



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1923 году

ТОМ 84
№ 11. 2012



Media Sfera

Применение CPAP-терапии при синдроме обструктивного апноэ во сне у больных с нарушениями углеводного обмена и сахарным диабетом 2-го типа

В.Э. ОЛЕЙНИКОВ, Н.В. СЕРГАЦКАЯ

Кафедра терапии Медицинского института ФГБУ ВПО «Пензенский государственный университет»

CPAP therapy for obstructive sleep apnea syndrome in patients with carbohydrate metabolic disturbances and type 2 diabetes mellitus

V.E. OLENIKOV, N.V. SERGATSKAYA

Department of Therapy, Medical Institute, Penza State University

Аннотация

В обзоре представлены данные клинических исследований, в которых оценивалась взаимосвязь сахарного диабета (СД) 2-го типа и синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС). Приведен анализ факторов, влияющих на развитие СОАС у больных СД, а также подробно описываются нарушения структуры сна у пациентов с СОАС. Анализируется взаимосвязь СОАС, диабетической автономной невропатии и инсулинерезистентности. Рассматривается возможность применения CPAP-терапии для коррекции метаболических нарушений у пациентов с СД.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ во сне, сахарный диабет 2-го типа, инсулинерезистентность, ожирение, гликемия, CPAP-терапия.

The review presents the data of clinical trials assessing the association between type 2 diabetes mellitus (DM) and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). The factors influencing the development of OSAS are analyzed in patients with DM; and disturbed sleep patterns are described in detail in patients with OSAS. The relationship of OSAS, diabetic autonomic neuropathy, and insulin resistance is analyzed. Whether CPAP therapy may be used to correct metabolic disturbances in patients with DM is considered.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, obesity, glycemia, CPAP therapy.

АД — артериальное давление

ВДП — верхние дыхательные пути

ДАН — диабетическая автономная невропатия

ДС — дневная сонливость

ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ

ИМТ — индекс массы тела

ИР — инсулинерезистентность

СД — сахарный диабет

СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне

ЭГКТ — эугликемический гиперинсулинимический клэмп-тест

CPAP — (continuous positive airway pressure) — постоянное положительное давление

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин

NREM-сон (non-REM sleep) — сон без быстрых движений глазных яблок

REM-сон (rapid-eye movement sleep) — сон с быстрыми движениями глазных яблок

В настоящее время пристальное внимание исследователей обращено к проблеме сахарного диабета (СД) 2-го типа и синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС). Установлено, что СОАС является фактором риска развития СД 2-го типа и инсулинерезистентности (ИР), а также способствует прогрессированию имеющегося заболевания.

Возможна также обратная причинно-следственная связь, поскольку установлено, что диабетическая автономная невропатия (ДАН) может служить причиной ослабления контроля за движением диафрагмы [1, 2]. Некоторые исследователи предположили, что ИР и хроническая гипоксемия способны привести к развитию СОАС [3].

Диабетическая невропатия. За прошлое десятилетие накопились клинические и экспериментальные данные о связи между ИР и СОАС у не страдающих ожирением больных СД 2-го типа с ДАН [4]. Основанное на лабораторных данных исследование показало, что у таких паци-

ентов более высокая, чем у больных СД 2-го типа без автономной невропатии, вероятность обструктивного и центрального апноэ [2].

У больных ДАН отмечена высокая частота внезапной смерти, особенно во время сна [5]. Для исследования потенциальной роли расстройств дыхания во сне и оценки нарушений дыхания у этих больных проведено несколько исследований. У пациентов с СД 2-го типа и автономной невропатией без анатомических изменений и/или ожирения функциональные факторы, видимо, имеют решающее значение. Это подтверждается тем, что сердечно-сосудистые осложнения чаще происходили в фазу REM-сна (rapid-eye movement sleep — сон с быстрыми движениями глазных яблок), когда тоническая и фазовая активность мышц, расширяющих верхние дыхательные пути (ВДП) значительно снижена, даже у субъектов без апноэ. Активация мышц ВДП зависит от целого ряда центральных и

Контактная информация:

Олейников Валентин Элиевич — д.м.н., проф., зав. каф. терапии Медицинского института Пензенского государственного университета; тел.: +7(841)254-8229; e-mail: oleynikoff@sura.ru

Сведения об авторах:

Сергацкая Надежда Валерьевна — асс. каф. терапии Медицинского института Пензенского государственного университета

периферических стимулов. Последние, действуя на различные типы рецепторов, поддерживают тонус мышц ВДП во время бодрствования, а также во время сна.

