

© ЛАКА Г.П., САКОВИЧ О.М., ТЕРЕЩЕНКО Ю.А.

УДК 616.379-008.64:612.24

ВОВЛЕКАЮТСЯ ЛИ ЛЕГКИЕ В ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ?

Г.П. Лака, О.М. Сакович, Ю.А. Терещенко

ФГУ Российский геронтологический научно-клинический центр, дир.– акад.
РАМН В.Н. Шабалин, г. Москва; Красноярский государственный медицинский
университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф.

И.П.Артюхов.

***Резюме.** В обзоре представлены современные сведения о состоянии респираторной системы у больных сахарным диабетом.*

***Ключевые слова:** сахарный диабет, легочные объемы, альвеолярно-капиллярная мембрана.*

Лака Галина Павловна – к.м.н., научный сотрудник ФГУ «Российский геронтологический научно-клинический центр» Москва, врач-эндокринолог; тел. 8(495)6788304.

Сакович Ольга Михайловна – врач отделения функциональной диагностики КГБУЗ «Красноярской краевой больницы № 1»,; тел. 8(391)2246000.

Терещенко Юрий Анатольевич – д.м.н., проф. каф. внутренних болезней № 2 КрасГМУ с курсом ПО; тел. 2201608.

20 декабря 2006 г. на 61-й Генеральной Ассамблее ООН принята Резолюция ООН, в которой впервые за всю историю ООН было заявлено о всемирной угрозе неинфекционного хронического заболевания – сахарного диабета и связанных с этой болезнью осложнений, влекущих за собой не только высокую

опасность для здоровья всех наций, но и колоссальные экономические потери. По данным ВОЗ, ежегодно в мире более 600 тыс. больных полностью теряют зрение, приблизительно у 500 тыс. пациентов развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности, проводится более 1 млн. ампутаций нижних конечностей. Одним из основных направлений в предотвращении прогрессирования заболевания, улучшения качества жизни и прогноза пациентов с сахарным диабетом (СД) служит профилактика диабетических осложнений. В настоящее время все больше внимания уделяется вопросам ранней доклинической диагностики микроангиопатий.

По мнению ряда ученых, в связи с развитием диабетических васкулопатий, закономерно появление и микроангиопатических осложнений со стороны системы дыхания. Проблема изменения функции внешнего дыхания (ФВД) при СД изучается лишь на протяжении последних 30 лет [27,36]. Впервые Р. Lange et al. в 1989 г. при исследовании функционального состояния респираторной системы отметили связь между гипергликемией и снижением величины объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$). В последующих работах неоднократно обращалось внимание на ухудшение вентиляционной функции у больных диабетом, причем исследования последних лет все чаще акцентируют внимание на ключевой роли гипергликемии в патогенезе ухудшения ФВД [40]. По мнению Е.А. Титовой, легочные изменения протекают параллельно с развитием диабетической нефропатии [7]. Это дает основание предполагать, по аналогии с диабетической нефро- и ретинопатией, развитие в легких диабетической пневмопатии. Небольшое число исследований, сложности прямого изучения микроциркуляции легких оставляют на сегодняшний день нерешенными теоретические и практические вопросы этой проблемы.

Гипергликемия и функциональное состояние респираторной системы. Эксперименты, проводимые на мышках и хомяках с диабетом, индуцированным введением Streptozotocin, утверждают, что гипергликемия воздействует на структуру и функциональные свойства эпителия альвеолярной клетки, и предполагают существование микроангиопатических изменений в диабетическом

