 8. P. 740–751. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.13580>
63. Dieltjens M., Verbruggen A.E., Braem M.J. et al. Determinants of objective compliance during oral appliance therapy in patients with sleep-related disordered breathing: A prospective clinical trial // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015. Vol. 141, N 10. P. 894–900. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.1756>
64. Randerath W., Verbraecken J., de Raaff C.A.L. et al. European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea // *Eur. Respir. Rev.* 2021. Vol. 30, N 162. P. 210200. DOI: <https://doi.org/10.1183/16000617.0200-2021>
65. Gupta A., Tripathi A., Rai P., Sharma P. et al. Effect of mandibular advancement splint on obstructive sleep apnea with insulin resistant diabetes // *J Sleep Med.* 2020. Vol. 17, N 1. P. 44–48. DOI: <https://doi.org/10.13078/jsm.200001>
66. Verbraecken J., Dieltjens M., Op de Beeck S. et al. Non-CPAP therapy for obstructive sleep apnoea // *Breathe.* 2022. Vol. 18, N 3. P. 220164. DOI: <https://doi.org/10.1183/20734735.0164-2022>
67. Giles T., Lasserson T., Smith B., White J. et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 3. CD 001106. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001106.pub2>
68. Tietjens J.R., Claman D., Kezirian E.J. et al. Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: A review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy // *J. Am. Heart Assoc.* 2019. Vol. 8, N 1. P. e010440. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010440>
69. Горбунова М.В., Бабак С.В., Малявин А.Г. Эффекты длительной терапии постоянным положительным воздушно-носным давлением (CPAP-терапия) у гипертензивных пациентов с обструктивным апноэ сна и метаболическими нарушениями // *Архив внутренней медицины.* 2017. Т. 7, № 5. P. 371–377. DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-5-371-377>
70. Holmqvist F., Guan N., Zhu Z. et al. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation – Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) // *Am. Heart J.* 2015. Vol. 169, N 5. P. 647–654.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.12.024>
71. Neilan T.G., Farhad H., Dodson J.A. et al. Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial fibrillation // *J. Am. Heart Assoc.* 2013. Vol. 2, N 6. P. e000421. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000421>
72. McEvoy R.D., Antic N.A., Heeley E. et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375, N 10. P. 919–931. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606599>
73. Горбунова М.В., Бабак С.В., Боровицкий В.С., Малявин А.Г. Влияние длительной CPAP-терапии на метаболический профиль пациентов с легким течением обструктивного апноэ сна // *Фарматека.* 2021. Т. 28, № 5. С. 81–86.
74. Iftikhar I.H., Khan M.F., Das A., Magalang U.J. Meta-analysis: Continuous positive airway pressure improves insulin resistance in patients with sleep apnea without diabetes // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013. Vol. 10, N 2. P. 115–120. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201209-0810C>
75. Iftikhar I.H., Hoyos C.M., Phillips C.L., Magalang U.J. Meta-analyses of the association of sleep apnea with insulin resistance, and the effects of CPAP on HOMA-IR, adiponectin, and visceral adipose fat // *J. Clin. Sleep Med.* 2015. Vol. 11, N 4. P. 475–485. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcs.m.4610>
76. Radovanovic D., Rizzi M., Airolidi A. et al. Effect of continuous positive airway pressure on respiratory drive in patients with obstructive sleep apnea // *Sleep Med.* 2019. Vol. 64. P. 3–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.05.019>
77. Lui M.M.S., Mak J.C.W., Chong P.W.C., Lam D.C.L., Ip M.S.M. Circulating adipocyte fatty acid-binding protein is reduced by continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea: A randomized controlled study // *Sleep Breath.* 2020. Vol. 24, N 3. P. 817–824. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01893-5>
78. Pamidi S., Wroblewski K., Stepien M. et al. Eight hours of nightly continuous positive airway pressure treatment of obstructive sleep apnea improves glucose metabolism in patients with prediabetes. A randomized controlled trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 192, N 1. P. 96–105. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-15640C>
79. Weinstock T.G., Wang X., Rueschman M. et al. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea // *Sleep.* 2012. Vol. 35, N 5. P. 617–625. DOI: <https://doi.org/10.5665/sleep.1816>
80. Горбунова М.В., Бабак С.В., Малявин А.Г. Приверженность длительной CPAP-терапии пациентов с обструктивным апноэ сна и артериальной гипертензией // *Фарматека.* 2019. Т. 26, № 5. С. 85–91. DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.85-91>
81. Chaplin H., Ward K. How many hours per night is enough? A systematic integrative review to identify optimal hours of CPAP therapy use for sleep apnoea // *Health Sci Rev.* 2022. Vol. 5. P. 100061. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2022.100061>
