

Метаболические изменения в кислородтранспортной системе у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Возможности коррекции

И.З. Бондаренко, О.А. Шацкая, М.Н. Ядрихинская, С.С. Кухаренко, Е.Н. Дроздова, М.В. Шестакова

ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Сахарный диабет 2 типа (СД 2) – независимый предиктор развития недостаточности кровообращения (НК). Спироэргометрия – метод изучения показателей газообмена, используемый для уточнения стадии НК. Цель: 1. Изучить особенности газообмена у пациентов с СД 2 без сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении со здоровыми лицами, по данным спироэргометрии. 2. Оценить эффективность метопролола в коррекции метаболических нарушений у больных диабетом. Материалы и методы: в исследование включены 12 пациентов с СД 2 (средний возраст 48,4±8 лет) и 15 лиц без диабета (средний возраст 43,6±9 лет), которым проводилась спироэргометрия по протоколу В. Брусе. Критерием включения в исследование являлось достижение «анаэробного порога» (АП). Результаты: Продолжительность теста до наступления АП была ниже в группе лиц с СД 2 ($p<0,01$), при этом толерантность к физической нагрузке достоверно не отличалась от здоровых. У пациентов с СД 2 показатели эффективности работы кардио-респираторной системы были значимо снижены, по сравнению с группой контроля, и соответствовали уровню тканевой гипоксии у пациентов с ИБС, имеющих 2 ф.к. На фоне метопролола у пациентов с СД 2 отмечалось увеличение продукции CO_2 ($p<0,05$) и увеличение времени достижения АП ($p<0,05$). Выводы: 1. Потребление O_2 у пациентов с СД 2 снижено так же, как у лиц без диабета, имеющих ИБС и НК. 2. Изменения в кислород-транспортной системе у лиц с СД 2 могут служить маркером негативного влияния диабета на состояние сердечно-сосудистой системы. 3. Метопролол улучшает показатели кардио-респираторной системы у пациентов с СД 2. **Ключевые слова:** СД 2, спироэргометрия, кислород-транспортная система, кардио-респираторная система, метопролол.

Diabetes mellitus type 2 (DM2) – is an independent predictor of development of heart failure (HF). Spiroergometry – is a method for studying blood gas exchange parameters, commonly used for specification of HF. The purpose: 1. To study features of gas exchange at patients with DM2 without cardiovascular diseases in comparison with healthy control. 2. To estimate efficiency of metoprolol for correction of metabolic disturbances in patients with DM2. Materials and methods: 12 patients with DM2, aged 48,4±8, without history of cardiovascular diseases and 15 control subjects, aged 43,6±8 underwent cardio-pulmonary exercise test on treadmill, according to Bruce protocol. Exercise energy, VO_2 peak, MET, VE max, VCO_2 production were observed. Results: Patients with DM2 had a reduced exercise duration ($p<0,001$), lower peak oxygen consumption ($p<0,001$), VCO_2 production and MET ($p<0,005$), than controls, representing the same state of hypoxia as in patients with ischemic heart disease (IHD) of functional class 2. The introduction of metoprolol to patients with DM2 significantly increased exercise duration time and VCO_2 production ($p<0,005$). Conclusions: 1. VO_2 consumption in patients with DM2 is decreased to the same levels as in persons without DM2, who have IHD and HF. 2. Changes in oxygen-transport in persons with DM2 may serve as a marker of negative influence of the disease on cardiovascular system status. 3. Metoprolol improves parameters of cardio-respiratory system in patients with DM2. **Keys words:** diabetes mellitus, spiroergometry, oxygen-transport system, cardio-respiratory system, metoprolol.

24

Введение

В настоящее время Американская ассоциация сердца и Европейское общество кардиологов [7] рассматривают СД 2 типа (СД 2) как эквивалент ИБС в отношении риска последующих сердечно-сосудистых событий. СД 2 является независимым предиктором недостаточности кровообращения (НК) и независимым предиктором смертности в популяции диабета [15].