легком. Т.М. Mckeever et al. показали отрицательную связь между гликемией, вызванной пероральным приемом 75 г глюкозы, и функциональным состоянием системы вентиляции, но в то же время авторами не было отмечено прогрессирования нарушений ФВД в ответ на более выраженную гипергликемию [44]. Имеющиеся литературные данные носят противоречивый характер. Так, W.A. Davis et al. не обнаружили ассоциации между уровнем HbA1c и спирометрическими показателями при ИНСД [51]. В работах других исследователей выявлена взаимосвязь величины легочных объемов от уровня HbA1c у больных СД типа 2 [26]. Ранее проведенное в Дании рандомизированное исследование продемонстрировало негативное влияние повышенного уровня глюкозы крови на величину ФЖЕЛ и ОФВ₁ [22]. Эти данные подтверждают L.C. Ramirez et al., хотя и в несколько другом аспекте: авторами было обнаружено увеличение ФЖЕЛ и ОФВ₁ на фоне инсулинотерапии [53]. По мнению ряда авторов, ранняя легочная дисфункция при гипергликемии может быть обусловлена утолщением альвеолярно-капиллярной мембраны за счет микроангиопатических изменений и неэнзиматического гликолизирования белков, что в конечном итоге приводит к изменению базальной мембраны альвеол и легочных капилляров [29]. При этом все исследователи подчеркивают важность решения вопроса, можно ли считать легкие одним из органов-мишеней, поражающихся при СД и, в связи с этим, можно ли считать респираторную дисфункцию состоянием, предшествующим клиническим проявлениям диабета [25] и/или инсулинорезистентности [55]. При утвердительном решении вопроса предлагается включить изменения ФВД в одно из звеньев патогенеза СД. Однако, несмотря на проведенные исследования, на сегодняшний день в литературе нет достоверной оценки взаимозависимости между уровнем гипергликемии, функциональным состоянием респираторной системы и другими диабетическими осложнениями [50].

Дисфункция респираторной системы и тип сахарного диабета. К сожалению, в литературных источниках чаще всего анализируется нарушение ФВД в целом у больных сахарным диабетом. Значительно меньше исследований посвящено изменению функционального состояния легких избирательно при диа-

бете 1 или типа 2. Чаще всего в литературе встречаются данные о ФВД при ИНЗСД [6,16], хотя M.Marvisi [47] указывает на недостаточное количество работ, посвященных именно данной тематике. P. Lange et al., анализируя данные Copenhagen City Heart Study, выявили более выраженные изменения ФВД у больных СД типа 1 по сравнению с больными ИНЗСД [18]. С. Venbassat et al., сравнивая изменения ФВД при ИЗСД и ИНЗСД, отмечают отсутствие значительных различий в величине ОЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁, в то время как ООЛ был значительно выше у пациентов СД типа 1 по сравнению с лицами, страдающими ИНЗСД [48].

Состояние проходимости дыхательных путей при СД. Исследование Atherosclerosis Risk in Communities study [19], проведенное в течение трех лет, продемонстрировало более выраженное снижение ОФВ₁ у больных диабетом по сравнению с лицами с нормогликемией. P. Lange [18] не выявил никакой значимой связи между уменьшением ОФВ₁ и ФЖЕЛ с одной стороны и диабетом с другой. M. Knuiman продемонстрировал выраженность снижения ОФВ₁ и ФЖЕЛ от длительности СД и наличия других ангиопатических осложнений [10]. Эти данные подтверждаются рядом других исследователей [50].

Механизм нарушений проходимости дыхательных путей (НП ДП) окончательно не ясен. Ряд ученых, изучающих вентиляционную функцию при диабете, показали влияние ограничения воздушного потока, в частности, снижение пиковой объемной скорости (ПОС) на увеличение смертности больных сахарным диабетом типа 2 [56]. Кроме того, по предположению M.D. Goldman при СД нарушается эластичность легкого, что создает предпосылки для ограничения воздушного потока, приводящего к уменьшению скоростных показателей [27]. G. Engstrom et al. подтвердили связь между снижением ПОС и тяжестью диабета среди мужчин среднего и пожилого возраста [25]. Интересными, но спорными представляются данные G. Scano et al., демонстрирующие нарушение проходимости дыхательных путей у лиц с ИЗСД даже при нормальных величинах легочных объемов [23]. Уменьшение скоростных показателей при ИНЗСД подтверждают и W.A. Davis et al. [26]. Интересно, что даже в исследованиях

последних лет, ряд авторов демонстрируют сохраненную функцию вентиляции при ИЗСД [32]. В то же время M.D. Goldman показал, что при СД типа 1 имеется дисфункция периферических дыхательных путей, причем вне зависимости от курения, аллергологического статуса и других традиционных факторов ограничения воздушного потока, что позволяет рассматривать легкие в качестве органа-мишени. По данным G.T. Ferguson, снижение $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ, как основных показателей при функциональной респираторной дисфункции, может послужить ранним маркером СД [42]. В связи с этим, M.D. Goldman предлагает рассматривать респираторную дисфункцию в качестве микроангиопатического осложнения диабета [27].

Изменения механических свойств легких при СД. До настоящего времени спорной представляется точка зрения в отношении вариантов изменения механических свойств легких при СД. Как правило, значимые отклонения выявляются лишь при проведении более точных методик, например, общей плетизмографии тела (ОПГ). Первое сообщение об изменениях структуры ОЕЛ при ИЗСД, с использованием современных методик, было приведено M Schuyler et al. в 1977г.[8].