82. Chami H.A., Gottlieb D.J., Redline S., Punjabi N.M. Association between glucose metabolism and sleep-disordered breathing during REM sleep // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 192, N 9. P. 1118–1126. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-00460C>
83. Schwartz A.R., Bennett M.L., Smith P.L. et al. Therapeutic electrical stimulation of the hypoglossal nerve in obstructive sleep apnea // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2001. Vol. 127, N 10. P. 1216–1223. DOI: <https://doi.org/10.1001/archoto.127.10.1216>
84. Venkataraman S., Vungarala S., Covassin N., Somers V.K. Sleep apnea, hypertension and the sympathetic nervous system in the adult population // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9, N 2. P. 591. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9020591>
85. Warchol-Celinska E., Prejzisz A., Kadziela J. et al. Renal denervation in resistant hypertension and obstructive sleep apnea: Randomized proof-of-concept phase II trial // *Hypertension.* 2018. Vol. 72, N 2. P. 381–390. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11180>

REFERENCES

1. Santamaría-Ulloa C., Montero-López M., Rosero-Bixby L. Diabetes epidemics: inequalities increase the burden on the healthcare system. *Health Policy Plan.* 2019; 34 (suppl 2): ii45–55. DOI: <https://doi.org/10.1093/heapol/czz109>
2. Raghavan S., Vassy J.L., Ho Y., et al. Diabetes mellitus-related all cause and cardiovascular mortality in a national cohort of adults. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8 (4): e011295. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011295>
3. Wu W.C., Wei J.N., Chen S.C., et al. Progression of insulin resistance: A link between risk factors and the incidence of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 161: 108050. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108050>
4. Jehan S., Myers A.K., Zizi F., Pandi-Perumal S.R., et al. Obesity, obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Epidemiology and pathophysiological insights. *Sleep Med Disord Int J.* 2018; 2 (3): 52–8.
5. Punjabi N.M., Sorkin J.D., Katz L.I., Goldberg A.P., et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165 (5): 677–82. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.5.2104087>
6. Sateia M.J. *International Classification of Sleep Disorders – third edition.* Chest. 2014; 146 (5): 1387–94. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
7. Eckert D.J., Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5 (2): 144–53. DOI: <https://doi.org/10.1513/pats.200707-114MG>
8. Laratta C.R., Ayas N.T., Povitz M., Pendharkar S.R. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. *Can Med Assoc J.* 2017; 189 (48): E 1481–88. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.170296>

9. Kalsi J., Tervo T., Bachour A., Partinen M. Sleep versus non-sleep-related fatal road accidents. *Sleep Med.* 2018; 51: 148–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.04.017>
10. Léger D., Stepnowsky C. The economic and societal burden of excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev.* 2020; 51: 101275. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101275>
11. Yeghiazarians Y., Jneid H., Tietjens J.R., et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021; 144 (3): e56–67. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000988>
12. Bonsignore M.R., Baiamonte P., Mazza E., Castrogiovanni A., Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med.* 2019; 14 (1): 8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40248-019-0172-9>
13. Kendzerska T., Gershon A.S., Hawker G., Tomlinson G., Leung R.S. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190 (2): 218–25. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-22090C>
14. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., et al. 5. Facilitating positive health behaviors and well-being to improve health outcomes: Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care.* 2023; 46 (suppl 1): S 68–96. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc23-S005>
15. Lin C.M., Davidson T.M., Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev.* 2008; 12 (6): 481–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.11.003>
16. Punjabi N.M. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5 (2): 136–43. DOI: <https://doi.org/10.1513/pats.200709-155MG>
17. Thompson C., Legault J., Moullec G., et al. A portrait of obstructive sleep apnea risk factors in 27,210 middle-aged and older adults in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 5127. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08164-6>
18. Motamedi G.K. Obstructive sleep apnea; is it the anatomy or physiology? *Clin Neurophysiol.* 2014; 125 (9): 1717–18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.02.004>
19. Benjafield A.V., Ayas N.T., Eastwood P.R., et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: A literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019; 7 (8): 687–98. DOI: [https://doi.org/10.1016/S 2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S 2213-2600(19)30198-5)