В исследованиях Amit S. Tibb и соавт. [4] впервые показано, что при наличии диабета уровень потребления кислорода у больных с НК существенно снижается. С другой стороны, у пациентов с СД 2 при отсутствии ИБС значимо выше риск возникновения НК, коронарных событий и внезапной смерти [10], что диктует необходимость выявления патологических изменений в си-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с СД2 и контрольной группы

Показатели	Пациенты с СД 2 (n=12)	Контрольная группа (n=15)
Возраст (лет)	48,4±8	43,6±9
Мужчины/женщины	8/4	11/4
ИМТ (кг/м ²)	33,68 (31,82;34,31)	30,74 (29,71; 32,87)
HbA _{1c} (%)	7,65 (7,54; 8,15)	–
ЧСС исходно	73 (71; 75)	76 (71; 79)
САД исходно (мм рт.ст.)	132 (124; 138)	128 (118; 134)
ДАД исходно (мм рт.ст.)	88 (72; 96)	84 (76; 98)

Данные результатов обследования представлены в виде медианы с интерквартильным размахом

стеме транспорта кислорода как можно раньше, еще до появления клинической манифестации ИБС.

В современной кардиологии степень функциональной неполноценности кислородтранспортной системы у больных с ИБС нашла свое отражение в отечественных и зарубежных классификациях, основанных на измерении «метаболического эквивалента» — MET (мл/мин./кг). Последний указывает на потребность кардио-респираторной системы в кислороде в условиях непрерывно возрастающей нагрузки, по сравнению с уровнем его использования в покое, и представляет собой интегральный показатель эффективности окисления протеинов, жиров и углеводов [19]. Помимо MET, анализу подвергаются количество потребления кислорода (VO_2 max) и количество углекислого газа (VCO_2 max), измеренных в мл за 1 минуту на пике максимального физического усилия, а также минутная вентиляция легких (VE max в л/мин.). Уровень метаболизма протеинов, жиров и углеводов в аэробных условиях и его переход на процессы энергообразования при кислородной задолженности определяют «анаэробный порог» — соотношение VCO_2 max/ VO_2 max. Этот показатель объективно оценивает эффективность работы сердечно-сосудистой системы, ее возможности транспортировать кислород тканям организма.

Д.М. Ароновым и соавт. [1, 2] выявлена строгая взаимосвязь между числом MET и функциональным классом ИБС. Анализ показателей внешнего дыхания и газообмена в условиях нагрузочного теста у пациентов с сердечной недостаточностью лежит в основе классификации K.Weber [19]. Последняя используется как для уточнения стадии НК, так и для объективизации критериев эффективности проводимой терапии. В этой связи изменения в показателях работоспособности кардио-респираторной системы у лиц с СД 2 могут оказаться принципиально важными в оценке прогноза выживаемости в популяции диабета.

Цель исследования: изучить особенности газообмена у пациентов с СД 2, не имеющих жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, в сравнении со здоровыми лицами без нарушения углеводного обмена, по данным спироэргометрии.

Материалы и методы

В исследование включены 12 пациентов с СД 2 (средний возраст $48,4 \pm 8$ лет) и 15 лиц без диабета, составившие контрольную группу (средний возраст $43,6 \pm 9$ лет).

Клиническая характеристика включенных в исследование лиц представлена в табл. 1.

Все лица, включенные в исследование, не предъявляли жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы и не принимали препараты, способные влиять на показатели гемодинамики. В обследование входили осмотр кардиолога, ЭКГ и эхокардиография (ЭХО КГ) в покое, рентгенография органов грудной клетки. Для пациентов с СД 2 дополнительно определялись уровни гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), суточной протеинурии, а также проводились осмотры эндокринолога и офтальмолога. На этом этапе не включались пациенты с постинфарктным кардиосклерозом, изменениями конечной части желудочкового комплекса, затрудняющими интер-