По данным Ю.И. Демидова с соавт., при СД типа 1 величина и структура ОЕЛ остаются в пределах нормы [3]. К подобному выводу пришли и другие исследователи, в отношении как СД 1, так и СД типа 2 [14]. По мнению ряда ученых, респираторная дисфункция при СД типа 1 чаще проявляется снижением ФЖЕЛ, чем уменьшением $ОФВ_1$ с одновременным повышением показателя теста Тиффно ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$), что позволяет предположить рестриктивный вариант изменения механических свойств легких [20,10,4]. P. Lange напротив отметил, что гипергликемия ассоциируется больше со снижением $ОФВ_1$, чем с уменьшением ФЖЕЛ. Наблюдаемое при этом параллельное уменьшение величины теста Тиффно (ТТ) позволило автору говорить об обструктивном варианте изменений у больных СД, но только при высоких уровнях гликемии [18]. По данным Е.И. Соколова с соавт., при длительно текущем СД типа 1 в отсутствии микроангиопатических осложнений расстройств газообмена и структуры ОЕЛ

не зафиксировано. При наличии выраженных осложнений наблюдаются рестриктивные нарушения вентиляционной функции с прогрессирующим снижением диффузной способности легких (ДСЛ) [5]. M.D. Goldman указывает на сомнительную роль изменений легочных объемов при СД, хотя при проведении крупномасштабных исследований, по его мнению, чаще всего отмечается изменение структуры ОЕЛ [27].

Газообменная функция системы дыхания при СД. Предполагается, что наиболее ранним проявлением легочной микроангиопатии может служить изменение диффузионной способности легких, а не ограничение воздушного потока. По данным M. Guazzi, при отсутствии бронхолегочной патологии в 60% случаев диабета наблюдается снижение ДСЛ [30]. Ю.И. Демидов выявил более выраженное снижение ДСЛ у лиц с ИЗСД в присутствии других микрососудистых осложнений [1, 2]. R.E. Walter et al., подчеркивают разноречивость данных о сохранной и нарушенной ДСЛ при СД типа 1 и 2 [10]. Многие авторы считают ухудшение ДСЛ независимым микроангиопатическим осложнением диабета, в связи с чем, считают необходимым исследование ФВД у всех больных СД с целью ранней диагностики диабетической пневмопатии [44]. С другой стороны, в ряде работ приводятся данные о сохранном легочном газообмене при СД у лиц моложе 35 лет [26]. Некоторые исследователи не выявили не только изменений легочных объемов, но и изменений ДСЛ при ИЗСД, что позволило им опровергнуть необходимость проведения обязательного исследования ФВД у больных СД [41].

V. Ozmen et al. отмечают неоднозначность данных о состоянии легочного газообмена у больных СД. [49]. Очень важны документально подтвержденные данные об ухудшении ДСЛ, обусловленной диабетическим процессом [46]. Предполагается, что для этого необходимы многолетние наблюдения за больными с учетом динамики основного заболевания и состояния функции вентиляции как при СД типа 1, так и при СД типа 2 [44]. R. Walter et al. считают, что ухудшение ДСЛ может выступать в роли независимого раннего предиктора нарушения функции вентиляции [10].

Дебют СД и респираторная дисфункция. Единичные работы освещают патологию легких при впервые выявленном СД типа 1. Информация об исследовании ФВД в дебюте СД очень малочисленна, так как зачастую трудно установить давность диабета. В литературных источниках обсуждаются данные, предполагающие формирование дисфункции респираторной системы за 1-2 года до клинических проявлений диабета [37], и позволяющие предположить патогенетическую связь диабетической пневмопатии с развитием СД. G. Engstrom и L. Janzon подтверждают формирование функциональной вентиляционной дисфункции до появления клинических проявлений диабета, но только в отношении ИНСД [25]. Ю.И. Демидов считает, что манифестация СД типа 1 характеризуется расстройством «мембранного» компонента диффузионной способности легких при сохраненной «гемодинамической» составляющей газообмена [3]. P. Lange et al. выдвигают гипотезу, что впервые выявленный диабет связан с более быстрым ухудшением функционального состояния респираторной системы [18]. На сегодняшний день остается неясным, предшествуют ли нарушения функции вентиляции развитию сахарного диабета.