20. Khokhrina A., Andreeva E., Degryse J.M. The prevalence of sleep-disordered breathing in Northwest Russia: The ARKHSleep study. *Chron Respir Dis.* 2020; 17: 147997312092810. DOI: <https://doi.org/10.1177/1479973120928103>
21. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018; 20 (2): 12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
22. Vilela B.S., Vasques A.C.J., Cassani R.S.L., et al. The HOMA-Adiponectin (HOMA-AD) Closely Mirrors the HOMA-IR Index in the Screening of Insulin Resistance in the Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Atkin S.L., ed. PLoS One.* 2016; 11 (8): e0158751. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158751>
23. Lavrenova E.A., Drapkina O.M. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism].* 2020; 17 (1): 48–55. (in Russian)
24. Son D.H., Lee H.S., Lee Y.J., Lee J.H., Han J.H. Comparison of triglyceride-glucose index and HOMA-IR for predicting prevalence and incidence of metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022; 32 (3): 596–604. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.11.017>
25. Framnes S.N., Arble D.M. The bidirectional relationship between obstructive sleep apnea and metabolic disease. *Front Endocrinol.* 2018; 9: 440. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00440>
26. Dong Z., Xu X., Wang C., Cartledge S., Maddison R., Sharifil Islam S.M. Association of overweight and obesity with obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. *Obes Med.* 2020; 17: 100185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100185>
27. Piper A.J., Grunstein R.R. Big breathing: the complex interaction of obesity, hypoventilation, weight loss, and respiratory function. *J Appl Physiol.* 2010; 108 (1): 199–205. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00713.2009>
28. Fogel R.B., Trinder J., White D.P., et al. The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea versus controls: Genioglossal activity in OSA versus normals during sleep onset. *J Physiol.* 2005; 564 (2): 549–62. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.083659>
29. Jang M.S., Kim H.Y., Dhong H.J., et al. Effect of parapharyngeal fat on dynamic obstruction of the upper airway in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190 (11): 1318–21. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1498LE>
30. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: Mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway: Role of obesity in pharyngeal obstruction. *Respirology.* 2012; 17 (1): 32–42. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02093.x>
31. Dempsey J.A., Veasey S.C., Morgan B.J., O'Donnell C.P. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010; 90 (1): 47–112. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2008>
32. Maniaci A., Iannella G., Cocuzza S., et al. Oxidative stress and inflammation biomarker expression in obstructive sleep apnea patients. *J Clin Med.* 2021; 10 (2): 277. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10020277>
33. Murphy A.M., Thomas A., Crinion S.J., et al. Intermittent hypoxia in obstructive sleep apnoea mediates insulin resistance through adipose tissue inflammation. *Eur Respir J.* 2017; 49 (4): 1601731. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01731-2016>
34. Li M., Chi X., Wang Y., Setrerrahmane S., Xie W., Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7 (1): 216. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01073-0>
35. Gao D., Madi M., Ding C., et al. Interleukin-1 β mediates macrophage-induced impairment of insulin signaling in human primary adipocytes. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2014; 307 (3): E 289–304. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00430.2013>
36. Shaw L.M. The insulin receptor substrate (IRS) proteins: At the intersection of metabolism and cancer. *Cell Cycle.* 2011; 10 (11): 1750–56. DOI: <https://doi.org/10.4161/cc.10.11.15824>
37. Maedler K., Sergeev P., Ris F., et al. Glucose-induced β cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest.* 2002; 110 (6): 851–60. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI200215318>
38. Donath M.Y., Böni-Schnetzler M., Ellingsgaard H., Ehnes J.A. Islet inflammation impairs the pancreatic β -cell in type 2 diabetes. *Physiology.* 2009; 24 (6): 325–31. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiol.00032.2009>
39. Oh K.J., Lee D., Kim W., Han B., et al. Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: myokines, adipokines and hepatokines. *Int J Mol Sci.* 2016; 18 (1): 8. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18010008>
40. Alberti A., Sarchielli P., Gallinella E., et al. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: A preliminary study: Cytokines in obstructive sleep apnea. *J Sleep Res.* 2003; 12 (4): 305–11. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2003.00361.x>
41. Nadeem R., Molnar J., Madbouly E.M., et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2013; 9 (10): 1003–12. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcs.3070>
42. Thunström E., Glantz H., Fu M., et al. Increased inflammatory activity in nonobese patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2015; 38 (3): 463–71. DOI: <https://doi.org/10.5665/sleep.4510>
43. Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W., Hotamisligil G.S. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature.* 1997; 389 (6651): 610–4. DOI: <https://doi.org/10.1038/39335>
44. Hivert M.F., Sullivan L.M., Fox C.S., et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- α with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (8): 3165–72. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0425>
45. Shibata T., Takaguri A., Ichihara K., Satoh K. Inhibition of the TNF- α -induced serine phosphorylation of IRS-1 at 636/639 by AICAR. *J Pharmacol Sci.* 2013; 122 (2): 93–102. DOI: <https://doi.org/10.1254/jphs.12270FP>
46. Kwon H., Pessin J.E. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol.* 2013; 4. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00071>
47. Park H.K., Ahima R.S. Physiology of leptin: Energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism.* 2015; 64 (1): 24–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.004>
48. Berger S., Pho H., Fleury-Curado T., et al. Intranasal leptin relieves sleep-disordered breathing in mice with diet-induced obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199 (6): 773–83. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201805-0879OC>
49. Bingol Z., Karaayvaz E.B., Telci A., Bilge A.K., Okumus G., Kiyani E. Leptin and adiponectin levels in obstructive sleep apnea phenotypes. *Biomark Med.* 2019; 13 (10): 865–74. DOI: <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0293>
50. Laposky A.D., Shelton J., Bass J., Dugovic C., Perrino N., Turek F.W. Altered sleep regulation in leptin-deficient mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006; 290 (4): R 894–903. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00304.2005>
51. Mokhlesi B., Punjabi N.M. «REM-related» obstructive sleep apnea: An epiphenomenon or a clinically important entity? *Sleep.* 2012; 35 (1): 5–7. DOI: <https://doi.org/10.5665/sleep.1570>
52. Alzoubaidi M., Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea during rapid eye movement sleep: Clinical relevance and therapeutic implications. *Curr Opin Pulm Med.* 2016; 22 (6): 545–54. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000319>
53. Wang Z.V., Scherer P.E. Adiponectin., the past two decades. *J Mol Cell Biol.* 2016; 8 (2): 93–100. DOI: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjw011>
54. Kotani K., Sakane N., Saiga K., et al. Serum adiponectin levels and lifestyle factors in Japanese men. *Heart Vessels.* 2007; 22 (5): 291–6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00380-006-0969-2>
55. Zeng F., Wang X., Hu W., Wang L. Association of adiponectin level and obstructive sleep apnea prevalence in obese subjects. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (32): e7784. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007784>
56. Lu M., Fang F., Wang Z., Wei P., Hu C., Wei Y. Association between serum/plasma levels of adiponectin and obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: A meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2019; 18 (1): 30. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-019-0973-z>
57. Moreira M.C., Pinto I.S., Mourão A.A., Fajemiroye J.O., et al. Does the sympathetic nervous system contribute to the pathophysiology of metabolic syndrome? *Front Physiol.* 2015; 6. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00234>
58. Abboud F., Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. *J Clin Invest.* 2014; 124 (4): 1454–57. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI70420>
59. Song S.O., He K., Narla R.R., Kang H.G., Ryu H.U., Boyko E.J. Metabolic consequences of obstructive sleep apnea especially pertaining to diabetes mellitus and insulin sensitivity. *Diabetes Metab J.* 2019; 43 (2): 144. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0256>
60. Chirinos J.A., Gurubhagavatula I., Teff K., et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014; 370 (24): 2265–75. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306187>
61. Tuomilehto H., Seppä J., Uusitupa M., Tuomilehto J., et al. Weight reduction and increased physical activity to prevent the progression of obstructive sleep

- apnea: A 4-year observational postintervention follow-up of a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2013; 173 (10): 930. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.389>
62. Edwards B.A., Bristow C., O'Driscoll D.M., et al. Assessing the impact of diet, exercise and the combination of the two as a treatment for OSA: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2019; 24 (8): 740–51. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.13580>
63. Dieltjens M., Verbraecken A.E., Braem M.J., et al. Determinants of objective compliance during oral appliance therapy in patients with sleep-related disordered breathing: A prospective clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 141 (10): 894–900. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.1756>
64. Randerath W., Verbraecken J., de Raaff C.A.L., et al. European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev.* 2021; 30 (162): 210200. DOI: <https://doi.org/10.1183/16000617.0200-2021>