Таблица 2

Показатели гемодинамики и спироэргометрии у пациентов с СД2 и контрольной группы

	Группа пациентов с СД2 (n=12)	Контрольная группа (n=15)
Длительность теста (сек.)	419,00 (415,00; 444,00)**	511,00 (469,00; 561,00)
MET (усл.ед.)	6,20 (5,40; 7,00) **	9,30 (8,70; 10,80)
Макс ЧСС (уд. в мин.)	154,00 (151,00; 159,00)	165,00 (156,00; 173,00)
Макс САД (мм рт.ст.)	160,00 (148,00; 170,00)	181,00 (160,00; 200,00)
Макс ДАД (мм рт.ст.)	100,00 (94,00; 105,00)	95,00 (80,00; 115,00)
VO_2 (мл/мин)	19,90 (18,80; 24,50)**	32,40 (30,30; 37,50)
VCO_2 (мл/мин)	2164,00 (1664,00; 2682,00)*	2922,00 (2213,00; 3568,00)
VE (л/мин)	65,00 (50,00; 69,00)	69,00 (60,00; 91,00)

Данные результатов представлены в виде медианы с интерквартильным размахом; $p < 0,05^*$; $p < 0,001^{**}$

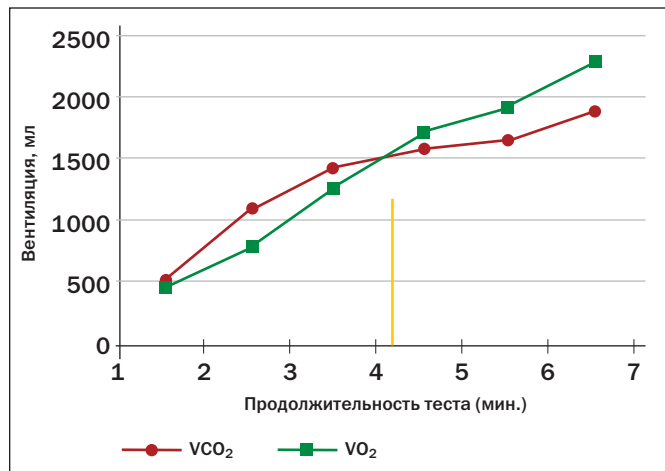


Рис. 1. Критерии достижения диагностического уровня нагрузочного теста при недостаточности кровообращения

претацию сегмента ST; с клиническими и эхокардиографическими признаками НК; с выраженными проявлениями автономной нейропатии: синусовой тахикардией (ЧСС в покое более 100 ударов в минуту), болями в икроножных мышцах, требующими прекращения ходьбы менее, чем через 100 м по горизонтальной поверхности; обструктивными заболеваниями легких. Не включались больные с СД 2, находящиеся на инсулинотерапии, имеющие частые гипогликемии в анамнезе, осложнения СД 2 в виде диабетической нефропатии, диабетической пролиферативной ретинопатии. Критерием исключения служил прием лекарственных препаратов, влияющих на проявления ишемических изменений на ЭКГ. Не включались пациенты, у которых при проведении спироэргометрии были выявлены диагностически значимые изменения конечной части желудочкового комплекса и/или зоны нарушения локальной сократимости миокарда, а также те лица, которые не смогли достичь «анаэробного порога» в условиях непрерывной спироэргометрии.

Протокол исследования

ЭХО КГ проводилась с использованием ультразвукового аппарата HDI-5000cv (ATL, США). Оценка локальной сократимости миокарда осуществлялась из па-

Таблица 3

Параметры физической активности и потребления кислорода у больных с различными ФК ХСН (по NYHA, канадская классификация ХСН)

Функциональный класс ХСН	Дистанция 6-минутной ходьбы, м	Потребление кислорода $\text{VO}_2 \text{ max}$
0	Более 551	Более 22,1
1	426–550	18,1–22
2	301–425	14,1–18
3	151–300	10,1–14
4	Менее 150	Менее 10

ВНОК, секция ХСН, 2008

растеральной позиции по длинной и короткой осям (на уровне папиллярных мышц) левого желудочка (ЛЖ) и из апикальной позиции в проекции 2-х, 4-камерного изображения ЛЖ. Спироэргометрия проводилась на тредмиле с использованием многофункциональной ЭКГ станции «Cardiovit CS-100» (Shiller, Швейцария) со встроенным модулем эргоспирометрии, позволяющим мониторировать параметры выдыхаемого газа в течение стресс-теста. Последний осуществлялся на тредмиле «Wood Way EXO 43» (США), автоматизированно управляемым через встроенный интерфейс станцией «Cardiovit CS-100» по протоколу, предложенному В. Bruce. Оценивались продолжительность теста, динамика гемодинамических показателей (максимальный уровень САД, ДАД, ЧСС). Анализировались следующие показатели спирометрии: $\text{VO}_2 \text{ max}$, $\text{VCO}_2 \text{ max}$, VE max , MET на пике нагрузки, т.е. при достижении «анаэробного порога».