J. Ficker и соавт. оценивали наличие СОАС (индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) 6–10) в группе больных СД 2-го типа с ДАН и без таковой. Они обнаружили, что распространенность синдрома апноэ достигала 26% у больных СД 2-го типа с ДАН, тогда как пациенты без ДАН не страдали СОАС [2]. В другом исследовании распространенность апноэ во сне среди пациентов с ДАН, независимо от тяжести их автономной невропатии, составила 25–30% [6].

C. Neumann и соавт. продемонстрировали тесную корреляцию между ночной десатурацией и наличием ДАН [7]. Изучение клинических симптомов СОАС у больных ДАН показало, что в указанной группе пациентов имелась более выраженная дневная сонливость (ДС), оцененная по шкале сонливости Эпфорта [8].

Таким образом, данные последних исследований свидетельствуют о том, что ДАН сама может способствовать появлению апноэ у больных СД. Кроме того, эти результаты указывают на необходимость оценки рефлексов верхних дыхательных путей у больных ДАН и в целом подтверждают ее роль в патогенезе СОАС.

Структура сна и инсулинорезистентность. Процесс физиологического сна проходит 2 стадии поверхностного, 2 стадии глубокого NREM-сна (non-REM sleep — сон без быстрых движений глазных яблок) и стадию REM-сна. I стадия — непродолжительный (не более 5% от всего времени ночного сна) переход от состояния бодрствования или легкой сонливости к последующим. II стадия (45% времени ночного сна) характеризуется прекращением движений глазных яблок, медленным смыканием и размыканием век, замедлением активности мозга, снижением температуры тела и регулярным дыханием. III стадия соответствует началу глубокого сна (наряду с четвертой является наиболее восстанавливающей) и занимает приблизительно 7% от общего времени сна.

Превышение уровня медленно-волной активности порога 50% соответствует наступлению IV (наиболее глубокой) стадии сна. У здорового человека эта стадия занимает около 15% общего времени. Состояние характеризуется отсутствием движения глаз и существенным снижением мышечной активности. IV стадия — парадоксальный, или REM-сон. Состояние спящего характеризуется увеличением частоты дыхания, которое становится нерегулярным и поверхностным, а также быстрыми разнона правленными движениями глаз (мышцы конечностей при этом гипоактивны). Одновременно происходит увеличение частоты сердечных сокращений, что сопровождается повышением артериального давления (АД), а у мужчин — возникновением эрекции. REM и NREM-стадии во время цикла сна последовательно сменяют друг друга: от первого эпизода NREM-сна — к парадоксальному сну, после чего цикл начинается заново к стадии NREM. В норме на протяжении ночи проходит 4–5 циклов сна, в среднем по 90–110 мин. При этом в начале ночи первые циклы представляют собой непродолжительные периоды парадоксального сна с длительными периодами сна глубокого. В дальнейшем происходит увеличение продолжительности парадоксального сна при сокращении периодов глубокого. К наступлению утра человек проводит практичес-

ски все время только в I и II стадиях сна без быстрых движений глаз, а также в состоянии REM-сна [9].

ИР повышается к середине ночи и в последующем снижается. Поскольку NREM-сон чаще и продолжительнее в первой половине ночи, а REM-сон — во второй, в патологический процесс могут вовлекаться структуры сна [10]. REM-сон — физиологическое состояние, при котором высокая энергетическая потребность мозга соответствует длительной нейронной активности [11] и сопровождается повышенным использованием глюкозы нейронами и усиленным мозговым кровотоком [12–14]. В стадии REM-сна наблюдалась сниженная концентрация инсулина и глюкагона [15].