65. Gupta A., Tripathi A., Rai P., Sharma P., et al. Effect of mandibular advancement splint on obstructive sleep apnea with insulin resistant diabetes. *J Sleep Med.* 2020; 17 (1): 44–8. DOI: <https://doi.org/10.13078/jsm.200001>
66. Verbraecken J., Dieltjens M., Op de Beeck S., et al. Non-CPAP therapy for obstructive sleep apnoea. *Breathe.* 2022; 18 (3): 220164. DOI: <https://doi.org/10.1183/20734735.0164-2022>
67. Giles T., Lasserson T., Smith B., White J., et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3: CD 001106. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD 001106.pub2>
68. Tietjens J.R., Claman D., Kezirian E.J., et al. Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: A review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8 (1): e010440. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010440>
69. Gorbunova M.V., Babak S.L., Maliavin A.G. Long-term effect of continuous positive airway pressure therapy (CPAP) in hypertensive patients with sleep apnea and metabolic impairment. *Arkhiv vnutrenney meditsiny [Archives of Internal Medicine].* 2017; 7 (5): 371–7. (in Russian)
70. Holmqvist F., Guan N., Zhu Z., et al. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation – Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2015; 169 (5): 647–54.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.12.024>
71. Neilan T.G., Farhad H., Dodson J.A., et al. Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2 (6): e000421. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000421>
72. McEvoy R.D., Antic N.A., Heeley E., et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2016; 375 (10): 919–31. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606599>
73. Gorbunova M.V., Babak S.L., Borovitsky V.S., Maliavin A.G. Effect of long-term CPAP therapy on metabolic profile of patients with mild obstructive sleep apnea. *Farmateka [Pharmateca].* 2021; 28 (5): 81–6. (in Russian)
74. Iftikhar I.H., Khan M.F., Das A., Magalang U.J. Meta-analysis: Continuous positive airway pressure improves insulin resistance in patients with sleep apnea without diabetes. *Ann Am Thorac Soc.* 2013; 10 (2): 115–20. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201209-0810C>
75. Iftikhar I.H., Hoyos C.M., Phillips C.L., Magalang U.J. Meta-analyses of the association of sleep apnea with insulin resistance, and the effects of CPAP on HOMA-IR, adiponectin, and visceral adipose fat. *J Clin Sleep Med.* 2015; 11 (4): 475–85. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.4610>
76. Radovanovic D., Rizzi M., Airoldi A., et al. Effect of continuous positive airway pressure on respiratory drive in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2019; 64: 3–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.05.019>
77. Lui M.M.S., Mak J.C.W., Chong P.W.C., Lam D.C.L., Ip M.S.M. Circulating adipocyte fatty acid-binding protein is reduced by continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea: A randomized controlled study. *Sleep Breath.* 2020; 24 (3): 817–24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01893-5>
78. Pamidi S., Wroblewski K., Stepien M., et al. Eight hours of nightly continuous positive airway pressure treatment of obstructive sleep apnea improves glucose metabolism in patients with prediabetes. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192 (1): 96–105. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-15640C>
79. Weinstock T.G., Wang X., Rueschman M., et al. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea. *Sleep.* 2012; 35 (5): 617–25. DOI: <https://doi.org/10.5665/sleep.1816>
80. Gorbunova M.V., Babak S.L., Maliavin A.G. Long-term compliance with CPAP therapy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Farmateka [Pharmateka].* 2019; 26 (5): 85–91. (in Russian)
81. Chaplin H., Ward K. How many hours per night is enough? A systematic integrative review to identify optimal hours of CPAP therapy use for sleep apnoea. *Health Sci Rev.* 2022; 5: 100061. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2022.100061>
82. Chami H.A., Gottlieb D.J., Redline S., Punjabi N.M. Association between glucose metabolism and sleep-disordered breathing during REM sleep. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192 (9): 1118–26. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-00460C>
83. Schwartz A.R., Bennett M.L., Smith P.L., et al. Therapeutic electrical stimulation of the hypoglossal nerve in obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 127 (10): 1216–23. DOI: <https://doi.org/10.1001/archotol.127.10.1216>
84. Venkataraman S., Vungarala S., Covassin N., Somers V.K. Sleep apnea, hypertension and the sympathetic nervous system in the adult population. *J Clin Med.* 2020; 9 (2): 591. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9020591>
85. Warchol-Celinska E., Prejbisz A., Kadziela J., et al. Renal denervation in resistant hypertension and obstructive sleep apnea: Randomized proof-of-concept phase II trial. *Hypertension.* 2018; 72 (2): 381–90. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11180>