У всех включенных в исследование лиц было получено добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ «Statistica» («StatSoft», США). Все расчеты проводились с помощью непараметрических методов статистики. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (ИР, 25-й – 75-й процентиль). При сравнении групп использовался критерий Ман–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, исходному уровню ЧСС, САД и ДАД. Пациенты с диабетом не различались между собой по уровню физической активности, степени компенсации углеводного обмена, стажу заболевания, выраженности микро- и макрососудистых осложнений СД, типу сахароснижающей терапии, т.е. факторов, способных влиять на показатели газообмена.

Показатели гемодинамики и спироэргометрии, полученные во время стресс-теста, у пациентов с СД 2 и в контрольной группе представлены в табл. 2.

Продолжительность теста до наступления «анаэробного порога» была значимо ниже у пациентов с СД 2, по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). Не значимо низкими оставались показатели достигнутой макси-

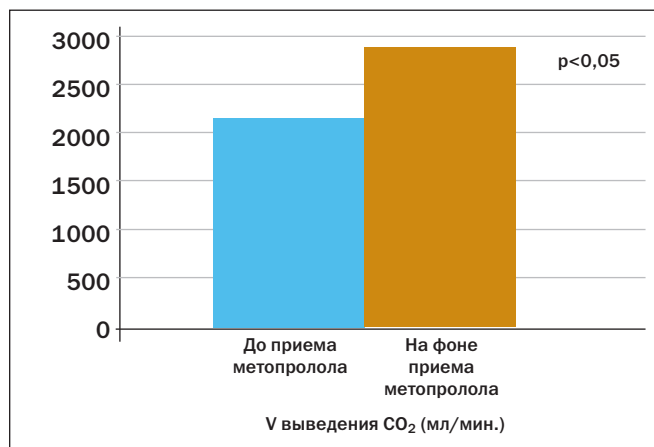
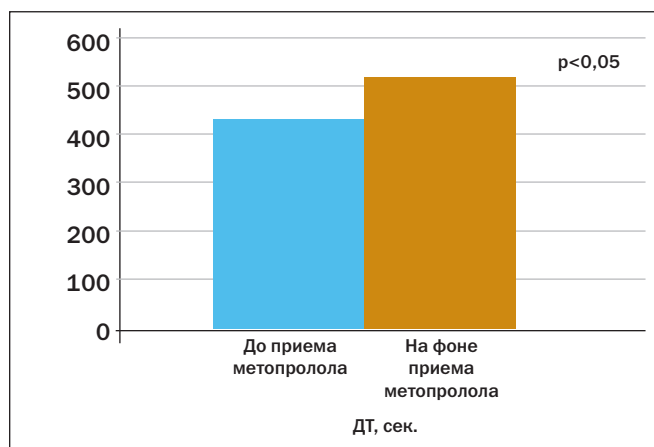
Рис. 2. Продукция $\text{CO}_2 \text{ max}$ на фоне приема метопролола у больных СД 2 типа

Рис. 3. Толерантность к физической нагрузке до и на фоне приема метопролола у больных СД 2 типа

мальной ЧСС, пиковые показатели САД и ДАД. У пациентов с СД 2, по сравнению с лицами, не имеющими нарушения углеводного обмена, все показатели эффективности метаболических процессов, обеспечивающие энергообеспечение кислород-транспортной системы, а именно уровень потребления кислорода, продукция углекислого газа и общий показатель кислородной задолженности MET были существенно снижены ($p < 0,05$; $p < 0,001$; $p < 0,001$) и соответствовали уровню тканевой гипоксии у пациентов с ИБС, имеющих II функциональный класс стенокардии [1, 2].