Респираторная дисфункция и микроангиопатии. По данным M.D. Goldman, у пациентов с ИЗСД ухудшение ДСЛ происходит параллельно с формированием других микрососудистых осложнений, совпадая примерно по времени с проявлениями диабетической ретино- и нефропатии [27]. Ю.И. Демидов и соавт., в случае возникновения значимой протеинурии при СД типа 1, отмечают не только формирование рестрикции, но и присоединение «сосудистого компонента» дисфункции газообмена, что позволило авторам указать на необходимость выделения диабетической пневмопатии в одно из специфических проявлений диабета [1]. С. Schnack et al. выявили более выраженные изменения ФВД при ИЗСД при наличии у больных микроальбуминурии [45]. S. Ljubic et al. показали, что только протеинурия является единственным предиктором ухудшения легочного газообмена [52]. Предполагается, что поражение альвеолярной мембраны при СД является проявлением нарушения микроциркуляции, в основе которого лежит эндотелиальная дисфункция. Кроме того, B. Weynand et al.

выявили, что утолщение альвеолярного эпителия и эндотелия легочных капилляров происходит параллельно с изменением эндотелия почечных капилляров [21]. M.S. Voulbou et al., напротив, не выявили никакой связи между ухудшением функционального состояния респираторной системы и наличием других диабетических осложнений [20]. Таким образом, связь диабетической пневмонии с патогенетическими механизмами других диабет-ассоциированных осложнений раскрыта далеко не полностью. Столь разноречивые данные зачастую обусловлены трудностью выполнения достоверно воспроизводимых вентиляционных маневров, использованием различных спирометров и различиями в группах исследуемых лиц [57].

Влияние длительности СД и гендерных различий на функциональное состояние легких. D. Bell et al. предположили, что ухудшение функции легких зависит от длительности диабета [9]. В экспериментах на мышах V. Polotsky et al. показали связь между длительностью гипергликемии и регрессией ФВД при ИЗСД [59]. Позже, W.A. Davis et al. показали зависимость респираторной дисфункции от стажа СД [24]. M. Knuiman продемонстрировал выраженность снижения ОФВ₁ и ФЖЕЛ от длительности СД и наличия других ангиопатических осложнений [40]. В исследованиях последних лет в качестве оценки состояния функции респираторной системы использовалась связь изменений спирометрических показателей с длительностью диабета и /или наличием диабетических осложнений [35]. Однако, другие авторы не подтверждают прогрессирования снижения респираторной функции (в частности, ДСЛ) в динамике заболевания [30]. На сегодняшний день остается невыясненным вопрос о влиянии длительности диабета на состояние легочного газообмена.

G. Engstrom and L. Janzon продемонстрировали связь между гипергликемией и редуцированной ФЖЕЛ и ОФВ₁ среди мужчин [25]. Эти данные соответствуют результатам ранее проведенных исследований E. Barrett-Connor [11]. В то же время, P. Lange et al. показали снижение ОФВ₁ и ФЖЕЛ у больных СД независимо от пола в среднем на 8 %, в сравнении со здоровой группой людей [18].

Вопрос о влиянии гендерных различий на состояние респираторной системы у больных СД остается на сегодняшний день дискуссионным.

Взаимосвязь дисфункции респираторной системы при СД с курением и патологией органов дыхания. По данным некоторых источников, повышенная склонность больных диабетом к редуцированию функции респираторной системы может быть связана с неблагоприятным воздействием факторов окружающей среды на органы дыхания [36]. Так, V. Polotsky et al., считают, что лица с СД более подвержены заболеваниям органов дыхания, в частности ХОБЛ и БА, по сравнению с лицами с нормогликемией [59]. P. Lange предполагает даже наличие общих механизмов в патогенезе развития СД и ХОБЛ [18]. На сегодняшний день нет однозначного мнения, могут ли изменения дыхательных объемов при диабете привести в будущем к развитию бронхолегочных заболеваний [27]. R.E. Walter et al., отмечая уменьшение ОФВ₁ с возрастанием уровня гликемии у некурящих пациентов, все же подчеркивали, что негативное влияние гипергликемии при СД на функциональное состояние вентиляционной системы более выражено среди курящих лиц [10]. J.C Willa et al. приводят данные, что курение повышает частоту развития СД независимо от пола [17]. Так, среди курящих мужчин СД встречается на 45% чаще, чем у некурящих, а среди женщин – на 74%.