Более высокая распространенность СД 2-го типа у пациентов с СОАС и отмеченным ухудшением респираторных событий в fazu REM-сна может быть обусловлена нарушением нейроэндокринных процессов REM-сна как следствие остановок дыхания во сне. REM-сон связан с повышенной симпатической активностью. Возникающая во время эпизодов апноэ гипоксемия способствует изменению автономной активности, низкая сатурация вызывает еще большее усиление активности симпатической части вегетативной нервной системы [16, 17]. Таким образом, нарушения в fazе REM-сна не только могут быть связаны с ИР и СД, но и способствуют гипоксемии из-за гиперсимпатикотонии и периодического подъема АД, что в конечном счете усугубляет течение СД.

При оценке влияния синдрома апноэ и СД на функцию эндотелия установлено, что оба заболевания в одинаковой степени нарушили зависимую от эндотелий дилатацию плечевой артерии. Однако при изолированном СОАС, в отличие от СД, не отмечено поражение микрососудистого русла [18].

Доказано, что СОАС не только влияет на сосудистую стенку, но и усугубляет течение диабетической ретинопатии. Недавнее исследование, проведенное в Великобритании, показало, что более чем у 50% пациентов с СД и апноэ во сне диагностирована диабетическая ретинопатия, тогда как у больных СД без апноэ — в 30% случаев. Полученные данные не зависели от возраста, индекса массы тела (ИМТ), длительности СД, контроля гликемии и уровня АД. Наличие апноэ во сне являлось более надежным прогностическим фактором диабетической ретинопатии, чем уровень гликированного гемоглобина (HbA_1c) или АД. На фоне CPAP-терапии отмечалось улучшение картины глазного дна [19].

Таким образом, возникает порочный круг, когда осложнения СД способствуют возникновению СОАС, а обструктивные нарушения дыхания во время сна, в свою очередь, провоцируют ИР и нарушение толерантности к глюкозе. В связи с этим, а также с учетом доказанного отрицательного влияния СОАС на функцию β -клеток и ИР, Международная федерация диабета опубликовала клинические рекомендации, в которых врачам предлагалось обследовать пациентов с СД для выявления СОАС, и наоборот [20]. Коррекция апноэ во сне для таких пациентов является непременным компонентом адекватной терапии СД.

Влияние CPAP-терапии на метabolizm глюкозы и инсулинорезистентность. Метод лечения путем создания постоянного положительного давления в дыхательных путях — continuous positive airway pressure (CPAP) является

одним из наиболее эффективных для пациентов, страдающих СОАС умеренной и тяжелой степени [21]. Метод доказал свою эффективность в устраниении обструкции дыхательных путей во время сна и ДС, улучшении структуры сна и качества жизни [22, 23]. *CPAP* обычно используется для лечения СОАС, обеспечивая постоянное давление на всем протяжении вдоха и выдоха для поддержания тонуса ВДП во время сна. Аппарат состоит из генератора, который обеспечивает непрерывный поток воздуха к пациенту через маску и систему трубок. *CPAP*-технологии значительно усовершенствовались за последние годы. Несмотря на этот технологический прогресс, пациенты плохо соблюдают режим лечения *CPAP* и его использование во время сна дает существенно различающиеся результаты [24].

CPAP-терапия является не только методом лечения СОАС, но также может оказывать благоприятное воздействие на ИР и метаболизм глюкозы у таких больных. Высказывалось предположение, что *CPAP* может уменьшать перемежающуюся гипоксию и симпатическую гиперактивность — патофизиологические звенья нарушения метаболизма глюкозы у больных с СОАС. Это дополнительное терапевтическое преимущество, обеспечиваемое *CPAP*, в настоящее время вызывает значительный интерес, но вопрос активно дискутируется [25]. Результаты многочисленных исследований по оценке влияния *CPAP*-терапии на метаболизм глюкозы, как у больных СД, так и без СД, противоречивы [26, 27].

Имеются данные, подтверждающие, что метаболические нарушения могут быть частично скорректированы благодаря *CPAP*-терапии; это поддерживает концепцию причинно-следственной связи между СОАС и нарушением контроля гликемии. В одном из таких исследований обследовали 40 пациентов без СД, но с умеренной или тяжелой степенью СОАС, используя эзугликаемический гиперинсулинемический клэмп-тест (ЭГКТ), считающийся «золотым стандартом» оценки чувствительности к инсулину. Авторы показали, что *CPAP*-терапия значительно улучшает чувствительность к инсулину уже после 2 дней лечения, при этом результаты сохранялись на протяжении 3-месячного периода наблюдения без существенных изменений массы тела. Следует отметить, что улучшение было минимальным у пациентов с ИМТ >30 кг/м². Возможно, это связано с тем, что у лиц с явным ожирением ИР в большей степени определяется избыtkом жировой ткани, а наличие СОАС в данном случае может играть лишь незначительную роль в нарушении чувствительности к инсулину [28].

После 6 мес *CPAP*-терапии у пациентов без СД было выявлено снижение уровня глюкозы крови по данным перорального теста на толерантность к глюкозе, по сравнению с группой, не получавшей лечения методом *CPAP* [29]. Однако в аналогичной группе больных не выявлено значимых изменений ИР и метаболизма глюкозы [30].

A. Dawson и соавт. использовали систему непрерывного мониторирования уровня глюкозы во время записи полисомнографии у 20 пациентов с СД, страдающими СОАС средней и тяжелой степени, до лечения, а затем после 4–12 нед лечения *CPAP*. Пациенты с впервые диагностированным СОАС получали стабильные дозы препаратов и не получали ранее *CPAP*-терапию. У пациентов, страдавших ожирением, ночная гипергликемия была

уменьшена, и интерстициальный уровень глюкозы меньше варьировал во время лечения *CPAP*. Средний уровень глюкозы во время сна уменьшился после 41 дня *CPAP*-терапии. Уровень глюкозы во время сна был также более устойчивым после лечения [31].

В другом исследовании оценивалась чувствительность к инсулину у тучных пациентов с СД 2-го типа в стадии компенсации через 2 дня и после 3 мес *CPAP*-терапии. Значимое улучшение чувствительности к инсулину отмечено только после 3 мес *CPAP*-терапии. Однако снижение уровня HbA_{1c} зафиксировано не было [32].

В работах с использованием ЭГКТ нет единого мнения по этому вопросу. Так, B. Brooks и соавт. показали повышение чувствительности к инсулину после 3 мес лечения *CPAP* у пациентов с СД и тяжелым ожирением, однако указанное снижение ИР не сопровождалось значимым изменением уровня HbA_{1c} [33]. A. Babu и соавт. определяли HbA_{1c} и проводили 72-часовой мониторинг уровня глюкозы в крови у пациентов с СД до и после 3 мес *CPAP*-терапии. Авторы обнаружили, что уровень глюкозы в крови через час после еды значительно снижался после 3 мес использования *CPAP*. Было отмечено также значительное сокращение уровня HbA_{1c}. Кроме того, снижение уровня HbA_{1c} достоверно коррелировало с числом дней использования *CPAP* и соблюдением пациентами режима лечения в течение более 4 ч в сутки [34, 35].

В популяционном исследовании зарегистрировано снижение уровня инсулина натощак и ИР (НОМА-индекс) после 3 нед *CPAP*-терапии у мужчин с СОАС по сравнению с соответствующей группой контроля (ИАГ <10), но без *CPAP*-терапии [36]. Получен положительный ответ на *CPAP*-терапию с улучшением чувствительности к инсулину, снижением уровня глюкозы натощак и после приема пищи в группах пациентов с СД и без него [37–39]. У 31 пациента с умеренной/тяжелой формой СОАС, которым назначалась *CPAP*-терапия, отмечалось повышение чувствительности к инсулину, в отличие от 30 пациентов группы контроля, получавших фиктивное *CPAP*-лечение. Дополнительное улучшение зарегистрировано после 12 нед *CPAP*-терапии у пациентов с ИМТ более 25 кг/м² [40]. Однако в другом исследовании не зарегистрировано изменений уровня глюкозы крови и ИР, оцененной по НОМА-индексу, несмотря на тенденцию к нормализации АД у пациентов без СД после 6 нед *CPAP*-терапии. По мнению авторов, исследуемый период был слишком коротким для выявления более значимых изменений [41]. Последние результаты предполагают, что относительное время ответа на лечение *CPAP* может отличаться по сердечно-сосудистым и метаболическим параметрам. Анализ другого рандомизированного исследования также не свидетельствует о снижении уровня HbA_{1c} и ИР у больных СД с СОАС после 3 мес терапии *CPAP* [42].

По данным L. Czirugniak и соавт., у лиц без СД повышение уровня глюкозы крови отмечалось за одну ночь *CPAP*-терапии с тенденцией к повышению уровня инсулина натощак и резистентностью к инсулину после *CPAP* [43]. Такой эффект был отнесен к вторичным явлениям, связанным с повышением уровня гормона роста. В нескольких исследованиях сообщалось об уменьшении объема висцерального жира после использования *CPAP* [44], в другом же не найдено никаких изменений [45].

Существуют данные, что у пациентов с ДС *CPAP*-терапия способствует снижению ИР, тогда как у лиц, не отмечавших сонливости, лечение COAC не влияет на данный показатель [46]. На фоне *CPAP*-терапии отмечено снижение уровней холестерина, инсулина и НОМА-индекса и увеличение содержания инсулиноподобного фактора роста у лиц с ДС, тогда как в отсутствие у пациентов ДС *CPAP*-терапия не влияла на перечисленные параметры [47].

Противоречивые результаты исследований по изучению влияния *CPAP*-терапии могут отчасти объясняться различиями в изучаемых популяциях — пациенты с СД, ожирением, лица без СД или ожирения; первичных исходов; методов оценки метаболизма глюкозы: уровень глюкозы натощак, HbA_{1c} , ЭГКТ и т.д.; периодом *CPAP*-терапии (в диапазоне от 1 ночи до 2,9 года) и соблюдением пациентами режима использования *CPAP*. Продолжительность *CPAP*-терапии до 6 мес при условии использования аппарата в течение >4 ч в сутки считалось адекватной приверженностью к лечению. Неизвестно, действительно ли необходима большая продолжительность тера-

пии и более точное соблюдение пациентами режима лечения *CPAP* для коррекции метаболических нарушений.

Результаты последних исследований все чаще свидетельствуют в пользу роли *CPAP*-терапии в повышении чувствительности к инсулину [37–39]. В настоящее время проводится ряд исследований, которые, можно надеяться, прольют свет на эту чрезвычайно актуальную и многостороннюю проблему.

Таким образом, у больных, страдающих COAC тяжелой формы, ожирением, СД, *CPAP*-терапия, очевидно, улучшает чувствительность к инсулину и метаболизм глюкозы, благодаря чему может влиять на прогноз заболеваний, сопровождающихся поражениями многих органов. Разумеется, принципиальное значение имеют полнота соблюдения пациентами режима *CPAP*-терапии и продолжительность лечения.

Напротив, у лиц с нормальным ИМТ, легкой и средней тяжестью течения COAC, влияние *CPAP*-терапии на углеводный обмен в настоящее время не имеет убедительной доказательной базы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mondini S., Guilleminault C. Abnormal breathing patterns during sleep in diabetes. Ann Neurol 1985; 17: 391–395.
2. Ficker J.H., Dertinger S.H., Siegfried W. et al. Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: the role of cardiovascular autonomic neuropathy. Eur Respir J 1998; 11: 14–19.
3. Vgontzas A.N., Legro R.S., Bixler E.O. et al. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metabol 2001; 86 (2): 517–520.
4. Manzella D., Parillo M., Razzino T. et al. Soluble leptin receptor and insulin resistance as determinant of sleep apnea. Intern J Obes 2002; 26 (3): 370–375.
5. Page M.M., Watkins P.J. Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. Lancet 1990; i: 14–16.
6. Bottini P., Dottorini M.L., Cordini C.M. et al. Sleep-disordered breathing in nonobese diabetic subjects with autonomic neuropathy. ERJ 2003; 22 (4): 654–660.
7. Neumann C., Martinez D., Schmid H. Nocturnal oxygen desaturation in diabetic patients with severe autonomic neuropathy. Diabetes Res Clin Pract 1995; 28 (2): 97–102.
8. Keller T., Hader C., Zeeuw D.E., Rasche K. Obstructive sleep apnea syndrome: the effect of diabetes and autonomic neuropathy. J Physiol Pharmacol 2007; 58 (5): 313–318.
9. Уитлоу Д. Сон и циркадные ритмы — вопросы регуляции. Новая медицина тысячелетия 2008; 5: 9–11.
10. Cauter van E., Polonsky K.S., Scheen A.J. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. Endocrine Rev 1997; 18 (5): 716–738.
11. Maquet P. Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. J Sleep Res 2000; 9 (3): 207–231.
12. Braun A.R., Balkin T.J., Wesensten N.J. et al. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An $\text{H}_2(15)\text{O}$ PET study. Brain 1997; 120 (7): 1173–1197.
13. Fehm H.L., Kern W., Peters A. Chapter 7: the selfish brain: competition for energy resources. Progress in Brain Res 2006; 153: 129–140.
14. Silvani A., Asti V., Bertotti C. et al. Sleep-related brain activation does not increase the permeability of the blood-brain barrier to glucose. J Cerebral Blood Flow Metabol 2005; 25 (8): 990–997.
15. Kern W., Offenheuser S., Born J., Fehm H.L. Entrainment of ultradian oscillations in the secretion of insulin and glucagon to the nonrapid eye movement/rapid eye movement sleep rhythm in humans. J Clin Endocrinol Metabol 1996; 81 (4): 1541–1547.
16. Yee B., Liu P., Philips C., Grunstein R. Neuroendocrine changes in sleep apnea. Cur Opin Pulmon Med 2004; 10 (6): 475–481.
17. Weiss H., Spiegler P. The impact of continuous positive airway pressure on insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea. Clin Pulmon Med 2004; 11 (3): 196–197.
18. Yim-Yeh S., Rahangdale S., Nguyen A. et al. Vascular dysfunction in obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus. Obesity 2010; 10: 116.
19. Shiba T., Sato Y., Takahashi M. Relationship Between Diabetic Retinopathy and Sleep-Disordered Breathing. Am J Ophthalmol 2009; 147 (6): 1017–1021.
20. Shaw J.E., Punjabi N.M., Wilding J.P. et al. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes. A report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention Diabetes Res Clin Pract 2008; 81 (1): 2–12.
21. Malhotra A., Ayas N.T., Epstein L.J. The art and science of continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. Curr Opin Pulm Med 2000; 6: 490–495.
22. Giles T.L., Lasserson T.J., Smith B.H. et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD001106.
23. Gordon P., Sanders M.H. Sleep.7: positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Thorax 2005; 60: 68–75.
24. Weaver T.E., Kribbs N.B., Pack A.I. et al. Night-to-night variability in CPAP use over the first three months of treatment. Sleep 1997; 20: 278–283.
25. Steiropoulos P., Papapanas N., Maltezos E., Bouros D. Is there a metabolic effect of continuous positive airway pressure in sleep apnoea? Adherence should not be underestimated. Eur Respir J 2009; 34: 1209–1210.
26. Steiropoulos P., Papapanas N., Nena E. et al. Continuous positive airway pressure treatment in patients with sleep apnoea: does it really improve glucose metabolism? Curr Diabetes Rev 2010; 6: 156–166.

27. Steiropoulos P., Papapanas N. Continous positive airway pressure to improve insulin resistance and glucose homeostasis in sleep apnea. *World J Diabet* 2011; 2 (1): 16–18.
28. Harsch I.A., Schahin S.P., Bruckner K. et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration* 2004; 71: 252–259.
29. Saarelainen S., Lahtela J., Kallonen E. Effect of nasal CPAP treatment on inulin sensitivity and plasma leptin. *J Sleep Res* 1997; 6: 146–147.
30. Smurra M., Philip P., Taillard J. et al. CPAP treatment does not affect glucose-insulin metabolism in sleep apneic patients. *Sleep Med* 2001; 2: 207–213.
31. Dawson A., Abel S.L., Loving R.T. et al. CPAP therapy of obstructive sleep apnea in type 2 diabetics improves glycemic control during sleep. *J Clin Sleep Med* 2008; 4 (6): 538–543.
32. Harsch I.A., Schahin S.P., Radespiel-Troger M. et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 156–162.
33. Brooks B., Cistulli P.A., Borkman M. et al. Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effects of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994; 79: 1681–1685.
34. Babu A.R., Herdegen J., Fogelfeld L. et al. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005; 165: 447–452.
35. Hassaballa H.A., Tulaimat A., Herdegen J.J. et al. The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2005; 9: 176–180.
36. Lindberg E., Berne C., Elmasry A. et al. CPAP treatment of a population-based sample: what are the benefits and the treatment compliance? *Sleep Med* 2006; 7: 553–560.
37. Sharafkhaneh A., García J., Sharafkhaneh H. et al. Insulin sensitivity in obstructive sleep apnea and effect of CPAP therapy [abstract]. Paper presented at: the American Thoracic Society Meeting; 2006. San Diego, CA.
38. Fahed G., Boque M., Torres-Palacios A. et al. Effect of continuous positive airway pressure (CPAP) on insulin resistance and aspirin responsiveness [abstract]. Am Thoracic Society 2006; A732.
39. Pallayova M., Donic D., Donicova V. et al. Effect of continuous positive airway pressure on nocturnal glucose levels in type 2 diabetics with sleep apnea: results of continuous glucose monitoring [abstract]. *Sleep Med* 2006; 7 (suppl): S50.
40. Laight D.W., Desai K.M., Gopaul N.K. et al. Pro-oxidant challenge in vivo provokes the onset of NIDDM in the insulin resistant obese Zucker rat. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 269–271.
41. Coughlin S.R., Mawdsley L., Mugarza J.A. et al. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese men with OSA. *Eur Respir J* 2007; 29: 720–727.
42. West S.D., Nicoll D.J., Wallace T.M. et al. Obstructive sleep apnea in men with type 2 diabetes: a double blind randomized controlled trial of the effects of CPAP on HbA1c and insulin resistance [abstract]. Paper presented at: the American Thoracic Society Meeting, 2006. San Diego, CA.
43. Czupryniak L., Loba J., Pawlowski M. et al. Treatment with continuous positive airway pressure may affect blood glucose levels in nondiabetic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2005; 28 (5): 601–603.
44. Chin K., Shimizu K., Nakamura T. 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.
45. Vgontzas A.N., Zoumakis E., Bixler E.O. et al. Selective effects of CPAP on sleep apnoea-associated manifestations. *Eur J Clinical Investigat* 2008; 38 (8): 585–595.
46. Ip M.S.M. Obstructive sleep apnoea, insulin resistance and sleepiness. *Thorax* 2008; 63: 939–940.
47. Barcelo A., Barbe F., de la Pena M. et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2008; 63 (11): 946–950.

Поступила 28.12.2011