В последних «Национальных рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр)» $\text{VO}_2 \text{ max}$ рассматривается как более точный маркер, отражающий стадию сердечной недостаточности [3], чем любые другие показатели, включая длительность нагрузочного теста и объем выполненной работы (табл. 3).

Согласно данной классификации, у пациентов с СД 2, не имеющих жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, уровень потребления кислорода соответствовал уровню тканевой гипоксии в рамках I стадии сердечной недостаточности по Канадской классификации ХСН. Полученные данные совпадают с результатами ряда опубликованных в литературе исследований газообмена у пациентов с СД 2, где показано, что потребление кислорода у этой категории пациентов снижено на 20–30%, по сравнению с лицами, не имеющими нарушения углеводного обмена [16]. Однако в

Таблица 4

Показатели гемодинамики и спироэргометрии у пациентов с СД 2 до и на фоне приема метопролола

	До назначения метопролола (n = 12)	На фоне приема метопролола (n = 12)
Длительность теста (сек.)	419,00 (415,00; 44,00)	513,00 (498,00; 528,00)*
METS (усл.ед)	6,20 (5,40; 7,00)	7,30 (6,60; 8,00)
ЧСС исходно (уд/мин.)	73,00 (71,00; 75,00)	59,00 (55,00; 62,00) **
Макс ЧСС (уд/мин.)	154,00 (151,00; 159,00)	127,00 (121,00; 129,00)**
Макс САД (мм рт.ст.)	160,00 (148,00; 170,00)	145,00 (144,00; 150,00)**
Макс ДАД (мм рт.ст.)	100,00 (94,00; 105,00)	90,00 (85,00; 95,00)**
V O ₂ (мл/мин.)	19,90 (18,80; 24,50)	27,90 (23,30; 31,40)
V CO ₂ (мл/мин.)	2164,00 (1664,00; 2682,00)	2891,00 (2453,00; 2998,00)*
VE (л/мин.)	65,00 (50,00; 69,00)	71,00 (59,00; 73,00)

Данные результатов группы сравнения представлены в виде медианы с интерквартильным размахом p<0,05 *; p<0,001**

данных работах не указано, являются ли эти различия следствием наличия у пациентов СД 2 или различий между группами в уровне физической активности. Схожие результаты получены и в других исследованиях [18], где пациенты контрольных групп без диабета и больные СД 2 были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела и уровню физической активности, что исключало влияние перечисленных факторов на уровень потребления кислорода, однако пациенты не были обследованы на наличие скрытых форм ИБС. В то же время, в исследованиях J.C. Baldi и соавт. [5] не выявлено различий между показателями газообмена у пациентов с СД 2 и лиц без нарушения углеводного обмена, сопоставимых по уровню физической активности, индексу массы тела и возрасту. Рост сердечного выброса ЛЖ и минутного объема крови, которые обеспечивают аэробные механизмы двигательной активности, по всей видимости, нарушены у пациентов с СД 2. Одной из причин может служить нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ [8, 14], что ведет к снижению сердечного выброса и появлению систолической дисфункции миокарда. На этом фоне снижается VO₂ max и возрастает продукция VCO₂ max. В условиях тканевой гипоксии VCO₂ служит своеобразным респираторным стимулятором, приводя к патологическому увеличению VE и быстрому достижению «анаэробного порога» [1], что и наблюдалось в группе пациентов с СД 2. Точка «пересечения» этих показателей по данным спироэргометрии фиксирует «анаэробный порог», свидетельствующий о том, что кислородтранспортная система переходит на неэффективные для организма анаэробные механизмы энергообеспечения (рис. 1). Раннее наступление «анаэробного порога» характерно для пациентов с ИБС и является неблагоприятным прогнозом развития недостаточности кровообращения [1, 13]. В нашем исследовании уровень потребления кислорода у больных с СД 2 без ИБС с высокой толерантностью к физической нагрузке соответствует уровню потребления кислорода у пациентов без диабета, имеющих ИБС и хроническую недостаточность кровообращения.