Влияние инсулина на респираторную дисфункцию. Исследование ФВД особенно актуально в последнее десятилетие в связи с изучением эффективности ингаляционной инсулинотерапии, особенно при ИНЗСД [24, 33, 15]. В связи с большой поверхностью газообмена легких, альвеолярно-капиллярная мембрана (АКМ) представляется идеальной для проникновения лекарственных препаратов, в частности, инсулина. Представляет интерес гипотеза об улучшении диффузии газов через АКМ под действием инсулина за счет опосредованного его влияния на эндотелий зависимую вазодилатацию, сопровождающегося повышенной продукцией оксида азота и простагландинов [30]. Кроме того, эндотелиальная дисфункция наблюдалась и в стенке легочной артерии [58]. В работах M. Boulbou продемонстрирован in vivo положительный эффект внутривенного

введения инсулина на альвеолярную-капиллярную проницаемость у больных СД, приводящий в итоге к улучшению ДСЛ [21].

По сообщению М. Guazzi et al., улучшение ДСЛ на фоне инсулинотерапии более эффективно на ранних стадиях респираторной дисфункции, до появления изменения структуры ОЕЛ [30]. Однако, в более ранней работе авторы утверждали, что введение инсулина не оказывает влияния на динамику легочных объемов и скоростных показателей воздушного потока [29]. Таким образом, в настоящее время остается открытым вопрос о механизме влияния инсулина на ДСЛ.

Респираторная дисфункция и инсулинорезистентность. В литературе обсуждается гипотеза, что лица с дисфункцией респираторной системы находятся в группе повышенного риска развития инсулинорезистентности (ИР)[38]. Подобная взаимосвязь, возможно, объясняется участием общих маркеров воспаления, например, фибриногена в патогенезе развития СД с одной стороны и ухудшения функции дыхания с другой [39]. Нельзя исключить опосредованное влияние ожирения, часто сопутствующее инсулинорезистентности, на ухудшение ФВД при ИНЗСД [60,12]. С другой стороны, М. Vottai et al. не выявили никакой связи между повышением индекса массы тела и ухудшением газообмена в легких. Некоторыми авторами отмечается связь между ухудшением легочного газообмена и ИР, хотя вопрос о соотношении ДСЛ с ожирением представляется очень спорным [30]. Очевидно, что необходимы дополнительные исследования для выяснения механизма взаимоотношения инсулинорезистентности и ухудшения функции легких.

Легочный газообмен и сердечно-сосудистая недостаточность. Несмотря на многочисленные работы отечественных и зарубежных авторов, обращавшихся в своих исследованиях к диабетическим осложнениям, мало данных о комплексном изучении состояния кардиореспираторной системы у больных СД. D.A. Kaminsky полагает, что если предположить снижение ОФВ₁ в качестве маркера сахарного диабета с одной стороны и связь СД и сердечно-сосудистых заболеваний с другой, то, исходя из общего патогенеза заболеваний, можно го-

ворить об изменениях кардиореспираторной системы при СД [52]. На сегодняшний день не вызывает сомнений увеличение среди больных СД риска развития диабетической кардиопатии. С другой стороны, общеизвестен факт повышенного риска развития нарушений респираторной системы у больных с сердечно-сосудистой патологией [10]. По одной из версий, связь между редуцированным функциональным состоянием легких и сердечно-сосудистой заболеваемостью может быть обусловлена общим повышением факторов воспаления, с другой стороны, перспективной представляется гипотеза общего патогенеза кардиореспираторной патологии у больных СД, обусловленная дисфункцией эндотелия [43].

В печати приводятся работы, посвященные изучению состояния легочного газообмена при СД в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. Как показал М. Guazzi, при хронической сердечной недостаточности (ХСН) ухудшается проникновение газов через АКМ [31]. В более ранней статье этого автора приводятся данные об ухудшении ДСЛ у больных СД в сочетании с сердечной недостаточностью [28], причем наличие этих двух патологий оказывает синергический эффект, который, по предположению ряда авторов, проявляется негативным влиянием на состояние АКМ [29, 34]. Предполагается, что диастолическая дисфункция, возникающая при диабетической кардиопатии, также приводит к негативному гемодинамическому влиянию на легочное кровообращение, способствуя изменению легочного газообмена [54]. Можно предположить, что ХСН с одной стороны (за счет гидростатического стресса) и сахарный диабет с другой стороны (за счет утолщения базальной мембраны) могут совместно привести к повреждению альвеолярно-капиллярной мембраны [28].

