

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ОЖИРЕНИЯ И НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ

Проф. В. Э. ОЛЕЙНИКОВ, Н. В. СЕРГАЦКАЯ, доц. Ю. А. ТОМАШЕВСКАЯ

ГОУ ВПО «Пензенский государственный университет» Рособразования, Медицинский институт, Российская Федерация

**Представлены литературные данные клинических исследований, в которых синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) рассматривается как фактор риска развития нарушений углеводного обмена, в том числе сахарного диабета 2-го типа. Анализируется взаимосвязь наиболее значимых факторов, влияющих на прогрессирование нарушений углеводного обмена у пациентов с СОАС. Приведен анализ данных о связи СОАС с диабетической автономной нейропатией и инсулинорезистентностью. Рассматривается возможность применения CPAP-терапии для коррекции метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом.**

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

Сахарный диабет 2-го типа (СД) является наиболее распространенным хроническим эндокринным заболеванием. По данным Diabetes Atlas, в 2000 г. в мире зарегистрирован 151 млн больных сахарным диабетом 2-го типа. В разных странах число таких пациентов составляет от 3 до 10 % населения и по прогнозам ВОЗ к 2025 г. ожидается увеличение числа больных СД в 3 раза [1].

Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные сосудистые осложнения, которые приводят к инвалидизации и преждевременной смерти больных. В последнее время установлено, что у пациентов с СД чаще возникают остановки дыхания во сне (апноэ), чем в основной популяции. В ходе исследования SHN было выявлено, что у субъектов с СД чаще выявлялись расстройства дыхания во сне и более тяжелая гипоксемия [2].

Распространенность синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) составляет 5–7% от 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, гипопноэ — уменьшение дыхательного потока на 50% или более со снижением насыщения крови кислородом не менее чем на 4%; десатурация — падение насыщения 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 полисомнографического исследования выявляется пять или более эпизодов нарушения дыхания обструктивного характера в течение одного часа сна. Эти эпизоды могут включать любую комбинацию эпизодов апноэ, гипопноэ или эффективного респираторного усилия (ЭРУ).

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

Среднее количество эпизодов апноэ/гипопноэ в течение часа обозначается индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ). Значение этого показателя менее 5 считается допустимым у здорового человека, хотя это и не является нормой в полном смысле. Согласно рекомендациям специальной комиссии Американской академии медицины сна синдром апноэ подразделяют на три степени тяжести в зависимости от значения ИАГ. ИАГ  $< 5$  — норма;  $5 \leq \text{ИАГ} \leq 15$  — легкая степень,  $15 < \text{ИАГ} \leq 30$  — средняя, ИАГ  $> 30$  — тяжелая степень.

СОАС является результатом взаимодействия анатомических и функциональных факторов. Анатомический обусловлен сужением верхних дыхательных путей (ВДП), функциональный фактор связан с расслаблением мышц, расширяющих ВДП

во время сна, что часто сопровождается коллапсом ВДП.

Реализация механизма обструкции дыхательных путей при апноэ происходит 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 верхних дыхательных путей 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 симпатoadrenalной системы и подъемом АД. В результате во время сна у таких пациентов создаются условия для формирования хронической 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 57% страдающих ожирением людей имеют высокий риск СОАС [5].

При тяжелой форме апноэ во сне нарушается синтез соматотропного гормона и тестостерона, пики секреции которых отмечаются 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 диетические и медикаментозные усилия, направленные на похудание, оказываются малорезультативными. Более того, жировые отложения на уровне шеи приводят к дальнейшему сужению дыхательных путей и прогрессированию СОАС, создавая порочный круг, разорвать который без специального лечения синдрома апноэ практически невозможно [3].

Апноэ во сне является независимым фактором риска артериальной гипертензии, инфаркта миокарда и инсульта. При обследовании мужчин, страдающих гипертонией, было выявлено, что распространенность СОАС у пациентов с СД достигала 36% в сравнении с 14,5% в группе контроля [6].

Распространенность СОАС у лиц с СД составляет от 18% до 36% [7, 8]. В докладе S. D. West и соавт. частота встречаемости апноэ во сне у больных СД оценивается в 23% по сравнению с 6% в общей популяции [9].

Анализ данных многоцентрового исследования показал крайне высокую распространенность не

диагностированного СОАС у тучных пациентов с СД 2-го типа. С другой стороны, установлено, что около 50% пациентов с синдромом апноэ имеют СД или нарушения углеводного обмена. У лиц с выраженной дневной сонливостью тяжесть СОАС коррелировала с наличием СД. Распространенность СД 2-го типа среди пациентов с нарушениями дыхания увеличивается с ростом ИАГ, так как у лиц с ИАГ более 15 в час частота встречаемости СД составляла 15% по сравнению с 3% у пациентов без апноэ [10]. Отмеченные взаимосвязи позволили высказать предположение, что апноэ во сне является новым фактором риска для СД 2-го типа и, наоборот, что хроническая гипергликемия может способствовать развитию СОАС [11].

Факторы, увеличивающие риск апноэ во сне, включают мужской пол, ожирение, возраст и расу. Исследование S. Surani и соавт. показало очень высокую распространенность диабета в популяции испанцев, страдающих СОАС, по сравнению с остальными европейцами [12].

Ожирение является общим фактором риска для СОАС и инсулинорезистентности (ИР) [10, 13], причем особое значение имеет висцеральное распределение жира [14]. Приблизительно две трети всех пациентов с синдромом апноэ страдают ожирением, и влияние его как предиктора СОАС в 4 раза больше, чем возраста, и в 2 раза выше, чем мужского пола [15]. Об этом свидетельствуют результаты обследования пациентов с СД и ожирением, у 86% которых было диагностировано апноэ во сне, соответствовавшее у 30,5% средней степени тяжести, а у 22,6% – тяжелой степени СОАС, причем тяжесть апноэ коррелировала с увеличением индекса массы тела (ИМТ) [16].

Помимо указанных выше факторов, в развитии ИР и метаболических нарушений при СОАС значительную роль играет фрагментация сна, повышенная симпатическая активность и гипоксия [17].

В перекрестных исследованиях обнаружена связь между увеличением тяжести апноэ и нарушениями метаболизма глюкозы совместно с повышенным риском развития СД. Единственное проспективное четырехлетнее исследование не выявило взаимосвязи между его первоначальной тяжестью и заболеваемостью СД [10]. Данные недавнего крупномасштабного популяционного исследования 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 [18].

У пациентов с нормальной массой тела (ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>), не имевших, таким образом, основного фактора риска развития СД, частые эпизоды храпа были связаны со снижением толерантности к глюкозе и более высоким уровнем HbA1c [19].

Было выявлено, что у здоровых мужчин ИАГ и степень ночной десатурации ассоциированы

с нарушением толерантности к глюкозе и ИР, независимо от ожирения [13]. Наконец, конкретное доказательство было получено по итогам исследования SHH. В популяции из 2656 субъектов ИАГ и средняя сатурация кислорода во время сна были связаны с повышенными уровнями глюкозы натощак и через 2 ч после перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ). Тяжесть апноэ во сне коррелировала со степенью ИР независимо от ИМТ и окружности талии [20].

Имеются данные, что продолжительная перемежающаяся гипоксия и фрагментация сна повышают активность симпатической нервной системы, что, в свою очередь, приводит к нарушениям метаболизма глюкозы. В недавнем исследовании А. С. Peltier и соавт. установлено, что 79,2% пациентов с СОАС имели нарушение толерантности к глюкозе и у 25% был впервые выставлен диагноз СД [21].

На основании результатов полисомнографии и ПТТГ было установлено, что СД встречался у 30,1% пациентов с СОАС и у 13,9% лиц без нарушений дыхания. С ростом тяжести апноэ независимо от возраста и ИМТ увеличивался уровень глюкозы крови натощак и после еды, уменьшалась чувствительность к инсулину [22].

Патофизиологических механизмов, приводящих к изменениям метаболизма глюкозы у больных СОАС, скорее всего, несколько.

Гипоксия и фрагментация сна могут привести к активации гипоталамо-гипофизарной оси (ГГО) и повышению уровня кортизола, оказывая негативное влияние на чувствительность к инсулину и его секрецию [23].

**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 [24]. В одном из исследований было также отмечено, что у здоровых людей 20-минутная перемежающаяся гипоксия вызывала длительную активацию симпатической нервной системы [25].

**Фрагментация сна.** При СОАС возникает сокращение общего времени сна и его фрагментация. Существует немало доказательств, что короткий сон и/или фрагментация сна при отсутствии нарушений дыхания отрицательно влияют на метаболизм глюкозы. Несколько проспективных эпидемиологических исследований подтверждают роль фрагментации сна в развитии СД. Полученные результаты согласовывались с данными о повышенном риске развития СД у лиц, исходно не имевших его, но страдающих бессонницей [26]. В другом исследовании сообщалось, что короткий сон и частый храп были связаны с более высоким уровнем распространенности СД [27].

В проведенных исследованиях была установлена независимая связь апноэ с несколькими

компонентами метаболического синдрома, особенно с ИР и нарушениями липидного обмена [28, 29].

Связь СОАС с ИР изучена недостаточно, а результаты исследований весьма противоречивы. Было обнаружено, что ИР, оцененная по индексу резистентности к инсулину (НОМА-IR), независимо связана с тяжестью апноэ [30]. Однако в нескольких исследованиях сообщалось об отрицательных результатах. В 1994 г. R. Davies и соавт. не показали кого-либо значимого повышения уровня инсулина у небольшого числа пациентов с синдромом апноэ по сравнению с контрольной группой тех же возраста, ИМТ и стажа курения [31]. Кроме того, в опубликованных в 2006 г. результатах двух исследований «случай-контроль» с участием большего числа пациентов не было связи между СОАС и ИР [32, 33].

А. N. Vgontzas и др. [34] предположили, что ИР является более сильным фактором риска апноэ во сне, чем ИМТ и уровни тестостерона в плазме у женщин в перименопаузальном периоде. Позже в популяции здоровых мужчин, страдающих ожирением легкой степени, было установлено, что степень апноэ коррелировала с уровнями инсулина натощак и спустя 2 ч после нагрузки глюкозой. Также сообщалось о двукратном увеличении ИР у субъектов с ИАГ > 65 после контроля по ИМТ и проценту жировых отложений [13, 35]. Было замечено, что у субъектов с СОАС ИАГ и минимальная сатурация кислорода ( $SpO_2$ ) были независимыми детерминантами ИР (степень ИР увеличивалась на 0,5% для каждого почасового увеличения ИАГ) [36].

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-эффektorной системы. Подобные выводы указывают на механизм связи между СОАС и чувствительностью к инсулину, основанный на таких факторах, как прерывистость сна и гипоксемия.

Физическая инертность из-за ДС и лишение сна также могут быть важными содействующими факторами. Показано, что ДС связана с повышенной ИР [37]. У пациентов с синдромом апноэ и выраженной ДС уровни глюкозы и инсулина плазмы были выше, чем у лиц, не отмечавших ДС на момент обследования [38].

СОАС также характеризуется провоспалительным состоянием и повышенными уровнями цитокина, например, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), что может привести к ИР. ФНО- $\alpha$

обычно увеличивается у людей с ИР, вызванной ожирением. Исследователи предположили, что у субъектов с апноэ во сне были более высокие концентрации IL-6 и ФНО- $\alpha$ , чем у лиц, страдающих ожирением, но без СОАС [39].

ИР также вызывается повышенным липолизом и наличием жирных кислот. Активация СНС, связанная с эпизодами апноэ, повышает циркуляцию свободных жирных кислот посредством стимуляции липолиза, способствуя, таким образом, развитию ИР.

Лептин, IL-6 и воспалительные медиаторы также вовлечены в патогенез ИР и других компонентов метаболического синдрома. Показано, что уровни лептина превышали нормальные показатели у пациентов с апноэ во сне, а содержание адипокина было снижено [23].

Циклические явления гипоксии-реоксигенации, которые происходят у больных СОАС, представляют собой также форму оксидативного стресса, приводя к повышенному образованию активных форм кислорода в процессе реоксигенации. Этот оксидативный стресс вызывает активацию адаптивных путей, в том числе снижение биодоступности NO, повышение перекисного окисления липидов. Было показано, что усиление окислительных процессов является важным механизмом развития ИР и СД [40].

Таким образом, результаты многочисленных исследований показывают, что СОАС ассоциирован с развитием и прогрессированием СД независимо от других факторов риска, таких как возраст, пол и ИМТ. Увеличение степени тяжести СОАС связано с повышением риска развития СД, что может быть объяснено наличием хронической гипоксии и частыми микропробуждениями. Иными словами, существует достаточно много больных, нарушения углеводного обмена у которых можно рассматривать в качестве осложнений синдрома апноэ. Как состояние, поддающееся лечению, СОАС, таким образом, является модифицируемым фактором риска развития СД 2-го типа.

Возможна также и обратная причинно-следственная связь, поскольку установлено, что диабетическая автономная нейропатия (ДАН) может ослабить контроль за движением диафрагмы [41]. Некоторые исследователи предположили, что ИР и хроническая гипоксемия способны, в свою очередь, привести к развитию СОАС [42].

**Диабетическая нейропатия.** За прошлое десятилетие накопились клинические и экспериментальные данные о связи между ИР и СОАС у не страдающих ожирением диабетиков с ДАН. Основанное на лабораторных данных исследование показало, что у таких пациентов более высокая вероятность обструктивного и центрального апноэ, чем у диабетиков без автономной нейропатии [41].

У больных с ДАН отмечена высокая частота внезапной смерти, особенно во время сна. Для изучения потенциальной роли расстройств дыхания во сне и оценки дыхательных нарушений у этих

больных было проведено несколько исследований. У пациентов с СД и автономной нейропатией без анатомических изменений и/или ожирения функциональные факторы, видимо, имеют решающее значение. Это подтверждается тем, что сердечно-сосудистые события чаще происходили в фазе REM сна, когда тоническая и фазовая активность мышц, расширяющих ВДП, значительно снижена даже у субъектов без апноэ.

J. H. Ficker и соавт. оценивали наличие СОАС (ИАГ 6–10) в группе пациентов, страдающих диабетом с ДАН и без таковой. Они обнаружили, что распространенность синдрома апноэ достигала 26% у диабетиков с ДАН, тогда как пациенты без ДАН не страдали СОАС [41]. В другом исследовании частота встречаемости апноэ во сне среди пациентов с ДАН, независимо от тяжести их автономной нейропатии, составила 25–30% [43].

S. Neumann и соавт. продемонстрировал тесную корреляцию между ночной десатурацией и наличием ДАН [44]. Изучение клинических симптомов СОАС у больных с ДАН показало, что указанная группа пациентов имела более выраженную дневную сонливость, оцененную по шкале сонливости Эпфорта [45].

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

При оценке влияния синдрома апноэ и СД на функцию эндотелия установлено, что оба заболевания в одинаковой степени нарушали эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии. Однако при изолированном СОАС, в отличие от СД, не отмечалось поражения микрососудистого русла [46].

Доказано, что помимо влияния на сосудистую стенку СОАС также усугубляет течение диабетической ретинопатии. Недавнее исследование, проведенное в Великобритании, показало, что более чем у половины пациентов с СД и апноэ во сне была диагностирована диабетическая ретинопатия, тогда как у диабетиков без апноэ — в 30%. Полученные данные не зависели от возраста, ИМТ, продолжительности диабета, контроля гликемии и уровня АД. Наличие апноэ во сне являлось лучшим предиктором диабетической ретинопатии, чем уровень гликированного гемоглобина или АД. На фоне СРАР-терапии отмечалось улучшение картины глазного дна [47].

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 бета-клеток и ИР, Международная федерация диабета опубликовала



клинические рекомендации, в которых врачам предлагалось обследовать пациентов с СД на наличие СОАС и наоборот [48]. Коррекция сонного апноэ для таких пациентов является неотъемлемым компонентом адекватной терапии СД.

**Влияние CPAP-терапии на метаболизм глюкозы и ИР.** Метод лечения путем создания постоянного положительного давления в дыхательных путях — continuous positive airway pressure (CPAP) является одним из наиболее эффективных для пациентов, страдающих умеренной и тяжелой степенью СОАС. Он доказал свою эффективность в устранении обструктивных дыхательных событий во время сна и дневной сонливости, улучшении структуры сна и качества жизни [49]. 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 [50].

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. Это дополнительное терапевтическое преимущество, обеспечиваемое CPAP, в настоящее время вызывает значительный интерес, но вопрос активно дискутируется. Результаты многочисленных исследований о влиянии CPAP-терапии на метаболизм глюкозы как у больных СД, так и без диабета, носили противоречивый характер [51, 52].

Имеются данные, подтверждающие, что метаболические нарушения могут быть частично скорректированы благодаря CPAP-терапии. В одном из таких исследований обследовали 40 пациентов без диабета, но с умеренной или тяжелой степенью СОАС, используя эугликемический-гиперинсулиновый клэмп-тест, считающийся золотым стандартом оценки чувствительности к инсулину. Авторы показали, что CPAP-терапия значительно улучшает чувствительность к инсулину уже после 2 дн лечения, при этом результаты сохранялись на протяжении 3-месячного периода наблюдения без каких-либо существенных изменений массы тела. Интересно, что улучшение было минимальным у пациентов с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>. Возможно, это связано с тем, что у лиц с явным ожирением ИР в большей степени определяется избытком жировой ткани, а наличие СОАС в данном случае может играть лишь незначительную роль в нарушении чувствительности к инсулину [53].

После 6 мес CPAP-терапии у пациентов, не страдающих СД, было выявлено снижение постпрандиального уровня глюкозы крови, по сравнению с группой, не получавшей лечения методом CPAP [54]. Однако в аналогичной группе больных не было выявлено значимых изменений ИР и метаболизма глюкозы [55].

A. Dawson и соавт. использовали систему непрерывного мониторинга глюкозы во время записи полисомнографии у 20 пациентов с СД, страдающих средней и тяжелой степенью СОАС до лечения, и затем после 4–12 нед лечения — CPAP. У пациентов, страдавших ожирением, ночная гипергликемия снижалась, и интерстициальный уровень глюкозы меньше варьировал во время лечения CPAP. Средний уровень глюкозы во время сна уменьшился после 41 дн CPAP-терапии [56].

В другом исследовании оценивалась чувствительность к инсулину у тучных пациентов с СД через 2 дн и после 3 мес CPAP-терапии. Значимое улучшение чувствительности к инсулину было отмечено только после 3 мес CPAP-терапии. Однако снижения уровня HbA1c зафиксировано не было [57].

A. R. Vabu и соавт. определяли HbA1c и проводили 72-часовой мониторинг глюкозы крови у пациентов с СД до и после 3 мес CPAP-терапии. Авторы обнаружили, что уровень глюкозы крови через час после еды значительно снижался после 3 мес использования CPAP. Было отмечено также значительное сокращение уровня HbA1c. Кроме того, снижение уровня HbA1c достоверно коррелировало с количеством дней использования CPAP и приверженностью к лечению в течение более 4 ч в сутки [58].

В популяционном исследовании было 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 [59]. Также был показан положительный ответ на CPAP-терапию с улучшением чувствительности к инсулину, снижением тощачковой и постпрандиальной глюкозы в группах пациентов с СД и без [60]. 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 было зарегистрировано после 12 нед CPAP-терапии у пациентов с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> [61]. Однако в другом исследовании не было зарегистрировано изменений уровня глюкозы крови и ИР, оцененной по НОМА-индексу у пациентов без диабета после 6 нед CPAP-терапии. По мнению авторов, исследуемый период был достаточно коротким для выявления более значимых изменений [62]. 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 об улучшении уровня HbA1c и ИР у больных СД с СОАС после 3 мес терапии CPAP [63].

L. Czupryniak и соавт. отметили, что у лиц, не страдающих СД, повышение глюкозы крови отмечалось за одну ночь CPAP-терапии, с тенденцией

к повышению инсулина натощак и ИР после СРАР [64]. Такой эффект был отнесен к вторичным явлениям, связанным с повышением уровня гормона роста. В нескольких исследованиях сообщалось об уменьшении висцерального жира после использования СРАР [65], в другом же не было найдено никаких изменений [66].

Существуют данные, что у пациентов с дневной сонливостью СРАР-терапия способствует снижению ИР, тогда как у лиц, не отмечающих сонливости, лечение СОАС не оказывает влияния на данный показатель [67]. На фоне СРАР-терапии было отмечено снижение уровней холестерина, инсулина и НОМА-индекса и увеличение инсулиноподобного фактора роста у лиц с ДС, тогда как в случае отсутствия у пациентов ДС СРАР-терапия не оказывала влияния на перечисленные параметры [68].

Противоречивые результаты исследований по изучению влияния СРАР-терапии могут отчасти объясняться различиями в изучаемых популяциях — пациенты с СД, ожирением, лица, не страдающие диабетом или ожирением; первичных исходов; методов оценки метаболизма глюкозы: уровень глюкозы натощак, HbA1c, гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест и т. д.;

периодом СРАР-терапии (в диапазоне от 1 ночи до 2,9 года) и приверженностью пациентов к использованию СРАР. Продолжительность СРАР-терапии до 6 мес при условии использования аппарата в течение  $\geq 4$  ч в сутки считалось адекватной приверженностью к лечению. В настоящее время неизвестно, действительно ли необходима большая продолжительность терапии и лучшая приверженность лечению СРАР для коррекции метаболических нарушений.

Результаты последних исследований все чаще свидетельствуют в пользу роли СРАР-терапии в повышении чувствительности к инсулину. В настоящее время проводится ряд исследований, которые, можно надеяться, прольют свет на эту чрезвычайно актуальную и многогранную проблему.

Таким образом, у больных, страдающих тяжелой формой СОАС, ожирением, СД, СРАР-терапия, очевидно, улучшает чувствительность к инсулину и метаболизм глюкозы, благодаря чему, вероятно, может влиять на прогноз заболеваний, сопровождающихся мультиорганными поражениями.

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

#### Литература

1. Рунихин А. Ю., Новикова Ю. В. Современные аспекты патогенеза и лечения сахарного диабета 2-го типа // Рус. мед. журн.— 2007.— № 27.— С. 2060–2065.
2. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study / H. E. Resnick, S. Redline, E. Shahar et al. // *Diabetes Care*.— 2003.— Vol. 26.— P. 702–709.
3. Бузунов П. В. Синдром обструктивного апноэ сна в сочетании с ожирением: особенности патогенеза, диагностики и лечения: дисс. ... докт. мед. наук.— М.; 2003.— 208 с.
4. Young T., Peppard P. E., Gottlieb D. J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective // *Am. J. of Respiratory and Critical Care Medicine*.— 2002.— Vol. 165 (9).— P. 1217–1239.
5. The metabolic consequences of sleep deprivation / K. L. Knutson, K. Spiegel, P. Penev, E. Van Cauter // *Sleep Medicine Reviews*.— 2007.— Vol. 11 (3).— P. 163–178.
6. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study / A. Elmasry, C. Janson, E. Lindberg et al. // *J. of Internal Medicine*.— 2001.— Vol. 249 (2).— P. 153–161.
7. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus / D. Einhorn, D. A. Stewart, M. K. Erman et al. // *Endocr. Pract.*— 2007.— Vol. 13.— P. 355–362.
8. Roncksley P. E., Hemmelgarn B. R., Heitman S. J. Obstructive sleep apnoea is associated with diabetes in sleepy subjects // *Thorax*.— 2009.— Vol. 64.— P. 834–839.
9. 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 / S. D. West, D. J. Nicoll, T. M. Wallace et al. // *Am. Thoracic Soc. Meeting: May 19–24, 2006.— San Diego, CA, 2006.— P. 13–14.*
10. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study / K. J. Reichmuth, D. Austin, J. B. Skatrud et al // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2005.— Vol. 172.— P. 1590–1598.
11. Tasali E., Mokhlesi B., Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics // *Chest*.— 2008.— Vol. 133 (2).— P. 496–506.
12. Influence of Hispanic ethnicity in prevalence of diabetes mellitus on sleep apnea and relationship to sleep phase / S. Surani, R. Aguillar, V. Komari et al. // *Postgraduate Medicine*.— 2009.— Vol. 121 (15).— P. 108–112.
13. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men / N. M. Punjabi, J. D. Sorkin, L. I. Katznel et al. // *Am. J. of Respiratory and Critical Care Medicine*.— 2002.— Vol. 165 (5).— P. 677–682.
14. Guilleminault C., Bassiri A., Caskadon M. A. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and upper airway resistance syndrome // M. H. Kryger, T. Roth, W. C. Dement. *Principles and Practice of Sleep Medicine*.— 2<sup>nd</sup> edition.— Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.— P. 1043–1052.
15. Risk factor for sleep disordered breathing in heterogeneous geriatric populations / D. L. Bliwise, D. E. Feldman, N. G. Bliwise et al. // *J. of the Am. Geriatrics Society*.— 1987.— Vol. 35 (2).— P. 132–141.
16. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes / G. E. Foster, M. H. Sanders, R. Mill-

- man et al. // *Diabetes Care*.— 2009.— Vol. 32 (6).— P. 1017–1039.
17. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice / V. Y. Polotsky, J. Li, N. M. Punjabi et al. // *J. of Physiology*.— 2003.— Vol. 552 (1).— P. 253–264.
  18. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes / N. Botros, J. Concato, V. Mohsenin et al. // *Am. J. of Medicine*.— 2009.— Vol. 122 (12).— P. 1122–1127.
  19. Habitual snoring is associated with elevated hemoglobin A1c levels in non-obese middle-aged adults / S. Joo, S. Lee, H. A. Choi et al. // *J. Sleep Res.*— 2006.— Vol. 15.— P. 437–444.
  20. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study / N. M. Punjabi, E. Shahar, S. Redline et al. // *Am. J. of Epidemiology*.— 2004.— Vol. 160 (6).— P. 521–530.
  21. Autonomic dysfunction in obstructive sleep apnea is associated with impaired glucose regulation / A. C. Peltier, F. B. Consens, K. Sheikh et al. // *Sleep Med.*— 2007.— Vol. 8.— P. 149–155.
  22. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome / M. Kono, K. Tatsumi, T. Saibara et al. // *Chest*.— 2007.— Vol. 131.— P. 1387–1392.
  23. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes. A report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention / J. E. Shaw, N. M. Punjabi, J. P. Wilding et al. // *Diabetes Research and Clinical practice*.— 2008.— Vol. 81.— P. 2–12.
  24. Hypoxia causes glucose intolerance in humans / K. M. Oltmanns, H. Gehring, S. Rudolf et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2004.— Vol. 169.— P. 1231–1237.
  25. Hypoxia-mediated prolonged elevation of sympathetic nerve activity after periods of intermittent hypoxic apnea / M. J. Cutler, N. M. Swift, D. M. Keller et al. // *J. Appl. Physiol.*— 2004.— № 96.— P. 754–761.
  26. Yaggi K., Araujo A., McKinlay J. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes // *Diabetes Care*.— 2006.— Vol. 29.— P. 657–661.
  27. 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.— Vol. 28.— P. 2762–2767.
  28. Tasali E., Ip M. S. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation // *Proceedings of the American Thoracic Society*.— 2008.— Vol. 5 (2).— P. 207–217.
  29. Levy P., Bonsignore M. R., Eckel J. Sleep, sleepdisordered breathing and metabolic consequences // *Eur. Respir. J.*— 2009.— Vol. 34 (1).— P. 243–260.
  30. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance / S. Makino, H. Handa, K. Suzukawa et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*.— 2006.— Vol. 64.— P. 12–19.
  31. Plasma insulin and lipid levels in untreated obstructive sleep apnea and snoring: their comparison with matched controls and response to treatment / R. Davies, R. Turner, J. Crosby et al. // *J. Sleep Res.*— 1994.— Vol. 3.— P. 180–185.
  32. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state / A. Gruber, F. Horwood, J. Sithole et al. // *Cardiovasc. Diabetol.*— 2006.— Vol. 5.— P. 22.
  33. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing / S. K. Sharma, S. Kumpawat, A. Goel et al. // *Sleep Med.*— 2007.— Vol. 8.— P. 12–17.
  34. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance / A. N. Vgontzas, R. S. Legro, E. O. Bixler et al. // *J. of Clin. Endocrinol. and Metabolism*.— 2001.— Vol. 86 (2).— P. 517–520.
  35. Obstructive sleep apnoea is associated with decreased insulin sensitivity in females / J. Theorell-Haglow, C. Berne, C. Janson, E. Lindberg // *Eur. Respir. J.*— 2008.— Vol. 31.— P. 1054–1060.
  36. Relationship between obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and insulin resistance / L. Q. Zhang, W. Z. Yao, Y. Z. Wang et al. // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*.— 2006.— Vol. 45 (3).— P. 184–187.
  37. Ip M. S. Obstructive sleep apnoea, insulin resistance and sleepiness // *Thorax*.— 2008.— Vol. 63.— P. 939–940.
  38. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea / A. Barcelo, F. Barbe, M. de la Pena et al. // *Thorax*.— 2008.— Vol. 63.— P. 946–950.
  39. Vopparaju S., Surani S. Sleep and Diabetes. Review article // *Internat. J. of Endocrinol.*— 2010.— Vol. 2010.— P. 1–9.
  40. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome / S. Furukawa, T. Fujita, M. Shimabukuro et al. // *J. Clin. Invest.*— 2004.— Vol. 114.— P. 1752–1761.
  41. Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: the role of cardiovascular autonomic neuropathy / J. H. Ficker, S. H. Dertinger, W. Siegfried et al. // *Eur. Respir. J.*— 1998.— Vol. 11.— P. 14–19.
  42. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance / A. N. Vgontzas, R. S. Legro, E. O. Bixler et al. // *J. of Clin. Endocrinol. and Metabolism*.— 2001.— Vol. 86 (2).— P. 517–520.
  43. Sleep-disordered breathing in nonobese diabetic subjects with autonomic neuropathy / P. Bottini, M. L. Dottorini, C. M. Cordoni et al. // *ERJ*.— 2003.— Vol. 22 (4).— P. 654–660.
  44. Neumann C., Martinez D., Schmid H. Nocturnal oxygen desaturation in diabetic patients with severe autonomic neuropathy // *Diabetes Research and Clin. Pract.*— 1995.— Vol. 28 (2).— P. 97–102.
  45. Obstructive sleep apnea syndrome: the effect of diabetes and autonomic neuropathy / T. Keller, C. Hader, D. E. Zeeuw, K. Rasche // *J. of Physiol. and pharmacol.*— 2007.— Vol. 58 (5).— P. 313–318.
  46. Vascular dysfunction in obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus / S. Yim-Yeh, S. Rahangdale, A. Nguyen et al. // *Obesity*.— 2010.— Vol. 10.— P. 116.
  47. Shiba T., Sato Y., Takahashi M. Relationship Between Diabetic Retinopathy and Sleep-Disordered Breathing //

- Am. J. of Ophthalmology.— 2009.— Vol. 147 (6).— P. 1017–1021.
48. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes. A report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention / J. E. Shaw, N. M. Punjabi, J. P. Wilding et al. // *Diabetes Research and Clin. pract.*— 2008.— Vol. 8.— P. 12–14.
  49. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults / T. L. Giles, T. J. Lasserson, B. H. Smith et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2006.— Vol. 3.— P. 27–32.
  50. Night-to-night variability in CPAP use over the first three months of treatment / T. E. Weaver, N. B. Kribbs, A. I. Pack et al. // *Sleep.*— 1997.— Vol. 20.— P. 278–283.
  51. Continuous positive airway pressure treatment in patients with sleep apnoea: does it really improve glucose metabolism? / P. Steiropoulos, N. Papanas, E. Nena et al. // *Curr. Diabetes Rev.*— 2010.— Vol. 6.— P. 156–166.
  52. *Steiropoulos P., Papanas N.* Continuous positive airway pressure to improve insulin resistance and glucose homeostasis in sleep apnea // *World J. of Diabetes.*— 2011.— Vol. 2 (1).— P. 16–18.
  53. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes / I. A. Harsch, S. P. Schahin, K. Bruckner et al. // *Respiration.*— 2004.— Vol. 71.— P. 252–259.
  54. *Saarelainen S., Lahtela J., Kallonen E.* Effect of nasal CPAP treatment on insulin sensitivity and plasma leptin // *J. Sleep Res.*— 1997.— Vol. 6.— P. 146–147.
  55. CPAP treatment does not affect glucose-insulin metabolism in sleep apneic patients / M. Smurra, P. Philip, J. Taillard et al. // *Sleep Med.*— 2001.— Vol. 2.— P. 207–213.
  56. CPAP therapy of obstructive sleep apnea in type 2 diabetics improves glycemic control during sleep / A. Dawson, S. L. Abel, R. T. Loving et al. // *J. of Clin. Sleep Medicine.*— 2008.— Vol. 4 (6).— P. 538–543.
  57. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome / I. A. Harsch, S. P. Schahin, M. Radespiel-Troger et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2004.— Vol. 169.— P. 156–162.
  58. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea / A. R. Babu, J. Herdegen, L. Fogelfeld et al. // *Arch. Intern. Med.*— 2005.— Vol. 165.— P. 447–452.
  59. CPAP treatment of a population-based sample: what are the benefits and the treatment compliance? / E. Lindberg, C. Berne, A. Elmasry et al. // *Sleep Med.*— 2006.— Vol. 7.— P. 553–560.
  60. Effect of continuous positive airway pressure (CPAP) on insulin resistance and aspirin responsiveness / G. Fahed, M. Boque, A. Torres-Palacios et al. // *Am. Thoracic Society.*— 2006.— Vol. 13.— P. 17–19.
  61. Pro-oxidant challenge in vivo provokes the onset of NIDDM in the insulin resistant obese Zucker rat / D. W. Laight, K. M. Desai, N. K. Gopaul et al. // *Br. J. Pharmacol.*— 1999.— Vol. 128.— P. 269–271.
  62. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese men with OSA / S. R. Coughlin, L. Mawdsley, J. A. Mugarza et al. // *Eur. Respir. J.*— 2007.— Vol. 29.— P. 720–727.
  63. 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 / S. D. West, D. J. Nicoll, T. M. Wallace et al. // *Am. Thoracic Soc. Meeting.*— 2006.— Vol. 13.— P. 27–31.
  64. Treatment with continuous positive airway pressure may affect blood glucose levels in nondiabetic patients with obstructive sleep apnea syndrome / L. Czupryniak, J. Loba, M. Pawlowski et al. // *Sleep.*— 2005.— Vol. 28 (5).— P. 601–603.
  65. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy / K. Chin, K. Shimizu, T. Nakamura et al. // *Circulation.*— 1999.— Vol. 100.— P. 706–712.
  66. Selective effects of CPAP on sleep apnoea-associated manifestations / A. N. Vgontzas, E. Zoumakis, E. O. Bixler et al. // *Eur. J. of Clin. Investigation.*— 2008.— Vol. 38(8).— P. 585–595.
  67. *Ip M. S.* Obstructive sleep apnoea, insulin resistance and sleepiness // *Thorax.*— 2008.— Vol. 63.— P. 939–940.
  68. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea / A. Barcelo, F. Barbe, M. de la Pena et al. // *Thorax.*— 2008.— Vol. 63.— P. 946–950.

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ОЖИРІННЯ І ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ІЗ СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ ПІД ЧАС СНУ

В. Е. ОЛЕЙНИКОВ, Н. В. СЕРГАЦЬКА, Ю. А. ТОМАШЕВСЬКА

**Представлено літературні дані клінічних досліджень, у яких синдром обструктивного апноє під час сну (СОАС) розглянуто як фактор ризику розвитку порушень вуглеводного обміну, у тому числі цукрового діабету 2-го типу. Аналізується взаємозв'язок найбільш значущих факторів, що впливають на прогресування порушень вуглеводного обміну у пацієнтів із СОАС. Наведено аналіз даних про зв'язок СОАС із діабетичною автономною нейропатією та інсулінорезистентністю. Розглянуто можливість використання СРАР-терапії для корекції метаболічних порушень у пацієнтів із цукровим діабетом.**

*Ключові слова:* синдром обструктивного апноє під час сну, цукровий діабет 2-го типу, інсулінорезистентність, ожиріння, глікемія.



**ASSOCIATION OF OBESITY AND CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS  
AND SLEEP APNEA SYNDROME**

V. E. OLENIKOV, N. V. SERGATSKAYA, Yu. A. TOMASHEVSKAYA

Literature data about clinical trials, in which sleep apnea syndrome (SAS) is featured as a risk factor of carbohydrate metabolism disorders, including type 2 diabetes mellitus, are presented. Association of the most significant factors influencing the progress carbohydrate metabolism disorders in patients with SAS is analyzed. The data about the association of SAS and diabetic autonomous neuropathy and insulin resistance are featured. Possibility to use CPAP therapy for correction of metabolic disorders in patients with diabetes mellitus is discussed.

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

Поступила 24.07.2012

---