Существуют и иные механизмы, влияющие на рост кислородной задолженности при диабете: микроциркуляторные нарушения и изменения в системе внутри-

клеточных метаболических процессов, протекающих в миокардиоцитах [8]. Диабетическое сердце «привыкает жить» в условиях устойчивой гипоксии еще до формирования коронарного атеросклероза, что, возможно, позволяет пациентам с СД 2 без ИБС довольно долго сохранять высокую толерантность к физической нагрузке. Анализируя данные ряда исследований, можно предположить, что снижение VO₂ max у пациентов с СД 2 вызвано и нарушением диффузии кислорода из крови в периферические ткани вследствие снижения синтеза оксида азота и уменьшения периферической вазодилатации [11], приводящее к нарушению кровотока в мышцах во время нагрузки. Снижение активности окислительных ферментов, увеличение процентного содержания мышечных волокон с быстрой скоростью сокращения («белые мышцы»), провоцирующих ранний молочно-кислый ацидоз, снижение количества мышечных волокон с медленным типом сокращения («красные мышцы»), участвующих в аэробном гликолизе [9], могут служить причиной развития раннего молочно-кислого ацидоза. Дополнительным фактором влияния на кислородный метаболизм является нарушение автономной иннервации дыхательных путей у большинства пациентов с СД 2 и неадекватно быстрый по отношению к мощности нагрузки рост легочной вентиляции [17], наблюдаемый и в нашем исследовании.

В ряде работ указано, что у лиц с ИБС, имеющих НК, β-блокаторы уменьшают проявления индуцированной нагрузкой патологической гипервентиляции, которая сопровождается увеличением скорости выделения углекислого газа [21]. Данный факт подчеркивает значимость потенциального применения β-блокаторов в популяции диабета. В последние годы для коррекции НК активно применяются β-блокаторы. Европейское общество кардиологов и Европейская ассоциация по изучению диабета [4] рекомендовали использовать селективный β-блокатор метопролол, наряду с бисопрололом и карведилолом, как препарат «первой линии» для лечения сердечной недостаточности у больных СД 2.

Целью 2-го этапа исследования было оценить возможности β-блокатора метопролола в коррекции метаболических показателей в системе газообмена у больных СД 2, не имеющих ИБС.

Для решения поставленной цели пациентам группы с СД 2, принявших участие в 1-м этапе исследования, был назначен метопролол в дозе 50–75 мг в сутки с последующим проведением спироэргометрии в рамках вышеуказанного протокола. Сахароснижающая терапия не менялась. Результаты данного этапа исследования представлены в табл. 4.

Результаты и обсуждение

У пациентов с СД 2 вследствие приема метопролола отмечались значимое уменьшение пиковой ЧСС (p<0,001), максимальных САД (p<0,001) и ДАД (p<0,001). Усиление продукции CO₂ (p<0,05; рис. 2) на фоне существенного увеличения времени достижения «анаэробного порога» (p<0,001; рис. 3) может отражать снижение степени тканевой гипоксии. Также на фоне приема метопролола отмечались повышение MET и VO₂ max, но изменения были статистически не значимы. Возможно, позитивный

эффект β -блокаторов на показатели газообмена у больных СД 2 связан с их способностью снижать потребность тканей организма в кислороде, интенсифицируя процессы энергообеспечения и увеличивая эффективность работы кардиореспираторной системы.

Выводы:

1. Способность транспортировать кислород тканям и использовать этот кислород во время нагрузки у пациентов с диабетом снижена так же, как у лиц без нарушения

углеводного обмена, но имеющих ИБС и хроническую недостаточность кровообращения.

2. Изменения в кислородтранспортной системе у пациентов с СД 2 в условиях нагрузочного теста могут служить маркером негативного влияния нарушения углеводного обмена на состояние сердечно-сосудистой системы и, возможно, влиять на развитие недостаточности кровообращения.

3. Метопролол в условиях непрерывно возрастающей нагрузки уменьшает проявление тканевой гипоксии у пациентов с СД 2, не имеющих ИБС.