Респираторная дисфункция и прогноз СД. На сегодняшний день одно из самых крупных исследований, посвященных изучению функции легких при сахарном диабете типа 2, проведено Davis et al. (2004). Данное исследование демонстрирует более выраженное снижение $ОФВ_1$ у лиц с сахарным диабетом типа 2 по сравнению со здоровыми лицами в течение года наблюдения. Кроме того, автор обнаружил, что уменьшение $ОФВ_1$ на 10% при СД типа 2 приводит

ло к увеличению смертности на 12% [26]. Эти данные соответствуют результатам исследований среди общей популяции населения, демонстрирующим увеличение смертности на 11-15%, ассоциированной со снижением ОФВ₁[40]. В то же время, в более поздних исследованиях P. Lange не подтвердил этих результатов, показав, что снижение спирографических показателей в динамике наблюдения у больных СД не является более прогрессирующим по сравнению с недиабетической группой пациентов [18]. Можно предположить, что вентиляционная дисфункция, подобно другим микроангиопатическим осложнениям, является важным фактором, определяющим тяжесть и прогноз диабета. Подобная гипотеза подтверждается W. A. Davis и результатами Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, где отмечено, что уменьшение ОФВ₁ в популяции в целом приводит к увеличению заболеваемости и смертности [13].

Таким образом, несмотря на многочисленность проведенных исследований, не установлено четкой связи между уровнем гликемии и функциональным состоянием респираторной системы. Имеющиеся литературные данные носят противоречивый характер. Ученые не пришли к единому мнению о связи редуцированной ФВД с сахарным диабетом. В настоящее время нет ясных и четких ответов на следующие вопросы:

- 1) существует ли обусловленная связь между СД и редуцированным состоянием респираторной системы, в том числе, в зависимости от типа СД;
- 2) можно ли считать легкие одним из органов – мишеней, поражающихся при сахарном диабете;
- 3) можно ли рассматривать респираторную дисфункцию как состояние, предшествующее клиническим проявлениям диабета и/или инсулинорезистентности;
- 4) могут ли изменения механических свойств легких и газообменной функции при СД привести в будущем к развитию бронхолегочных заболеваний;
- 5) влияет ли ухудшение ФВД на течение и прогноз сахарного диабета.

В связи с этим, представляется актуальным проведение как можно большего количества исследований в различных возрастных группах при ИЗСД и ИНЗСД., а также при впервые выявленном СД. Очень важны результаты динамического наблюдения за функциональным состоянием респираторной системы.

ARE LUNGS INVOLVED INTO PATHOLOGICAL PROCESS

AT DIABETES?

G.P. Laka, O.M. Sakovich, Yu.A. Tereschenko

Russia gerontological research and clinical center, Moscow. Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. The review presents modern data on respiratory system status in patients with diabetes.

Key words: diabetes, lung volumes, alveolar capillary membrane.

Литература

1. Демидов Ю. И. Функциональное состояние легочной системы при сахарном диабете 1 типа, осложненного нефропатией // Матер. II Рос. диабетологического конгр. – М., 2002. – С.201.
2. Демидов Ю.И. Система газотранспорта у больных сахарным диабетом 1-го типа, осложнённого нефропатией в стадии уремии // Матер. X Рос. национального конгр. "Человек и лекарство". – М., 2003. – С. 167.
3. Демидов Ю.И. Газообмен, метаболизм и физическая работоспособность у больных сахарным диабетом 1-го типа: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук.- М., 2009. – 46с.
4. Соколов Е.И. Состояние механики внешнего дыхания у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа // Клиническая медицина. – 2007. – № 9. – С. 54-58.

5. Соколов Е. И. Газообменная функция легких // Терапевт. арх. – 2008. - №3. – С. 63-66.
6. Соколов Е.И. Газообменная функция лёгких у больных сахарным диабетом 1-го типа // Терапевт. архив. – 2008. – № 3. – С. 63-66.
7. Титова Е. А. Сахарный диабет и болезни органов дыхания // Пульмонология. – 2003. – №3. – С. 101-104.
8. Barrett-Connor E., Frette C. NIDDM, impaired glucose tolerance, and pulmonary function in older adults // Diabetes Care. – 1996. – Vol.19. – P.1441-1444.
9. Bell D., Collier A., Matthews D. et al. Are reduced lung volumes in IDDM due to defect in connective tissue? // Diabetes. – 1988. – Vol. 37, № 6. – P.829-831.
10. Benbassat C., Stern E., Kramer M. Pulmonary function in patients with diabetes mellitus // Am. J. Med. Sci. – 2001. – Vol. 322, № 3. – P. 127-132.
11. Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans // Int. J. Obesity. – 1996. – № 20. – P. 291–302.
12. Boulbou M., Gourgouljanis K., Klisiaris V. et al. Diabetes mellitus and lung function // Med. Princ. Pract. – 2003. – Vol.12, № 2. – P. 87-91.
13. Boulbou M., Gourgouljanis K., Molyvdas P. et al. Insulin Effect on Lung Diffusion: NO Pathway // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 168, №3. – P.398-399.
14. Cefalu W. Novel routes of insulin delivery for patients with type 1 or type 2 diabetes // Ann. Med. – 2001. – Vol. 33. – P.579-586.
15. Cefalu W., Skyler J., Kourides I. et al. Inhaled insulin study group. Report of short-term efficacy and safety of inhaled insulin in adults with type 2 diabetes mellitus // Ann. Intern. Med. – 2001. – Vol. 134. – P.203-207.
16. Davis W., Knudman M., Kendall P. et al. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P.752-757

17. Davis T., Knuiiman M., Kendall P. et al. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2000. – Vol. 50. – P.153-159.
18. Davis T., Knuiiman M., Kendall P. et al. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2000. – Vol. 50. – P.153–159.
19. Eaton T., Withy S., Garrett J. et al. Spirometry in primary care practice: the importance of quality assurance and the impact of spirometry workshops // *Chest.* – 1999. – Vol. 116. – P.416-423.
20. Ebi-Kryston K. Hawthorne V. Rose G. et al. Breathlessness, chronic bronchitis, and reduced pulmonary function as predictors of cardiovascular disease mortality among men in England, Scotland, and the United States // *Int. J. Epidemiol.* – 1989. – Vol. 18. – P.84-88.
21. Elmasry A., Lindberg E., Berne C. et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study // *J. Intern. Med.* - 2001. – Vol. 249. – P.153-161.
22. Engstrom G., Janzon L. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study // *Diabet. Med.* – 2002. – Vol. 19. – P.167-170.
23. Engstrom G., Lind P., Hedblad B. et al. Lung function and cardiovascular risk: Frelationship with inflammation-sensitive plasma proteins // *Circulation.* – 2002. Vol. 106. – P.2555-2560.
24. Ferguson G., Enright P., Buist A. et al. Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the National Lung Health Education Program // *Chest.* – 2000. – Vol. 117. – P.1146-1161.
25. Fuso L., Cotroneo P., Basso S. et al. Postural variations of pulmonary diffusing capacity in insulin-dependent diabetes mellitus // *Chest.* – 1996. Vol. 110. – P.1009-1013.
26. Goldman M. Lung dysfunction in diabetes // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – P.1915-1918.

27. Guazzi M., Oreglia I., Guazzi M. Insulin improves the alveolar-capillary membrane gas conductance in Type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Care.* – 2002. Vol. 25. – P.1802-1806.
28. Guazzi M. Alveolar-capillary membrane dysfunction in chronic heart failure: pathophysiology and therapeutic implications // *Clin. Sci.* – 2000. – Vol. 98. – P.633–641.
29. Guazzi M. Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure. Evidence of a Pathophysiologic Role // *Chest.* – 2003. Vol. 124. – P.1090-1102.
30. Guazzi M., Brambilla R., Guazzi M. Diabetes worsens pulmonary diffusion in heart failure, and insulin counteracts this effect // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P.978-982.
31. Kaminsky D. Spirometry and Diabetes Implications of reduced lung function // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P.837-838.
32. Katoh J., Hara Y. Kurusu M. et al. Cardiorespiratory function as assessed by exercise testing in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Int. Med. Res.* – 1996. – Vol. 24. – P.209–213.
33. Klein B., Klein R., Moss S. et al. Peak expiratory flow rate: relationship to risk variables and mortality // *Diabetes Care.* – 2001. Vol. 24. – P.1967-1971.
34. Klein B., Moss S., Klein R. et al. Is peak expiratory flow rate a predictor of complications in diabetes? The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy // *J. Diabetes Complications* – 2001. – Vol. 15. – P.301-306.
35. Knuiman M., James A., Divitini M. et al. Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Buselton Health Study // *Ann. Epidemiol.* – 1999. – Vol. 9. – P.297-306.
36. Lange P., Parner J., Schnohr P. et al. Copenhagen City Heart Study: longitudinal analysis of ventilatory capacity in diabetic and nondiabetic adults // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 20. – P.1406-1412.
37. Lange P., Groth S., Kastrup J. et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study // *Eur. Resp.* – 1989. – Vol. 2. – P.14-19.

- 38.Lazarus R., Sparrow D., Weiss S. Baseline ventilatory function predicts the development of higher levels of fasting insulin and fasting insulin resistance index: the Normative Aging Study // *Eur. Respir. J.* – 1998. Vol. 12. – P.641-645.
- 39.Lazarus R., Sparrow D., Weiss S. Impaired ventilatory function and elevated insulin levels in nondiabetic males: the Normative Aging Study // *Eur. Respir. J.* – 1998. – Vol. 12. – P.635-640.
- 40.Lind L., Berne C., Andren B.et al. Relationship between diastolic hypertension and myocardial morphology and function in elderly males with diabetes mellitus // *Diabetologia.* – 1996. – Vol.39. – P.1603-1606 .
- 41.Ljubic S., Metelko Z., Car N. et al.Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients // *Chest.* – 1998. – Vol. 114. – P. 1033-1035.
- 42.Maccioni F., Colebatch H. Lung volum and distensibility in insulin-dependent diabetes mellitus // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1991. – Vol. 143, № 6. – P.1253-1256.
- 43.Marvisi M., Bartolini L., Borrello P. et al. Pulmonary function in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Respiration.* – 2001. – Vol.68, №3. – P.268-272.
- 44.McKeever T.M., Weston P. J., Hubbard R. et al. Lung Function and Glucose Metabolism: An analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Am. J. of Epidemiology* – 2005. – Vol. 161, № 6. – P. 546-556.
- 45.Ozmen B., Celik P., Yorgancioglu A. et al. Pulmonary function parameters in patients with diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2002. – Vol. 57. – P.209-211.
- 46.Polotsky V., Wilson J., Haines A. et al. The Impact of Insulin-Dependent Diabetes on Ventilatory Control in the Mouse // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol.163, №3. – P. 624-632.
- 47.Ramiriez L., Nogare A., Hsia C. et al. Relationship between diabetes control and pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus // *Am. J. Med.* – 1991. – Vol. 91. – P.371-376.

48. Rana J., Mittleman M., Sheikh J. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Asthma, and Risk of Type 2 Diabetes in Women // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P.2478-2484.
49. Scano G., Filippelli M., Romagnoli I. et al. Hypoxic and Hypercapnic Breathlessness in Patients With Type I Diabetes Mellitus // *Chest.* – 2000. – Vol. 117. – P. 960-967.
50. Scano G., Seghieri G., Mancini M. et al. Dyspnoea, peripheral airway involvement and respiratory muscle effort in patients with type I diabetes mellitus under good metabolic control // *Clin. Sci (Lond).* – 1999. – Vol. 96, № 5. – P.499-506.
51. Schnack C., Festa A., Schwarzmaier-D'Assie A. et al. Pulmonary dysfunction in type 1 diabetes in relation to metabolic long-term control and to incipient diabetic nephropathy // *Nephron.* – 1996. – Vol. 74. – P.395-400.
52. Schuyler M., Nie woehner D., Inkley S. et al. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus // *Am. Rev. Resp. Dis.* – 1976. – Vol. 113. – P.37-41.
53. Skyler J. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared to subcutaneous insulin: therapy in an intensive insulin regimen in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized comparative trial (Abstract) // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51. – P. 134.
54. Skyler J., Cefalu W., Kourides I. et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: A randomised proof-of-concept study // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P.331-335.
55. Stalker T., Yulan G., Scalia R. et al The Calcium-Dependent Protease Calpain Causes Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54. – P.1132-1140.
56. Strojek K., Ziora D., Sroczynski J. et al. Pulmonary function changes as a late diabetic complications // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 1993. – Vol.61, №3-4. – P.166-170.

57. Walter R., Beiser A., Givelber R. et al. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P.911-916.
58. Weiss S. Pulmonary function as a phenotype physiologic marker of cardiovascular morbidity and mortality // Chest. – 2001. – Vol. 99. – P.265-266.
59. Weynand B., Jonckheere A., Frans A., Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina // Respiration – 1999. – Vol. 66, №1. – P.14-19.
60. Willa J., Galuskaa D., Forda E. et al. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of positive association from a large prospective cohort study // Int. J. of Epidemiol. – 2001. – Vol. 30. – P.540-546.
61. Yeh H., Punjabi N., Wang N. et al. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with diabetes mellitus (Abstr.) // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P.242-243.