

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1923 году

**ТОМ 84**

**№10. 2012**



# Нарушения углеводного обмена и синдром обструктивного апноэ во сне

В.Э. ОЛЕЙНИКОВ, Н.В. СЕРГАЦКАЯ

Кафедра «Терапия» Медицинского института Пензенского государственного университета

## Carbohydrate metabolic disturbances and obstructive sleep apnea syndrome

V.E. OLEINIKOV, N.V. SERGATSKAYA

Department of Therapy, Medical Institute, Penza State University

### Аннотация

Анализируется взаимосвязь синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) и нарушений углеводного обмена. Представлены данные клинических исследований, в которых СОАС рассматривается как фактор риска развития сахарного диабета 2-го типа (СД2). Приведен анализ наиболее значимых факторов, влияющих на прогрессирование нарушений углеводного обмена у пациентов с СОАС. Рассматривается возможность коррекции СОАС у больных СД2 в качестве модифицируемого фактора риска.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ во сне, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, ожирение, гликемия.

The paper analyzes an association between obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and carbohydrate metabolic disturbances. It presents the data of clinical trials that consider OSAS as a risk factor of type 2 diabetes mellitus (T2DM). The most important factors influencing the progression of carbohydrate metabolic disturbances in patients with OSAS are analyzed. Whether OSAS can be corrected as a modifiable risk factor in patients with T2DM is considered.

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

АГ — артериальная гипертония  
ВДП — верхние дыхательные пути  
ГГО — гипоталамо-гипофизарная ось  
ДС — дневная сонливость  
ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ  
ИЛ-6 — интерлейкин-6  
ИМТ — индекс массы тела  
ИР — инсулинорезистентность  
ПГ — перемежающаяся гипоксемия

ПСГ — полисомнография  
ПТТГ — пероральный тест на толерантность к глюкозе  
С-ВНС — симпатическая часть вегетативной нервной системы  
СД2 — сахарный диабет 2-го типа  
СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне  
СРО — свободнорадикальное окисление  
ФР — фактор риска  
SaO<sub>2</sub> — насыщение артериальной крови кислородом  
α-ФНО — α-фактор некроза опухоли

Сахарный диабет (СД) 2-го типа (СД2) — наиболее распространенное хроническое эндокринное заболевание. По данным Diabetes Atlas, в 2000 г. в мире зарегистрирован 151 млн больных СД2. В разных странах число таких пациентов составляет от 3 до 10% населения, и по прогнозам ВОЗ к 2025 г. ожидается увеличение числа больных СД2 в 3 раза [1].

Социальная значимость СД определяется большим количеством тяжелых хронических осложнений этого заболевания, которые приводят к инвалидизации и преждевременной смерти больных. СД — важнейший независимый фактор риска (ФР) возникновения атеротромботических осложнений и сердечно-сосудистой смертности;  $\frac{2}{3}$  пациентов с СД2 умирают от острого инфаркта миокарда, инсульта, ишемической гангрены [1]. Еще одним грозным осложнением СД2 является диабетическая нефропатия, развивающаяся у 15–30% больных, что в 5–10% случаев приводит к терминальной стадии почечной недостаточности [1].

Помимо перечисленных осложнений, связанных с поражением различных органов и систем, в последнее время установлено, что у пациентов с СД остановки дыхания во сне (апноэ) возникают чаще, чем в популяции. По данным исследования SHN, у больных СД чаще выявлялись расстройства дыхания во сне и более тяжелая гипоксемия [2].

Распространенность синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) составляет 5–7% среди всего населения старше 30 лет, причем тяжелыми формами заболевания страдают около 1–2%. В возрасте старше 60 лет СОАС отмечается у 30% мужчин и 20% женщин. У лиц старше 65 лет частота заболевания может достигать 60% [3, 4].

Для характеристики СОАС используются следующие термины: «апноэ» — полная остановка дыхания не менее чем на 10 с; «гипоапноэ» — уменьшение дыхательного потока на 50% или более со снижением насыщения крови кислородом не менее чем на 4%. Десатурация — падение

### Контактная информация:

Олейников Валентин Элевич — д.м.н., проф., зав. каф. «Терапия» Медицинского института Пензенского государственного университета; тел.: +7(841)254-8229, факс: +7(841)254-8229, +7(902)203-3140; e-mail: oleynikoff@sura.ru

### Сведения об авторах:

Сергаская Н.В. — асс. каф. «Терапия» Медицинского института Пензенского государственного университета

насыщения артериальной крови кислородом ( $\text{SaO}_2$ ). Чем выше степень десатурации, тем тяжелее течение СОАС. Апноэ считают тяжелым при  $\text{SaO}_2 < 80\%$ .

Предложенные Американской академией медицины сна диагностические критерии СОАС, следующие:

А. Выраженная дневная сонливость (ДС), которую нельзя объяснить другими причинами.

В. Два или более из указанных ниже симптомов, которые нельзя объяснить другими причинами:

- удушье или затрудненное дыхание во время сна;
- периодически повторяющиеся эпизоды пробуждения;
- «неосвежающий» сон;
- хроническая усталость;
- снижение концентрации внимания.

С. Во время полисомнографии (ПСГ) выявляется 5 или более эпизодов нарушения дыхания обструктивного характера в течение часа сна. Эти эпизоды могут включать любую комбинацию эпизодов апноэ, гипопноэ или эффективного респираторного усилия.

Для постановки диагноза синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна необходимо наличие критерия А или В в сочетании с критерием С.

Критериями тяжести данного синдрома принято считать выявляемое при кардиореспираторном мониторинге количество эпизодов периодического апноэ или гипопноэ длительностью более 10 с, сопровождающихся уменьшением потока воздуха с десатурацией более 4% по данным пульсоксиметрии. Среднее число таких эпизодов в течение часа называется индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ). Индекс менее 5 считается допустимым у здорового человека, хотя и не является нормой в полном смысле [5].

Согласно рекомендациям специальной комиссии Американской академии медицины сна синдром апноэ подразделяют на 3 степени тяжести, в зависимости от значения ИАГ:  $< 5$  — норма, от 5 до 15 — легкая степень, от 15 до 30 — средняя,  $> 30$  — тяжелая степень.

Считается, что СОАС является результатом взаимодействия анатомических и функциональных факторов. Анатомический фактор обусловлен сужением верхних дыхательных путей (ВДП), функциональный связан с расслаблением мышц, расширяющих ВДП во время сна, что часто сопровождается коллапсом ВДП.

Механизм обструкции дыхательных путей при апноэ реализуется следующим образом. Когда больной засыпает, происходит постепенное расслабление мышц глотки и увеличение подвижности ее стенок. Один из очередных вдохов приводит к полному спадению дыхательных путей и прекращению легочной вентиляции. При этом дыхательные усилия сохраняются и даже усиливаются в ответ на гипоксемию. Развивающиеся гипоксемия и гиперкапния стимулируют реакции активации, т.е. переход к менее глубоким стадиям сна, так как в более поверхностных стадиях сна степени активности мышц-дилататоров ВДП оказывается достаточно, чтобы восстановить их просвет. Однако как только дыхание восстанавливается, спустя некоторое время сон вновь углубляется, тонус мышц-дилататоров уменьшается, и все повторяется вновь. Острая гипоксия также приводит к стрессовой реакции, сопровождающейся активацией симпатико-адреналовой системы и подъемом артериального давления. В результате во время сна у таких пациентов создаются условия для формирования хрониче-

ской гипоксемии, воздействие которой и определяет многообразие клинической картины [3].

Наиболее частой причиной сужения просвета дыхательных путей на уровне глотки является ожирение. Данные американского опроса National Sleep Foundation показали, что приблизительно у 57% страдающих ожирением людей отмечается высокий риск развития СОАС [6].

Одной из функций соматотропного гормона у взрослых людей является регуляция жирового обмена, что проявляется усилением липолиза и уменьшением массы жировой ткани. При тяжелой форме апноэ во сне нарушается синтез соматотропного гормона и тестостерона, пик секреции которых отмечается в глубоких стадиях сна, практически отсутствующих при СОАС, что ведет к недостаточной продукции этих гормонов. При недостатке гормона роста нарушается утилизация жиров и развивается ожирение. Причем любые диетологические и медикаментозные способы лечения, направленные на похудание, оказываются малорезультативными. Более того, жировые отложения на уровне шеи приводят к дальнейшему сужению дыхательных путей и прогрессированию СОАС, а это, в свою очередь, усугубляет недостаток соматотропного гормона. Таким образом, создается порочный круг, разорвать который без специального лечения синдрома апноэ практически невозможно [3].

Апноэ во сне служит независимым ФР развития артериальной гипертонии (АГ), инфаркта миокарда и инсульта [7]. При обследовании мужчин, страдающих АГ, выявлено, что распространенность СОАС у пациентов с СД достигала 36%, в сравнении с 14,5% в группе контроля [8].

Распространенность СОАС у лиц с СД составляет от 18 до 36% [9—11]. В докладе S. West и соавт. распространенность апноэ во сне у больных СД оценивается в 23% по сравнению с 6% в общей популяции [12].

Анализ данных многоцентрового исследования, в котором более чем у 76% пациентов имелась умеренная или тяжелая степень нарушений дыхания во сне, показал исключительно высокую распространенность не диагностированного СОАС у больных СД2 с повышенной массой тела [13]. При этом установлено, что почти у 50% пациентов с синдромом апноэ имеется СД или нарушение углеводного обмена. У лиц с выраженной дневной сонливостью тяжесть СОАС коррелировала с наличием СД [14]. Распространенность СД2 среди пациентов с нарушениями дыхания увеличивается с ростом ИАГ, так как у лиц с ИАГ более 15 в час распространенность СД составляла 15% по сравнению с 3% у пациентов без апноэ [15]. Отмеченные взаимосвязи позволили высказать предположение, что апноэ во сне является новым ФР развития СД2 и, наоборот, что хроническая гипергликемия может способствовать развитию СОАС [16].

Факторы, увеличивающие риск развития апноэ во сне, включают мужской пол [17—19], ожирение [20, 21], возраст [22, 23] и расу [23, 24]. Исследование S. Surani и соавт. показало очень высокую распространенность СД в популяции испанцев, страдающих СОАС, по сравнению с остальными европейцами [25].

Ожирение является общим ФР развития СОАС и инсулинорезистентности (ИР) [15, 26], причем, особое значение имеет висцеральное распределение жира [27]. Приблизительно  $\frac{2}{3}$  всех пациентов с синдромом апноэ страдают ожирением, и влияние его как предиктора СОАС в

4 раза сильнее, чем возраста, и в 2 раза сильнее, чем мужского пола [28]. Об этом свидетельствуют результаты обследования пациентов с СД и ожирением, у 86% которых диагностирован СОАС; у 30,5% — средней степени тяжести, а у 22,6% — тяжелой степени, причем тяжесть апноэ коррелировала с увеличением ИМТ [29].

Хотя ожирение, макроангиопатия, АГ и дислипидемия часто сочетаются при СОАС, другие факторы, видимо, играют значительную роль в развитии ИР и метаболических нарушений у больных с синдромом апноэ [30–35]. Речь идет о фрагментации сна (ФС), повышенной симпатической активности и перемежающейся гипоксии (ПГ) [36, 37].

В перекрестных исследованиях обнаружена связь между увеличением тяжести апноэ и нарушениями метаболизма глюкозы одновременно с повышенным риском развития СД. Единственное проспективное четырехлетнее исследование, в котором использовали PSG для диагностики СОАС, не выявило взаимосвязи между его первоначальной тяжестью и заболеваемостью СД [15]. Данные крупного популяционного исследования, недавно выполненного с участием более 1000 пациентов, позволяют предположить, что апноэ во сне ассоциировано с заболеваемостью СД, а также что увеличение тяжести апноэ связано с повышенным риском развития СД [38].

В двух исследованиях, проведенных в Корее, принимали участие лица с нормальной массой тела (индекс массы тела — ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup>), не имевшие, таким образом, основного ФР развития СД. Тем не менее частые эпизоды храпа были связаны со снижением толерантности к глюкозе [39] и более высоким уровнем гликированного гемоглобина [40].

Выявлено, что у здоровых мужчин ИАГ и степень ночной десатурации ассоциированы с нарушением толерантности к глюкозе и ИР независимо от ожирения [26]. Наконец, конкретное доказательство получено по итогам исследования SHN. В популяции из 2656 человек ИАГ и среднее насыщение артериальной крови кислородом во время сна были связаны с повышенными уровнями глюкозы натощак и через 2 ч после перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ). Тяжесть апноэ во сне коррелировала со степенью ИР независимо от ИМТ и окружности талии [31].

Продолжительная ПГ и ФС повышают активность симпатической части вегетативной нервной системы (С-ВНС), что, в свою очередь, приводит к нарушениям метаболизма глюкозы. В недавнем исследовании A. Peltier и соавт. установлено, что у 79,2% пациентов с СОАС имелось нарушение толерантности к глюкозе и у 25% был впервые установлен диагноз СД [41].

Сообщалось, что между пациентами с СД и без него после корректировки по ИМТ и другим сопутствующим факторам не зарегистрировано различий по частоте и степени тяжести эпизодов обструкции ВДП. Однако диагноз СД устанавливали на основании лечения пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином либо по слову пациента. Вполне возможно, что многие пациенты были ошибочно отнесены в группу контроля [2].

На основании результатов PSG и ПТТГ установлено, что СД встречался у 30,1% пациентов с СОАС и у 13,9% — без нарушений дыхания. С ростом тяжести апноэ независимо от возраста и ИМТ увеличивался уровень глюкозы

крови натощак и после еды, уменьшалась чувствительность к инсулину [35, 42].

Скорее всего, существует несколько механизмов, приводящих к изменениям метаболизма глюкозы у больных СОАС. Предполагаемыми механизмами нарушения метаболизма глюкозы у больных с СОАС являются ПГ, ФС, повышенная активность С-ВНС, нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарной оси (ГГО).

Гипоксия и ФС могут привести к активации ГГО и повышению уровня кортизола, оказывая негативное влияние на чувствительность к инсулину и его секрецию (см. рисунок) [43].

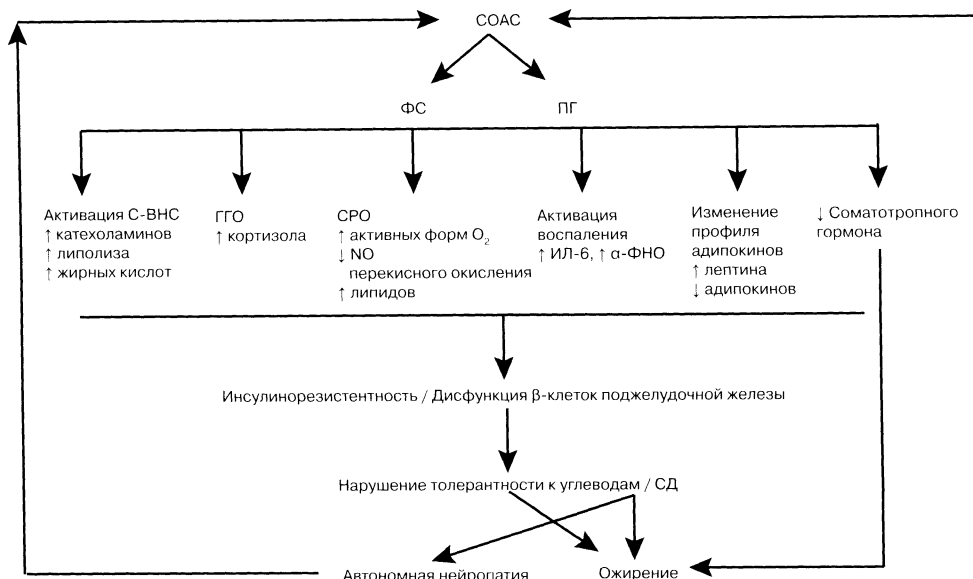
**Перемежающаяся гипоксия.** Исследования, проведенные в высокогорье, показали, что длительная гипоксия отрицательно сказывается на толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину. Острая длительная гипоксия приводила к нарушению толерантности к глюкозе у здоровых мужчин, что было связано с увеличением частоты сердечных сокращений и уровнем адреналина в плазме крови [44]. В одном из исследований также отмечено, что у здоровых людей 20-минутная ПГ вызывала длительную активацию С-ВНС [45].

**Фрагментация сна.** При СОАС возникают сокращение общего времени сна и его фрагментация. Эти последствия могут оказывать пагубное влияние на толерантность к глюкозе, а так же привести к повышению риска развития СД. Существует немало доказательств, что короткий сон и/или ФС в отсутствие нарушений дыхания отрицательно влияют на метаболизм глюкозы. Несколько проспективных эпидемиологических исследований подтверждают роль ФС в развитии СД [46]. Полученные результаты согласовывались с данными о повышенном риске развития СД у лиц, исходя не имевших его, но страдающих бессонницей [47]. В другом исследовании сообщалось, что короткий сон и частый храп были связаны с более высокой уровнем распространенностью СД [46]. Установлено, что продолжительность сна менее 5 и более 8 ч также является ФР развития СД [47].

В проведенных исследованиях выявлена независимая связь апноэ с несколькими компонентами метаболического синдрома, особенно с ИР и нарушениями липидного обмена [48–51].

Связь СОАС с ИР изучена недостаточно, а результаты исследований весьма противоречивы. Обнаружено, что ИР, оцененная по индексу резистентности к инсулину (НОМА-ИР), независимо связана с тяжестью апноэ [52]. Однако в нескольких исследованиях сообщалось об отрицательных результатах. В 1994 г. R. Davies и соавт. не выявили значимого повышения уровня инсулина у небольшого числа пациентов с синдромом апноэ по сравнению с контрольной группой того же возраста, ИМТ и длительности курения [53]. Кроме того, опубликованные в 2006 г. результаты 2 исследований случай—контроль с участием большего числа пациентов, свидетельствовали об отсутствии связи между СОАС и ИР [54, 55].

A. Vgontzas и соавт. [56] предположили, что ИР является более сильным ФР развития апноэ во сне, чем ИМТ и уровни тестостерона в плазме у женщин в пременопаузальном периоде. Позже в популяции здоровых мужчин, страдающих ожирением легкой степени, установлено, что степень апноэ коррелировала с уровнями инсулина натощак и спустя 2 ч после нагрузки глюкозой. Сообщалось



### Взаимосвязь СОАС и СД.

α-ФНО — α-фактор некроза опухоли; СРО — свободнорадикальное окисление.

также о двукратном увеличении ИР у субъектов с ИАГ >65, после контроля по ИМТ и проценту жировых отложений [26, 57]. Замечено, что у субъектов с СОАС после коррекции по степени ожирения отношение окружности талии/окружность бедер (ОТ/ОБ), ИАГ и минимальная  $\text{SaO}_2$  были независимыми детерминантами ИР (степень ИР увеличивалась на 0,5% для каждого почасового увеличения ИАГ) [58, 59].

R. Lergoult и соавт. выдвинули гипотезу, согласно которой гипоксия и ФС способствуют активации ГГО, приводя к увеличению уровня кортизола и, соответственно, гипергликемии [60].

Повторяющиеся эпизоды апноэ сопровождаются выбросом катехоламинов, повышенный уровень которых в течение дня, возможно, увеличивает содержание кортизола. Катехоламины предрасполагают к развитию гиперинсулинемии, стимулируя гликогенолиз, глюконеогенез и секрецию глюкагона, а повышенный уровень кортизола может привести к нарушению толерантности к глюкозе, ИР и гиперинсулинемии. Высокая концентрация инсулина в крови у пациентов с ИР способна инициировать специфические тканевые факторы роста посредством взаимодействия с инсулиноподобным фактором рецепторно-эффекторной системы. Подобные выводы указывают на механизм связи между СОАС и чувствительностью к инсулину, основанный на таких факторах, как прерывистость сна и гипоксемия [61].

Физическая инертность из-за ДС и лишение сна также могут быть важными содействующими факторами. Показано, что ДС связана с повышенной ИР [62]. У пациентов с синдромом апноэ и выраженной ДС уровни глюкозы и инсулина в плазме были выше, чем у лиц, не отмечавших ДС на момент обследования [63].

СОАС также характеризуется провоспалительным состоянием и повышенными уровнями цитокина, например α-ФНО, что может привести к ИР [64]. Уровень α-ФНО

обычно увеличивается при ИР, вызванной ожирением. Исследователи предположили, что у субъектов СОАС концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) и α-ФНО были более высокими, чем у лиц, страдающих ожирением, но без СОАС [65].

ИР также вызывается повышенным липолизом и наличием жирных кислот [66]. Активация С-ВНС, связанная с эпизодами апноэ, повышает циркуляцию свободных жирных кислот посредством стимуляции липолиза, способствуя, таким образом, развитию ИР [67].

Лептин, ИЛ-6 и воспалительные медиаторы также вовлечены в патогенез ИР и других компонентов метаболического синдрома [68]. Показано, что уровни лептина превышали нормальные показатели у пациентов с СОАС, а содержание адипокина было снижено [43].

Циклические явления гипоксии—реоксигенации, которые происходят у больных с СОАС, представляют собой также форму СРО, приводя к повышенному образованию активных форм кислорода в процессе реоксигенации, аналогичного тому, что наблюдается в условиях ишемии—реперфузии. Этот СРО вызывает активацию адаптивных путей, в том числе снижение биодоступности NO, повышение перекисного окисления липидов [69, 70]. Усиление окислительных процессов является важным механизмом развития ИР и СД [71, 72].

Таким образом, результаты многочисленных исследований показывают, что СОАС ассоциирован с развитием и прогрессированием СД независимо от других ФР, таких как возраст, пол и ИМТ. Увеличение степени тяжести СОАС связано с повышенным риском развития СД, что может быть объяснено наличием хронической гипоксии и частыми микропробуждениями. Иными словами, существует достаточно много больных, у которых нарушения углеводного обмена можно рассматривать в качестве осложнений СОАС. Как состояние, поддающееся лечению, СОАС, таким образом, является модифицируемым ФР развития СД2.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рухихин А.Ю., Новикова Ю.В. Современные аспекты патогенеза и лечения сахарного диабета 2 типа. Рус мед журн 2007; 27: 2060—2065.
2. Resnick H.E., Redline S., Shahar E. et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. Diabetes Care 2003; 26: 702—709.
3. Будилов Р.В. Синдром обструктивного апноэ сна в сочетании с ожирением: особенности патогенеза, диагностики и лечения: Дис. ... д-ра мед. наук. М 2003; 208.
4. Young T., Peppard P.E., Gottlieb D.J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respirat Critical Care Med 2002; 165 (9): 1217—1239.
5. Manser R.M., Rochford P., Pierce R.J. et al. Impact for defining hypopneas in the Pnea-Hypopnea Index. Chest 2001; 120: 909—914.
6. Knutson K.L., Spiegel K., Penev P., Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. Sleep Med Rev 2007; 11 (3): 163—178.
7. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E. et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoeahypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 2005; 365: 1046—1053.
8. Elmasry A., Janson C., Lindberg E. et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. J Intern Med 2001; 249 (2): 153—161.
9. Einhorn D., Stewart D.A., Erman M.K. et al. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract 2007; 13: 355—362.
10. Marshall N., Keith K., Wong M. et al. Is sleep apnea an independent risk factor for prevalent and incident diabetes in the Busselton study? J Clin Sleep Med 2009; 5 (1): 15—20.
11. Roncksley P.E., Hemmelgarn B.R., Heitman S.J. Obstructive sleep apnoea is associated with diabetes in sleepy subjects. Thorax 2009; 64: 834—839.
12. 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; May 19—24, 2006; San Diego, CA.
13. Foster G.E., Kuna S.T., Sanders M.H. et al. Sleep apnea in obese adults with type 2 diabetes: baseline results from sleep AHEAD study [abstract]. Sleep 2005; 25: 066.
14. Tsai W.H. Obstructive sleep apnea is associated with diabetes in sleepy subjects. Thorax 2009; 64 (10): 834—839.
15. Reichmuth K.J., Austin D., Skatrud J.B. et al. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1590—1598.
16. Tasali E., Mokhlesi B., Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. Chest 2008; 133 (2): 496—506.
17. Young T., Palta M., Dempsey J. et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. New Engl J Med 1993; 328 (17): 1230—1235.
18. Bixler E.O., Vgontzas A.N., Lin H.-M. et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. Am J Respir Critical Care Med 2001; 163 (3.1): 608—613.
19. Redline S., Kump K., Tishler P.V. et al. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. Am J Respir Critical Care Med 1994; 149 (3.1): 722—726.
20. Newman A.B., Nieto F.J., Guidry U. et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. Am J Epidemiol 1995; 154 (1): 50—59.
21. Young T., Shahar E., Nieto F.J. et al. Predictors of sleepdisordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. Arch Intern Med 2002; 162 (8): 893—900.
22. Bixler E.O., Vgontzas A.N., Ten Have T. et al. Effects of age on sleep apnea in men. Prevalence and severity. Am J Respir Critical Care Med 1998; 157 (1): 144—148.
23. Duran J., Esnaola S., Rubio R., Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. Am J Respir Critical Care Med 2001; 163 (3.1): 685—689.
24. Redline S., Tishler P.V., Hans M.G. et al. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. Am J Respir Critical Care Med 1997; 155(1): 186—192.
25. Surani S., Aguillar R., Komari V. et al. Influence of Hispanic ethnicity in prevalence of diabetes mellitus on sleep apnea and relationship to sleep phase. Postgraduate Med 2009; 121 (15): 108—112.
26. Punjabi N.M., Sorkin J.D., Katzel L.I. et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. Am J Respir Critical Care Med 2002; 165 (5): 677—682.
27. Guilleminault C., Bassiri A., Caskadon M.A. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and upper airway resistance syndrome. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. (eds) Principles and Practice of Sleep Medicine, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005: 1043—1052.
28. Bliwise D.L., Feldman D.E., Bliwise N.G. et al. Risk factor for sleep disordered breathing in heterogeneous geriatric populations. J Am Geriatr Society 1987; 35 (2): 132—141.
29. Foster G.E., Sanders M.H., Millman R. et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32 (6): 1017—1039.
30. Punjabi N.M., Polotsky V.Y. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. J Applied Physiol 2005; 99 (5): 1998—2007.
31. Punjabi N.M., Shahar E., Redline S. et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. Am J Epidemiol 2004; 160 (6): 521—530.
32. Harsch I.A., Shahin 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. Elmasry A., Janson C., Lindberg E. et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. J Intern Med 2001; 249 (2): 153—161.
34. Ip M.S.M., Lam B., Ng M.M.T. et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. Am J Respir Critical Care Med 2002; 165 (5): 670—676.
35. Meslier N., Gagnadoux F., Giraud P. et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir J 2003; 22: 156—160.
36. Somers V.K., Dyken M.E., Clary M.P., Abboud F.M. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest 1995; 96: 1897—1904.
37. Polotsky V.Y., Li J., Punjabi N.M. et al. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. J Physiol 2003; 552 (1): 253—264.
38. Botros N., Concato J., Mohsenin V. et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. Am J Med 2009; 122 (12): 1122—1127.
39. Shin C., Kim J. et al. Association of habitual snoring with glucose and insulin metabolism in nonobese Korean adult men. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 287—291.

40. Joo S., Lee S., Choi H.A. et al. Habitual snoring is associated with elevated hemoglobin A1c levels in non-obese middle-aged adults. *J Sleep Res* 2006; 15: 437—444.
41. Peltier A.C., Consens F.B., Sheikh K. et al. Autonomic dysfunction in obstructive sleep apnea is associated with impaired glucose regulation. *Sleep Med* 2007; 8: 149—155.
42. Kono M., Tatsumi K., Saibara T. et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007; 131: 1387—1392.
43. 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: 2—12.
44. Oltmanns K.M., Gehring H., Rudolf S. et al. Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1231—1237.
45. Cutler M.J., Swift N.M., Keller D.M. et al. Hypoxia-mediated prolonged elevation of sympathetic nerve activity after periods of intermittent hypoxic apnea. *J Appl Physiol* 2004; 96: 754—761.
46. Mallon L., Broman J.E., Hetta J. High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration: a 12-year follow-up study of a middle-aged population. *Diabetes Care* 2005; 28: 2762—2767.
47. Yaggi K., Araujo A., McKinlay J. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 657—661.
48. Tasali E., Ip M.S.M. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5 (2): 207—217.
49. Tasali E., Mokhlesi B., Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest* 2008; 133 (2): 496—506.
50. Coughlin S.R., Mawdsley L., Mugarza J.A. et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25(9): 735—741.
51. Levy P., Bonsignore M.R., Eckel J. Sleep, sleepdisordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J* 2009; 34 (1): 243—260.
52. Makino S., Handa H., Suzukawa K. et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 12—19.
53. Davies R., Turner R., Crosby J. et al. Plasma insulin and lipid levels in untreated obstructive sleep apnea and snoring: their comparison with matched controls and response to treatment. *J Sleep Res* 1994; 3: 180—185.
54. Gruber A., Horwood F., Sithole J. et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5: 22.
55. Sharma S.K., Kumpawat S., Goel A. et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2007; 8: 12—17.
56. 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 Metab* 2001; 86 (2): 517—520.
57. Theorell-Haglow J., Berne C., Janson C., Lindberg E. Obstructive sleep apnoea is associated with decreased insulin sensitivity in females. *Eur Respir J* 2008; 31: 1054—1060.
58. 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.
59. Zhang L.Q., Yao W.Z., Wang Y.Z. et al. Relationship between obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and insulin resistance. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2006; 45 (3): 184—187.
60. Leproult R., Copinschi G., Buxton O., Van Cauter E. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* 1997; 20 (10): 865—870.
61. Strohl K.P. Diabetes and sleep apnea. *Sleep* 1996; 19: S225—S228.
62. Ip M.S.M. Obstructive sleep apnoea, insulin resistance and sleepiness. *Thorax* 2008; 63: 939—940.
63. Barcelo A., Barbe F., de la Pena M. et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2008; 63: 946—950.
64. Spiegel K., Leproult R., Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *The Lancet* 1999; 354 (9188): 1435—1439.
65. Bopparaju S., Surani S. Sleep and Diabetes. Review article. *Intern J Endocrinol* 2010; 2010: 1—9.
66. Kruszynska Y.T., Worrall D.S., Ofrecio J. et al. Fatty acid-induced insulin resistance: decreased muscle PI3K activation but unchanged Akt phosphorylation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (1): 226—234.
67. Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K. et al. Association of sleep-disordered breathing sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283 (14): 1829—1836.
68. Wisse B.E. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (11): 2792—2800.
69. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35—51.
70. Zhan G., Serrano F., Fenik P. et al. NADPH oxidase mediates hypersomnolence and brain oxidative injury in a murine model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 921—929.
71. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752—1761.
72. 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.

Поступила 21.09.2011