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П., Шарфнагель М.Г. Классификация функционального состояния больных ишемической болезнью сердца по результатам пробы с физической нагрузкой // Тер. арх. – 1980. – № 1. – С. 73–80.
2. Аронов Д.М., В.П. Лупанов В.М. Функциональные пробы в кардиологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 296 с.
3. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Сердечная недостаточность, том 8, № 2; www.OSSN.ru
4. Amit S, Tibb, Pierre V. Ennezat Diabetes Lowers Aerobic Capacity in Heart Failure J of the American College of Cardiology, Vol. 46, No. 5, 2005.
5. Baldi JC, Aoina JL, Oxenham HC, Bagg W, Doughty RN. Reduced exercise arteriovenous O₂ difference in Type 2 diabetes. J Appl Physiol 2003;94:1033–1038.
6. Barstow TJ, Mole PA. Linear and nonlinear characteristics of oxygen uptake kinetics during heavy exercise. J. Appl. Physiol. 1991;71: 2099–2106.
7. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases/ ESC and EASD Guidelines// European Heart Journal, 1997.
8. Hayat S.A., Patel B, Khattar R.S. and Malik R.A. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and treatment. Clin Sci (Lond) 107: 539–557, 2004.
9. Karlsson J. Muscle exercise, energy metabolism and blood lactate. In: Adv. Cardiol., 1986, 35, p.35–46, Basel.
10. Laukkanen JA, Kurl S, Lakka TA, Tuomainen TP, Rauramaa R, Salonen R, Eränen J, Salonen JT. Exercise-induced silent myocardial ischemia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men. J Am Coll Cardiol. 2001 Jul;38(1):72–9.
11. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, Andrews JW, Hayes JR. Impaired endothelium-dependent and -independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1992;35: 771–776.
12. Oxenham HC, Bagg W, Doughty RN. Reduced exercise arteriovenous O₂ difference in Type 2 diabetes. J Appl Physiol 2003;94:1033–1038.
13. Piergiuseppe Agostoni, Caia Cattadozi, Maurizio Busstotti. Cardiopulmonary interaction in heart failure. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 20 (2007): 130–134.
14. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, and Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes. Diabetes Care 2001;24: 5–10.
15. Rao S.V., McGuire D.K., Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. In: Marso SP, Stern D.M., eds. Diabetes and Cardiovascular Disease: Integrating Science and Clinical Medicine. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 164–165.
16. Regensteiner JG, Sippel J, McFarling ET, Wolfel EE, Hiatt WR. Effects of non-insulin-dependent diabetes on oxygen consumption during treadmill exercise. Med Sci Sports Exerc 1995;27: 661–667.
17. Tantucci C., Bottini P., Dottorini M. L., Puxeddu E., Casucci G., Scionti L., Sorbini C. A. Ventilatory response to exercise in diabetic subjects with autonomic neuropathy. J Appl Physiol 1996;81:1978–1986.
18. Vanninen E, Uusitupa M, Remes J, Siitonen O, Laitinen J, Linsimies E, Рухльба K. Relationship between hyperglycaemia and aerobic power in men with newly diagnosed type 2 (non insulin-dependent) diabetes. Clin Physiol. 1992 Nov;12(6):667–77.
19. Weber K. T. Concept and applications of cardiopulmonary exercise testing. Chest. 1988. Vol. 93. N.4 – P.843–847.
20. Weber K. T. Concept from exercise testing beyond the detection of myocardial ischemia?. Clin. Cardiol. 1997. V. 20. P. 684–696.
21. Witte KKA, Thackray SDR, Nikitin NP, Cleland J.G.F., Clark A L. The effects of (alpha) and (beta) blockade on ventilatory responses to exercise in chronic heart failure. Heart, oct. 2003, p.123–128.

Бондаренко И.З.	д.м.н., в.н.с. отд. Интервизионной кардиологии ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития e-mail: iz_bondarenko@mail.ru
Шацкая О.А.	аспирант отделения кардиологии ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития
Ядрихинская М.Н.	к.м.н., с.н.с. отделения кардиологии ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития
Кухаренко С.С.	к.м.н., в.н.с. отделения кардиологии ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития
Дроздова Е.Н.	врач отделения кардиологии ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития
Шестакова М.В.	д.м.н., профессор, дир. института сахарный диабет ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития