

Показатели газообмена у больных с сахарным диабетом 2 типа по данным спироэргометрии

И.З. Бондаренко

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва
(директор – член-корр. РАМН Г.А. Мельниченко)

Спироэргометрия является методом исследования показателей внешнего дыхания и газообмена в условиях непрерывной ступенчато возрастающей физической нагрузки. Наиболее часто в кардиологической практике его используют для стандартизации критериев диагностики недостаточности кровообращения [45, 46]. Метод основан на одновременном измерении воздушного потока, парциального напряжения кислорода и углекислого газа в выдыхаемом воздухе с помощью газоанализатора, а так же определения ЧСС и регистрации ЭКГ в процессе выполнения обследуемым дозированной физической нагрузки на велоэргометре или тредмиле. В условиях непрерывной спироэргометрии анализируются следующие показатели: скорость потребления кислорода в минуту (V_{O_2} мл/мин), в том числе уровень его потребления на пике нагрузки (V_{O_2} max); скорость выведения углекислого газа (V_{CO_2} мл/мин); соотношение этих показателей – «дыхательный коэффициент» ($RQ=V_{CO_2}/V_{O_2}$), определяющий анаэробный порог (АП), при котором прекращается аэробный путь метаболизма протеинов, жиров и углеводов); минутная вентиляция легких (VE л/мин); артерио-венозная разница по кислороду ($a-v O_2$), отражающая способность тканей организма к экстракции кислорода. Используется также интегральный показатель эффективности кислородтранспортной системы – «метаболический эквивалент» (MET мл/мин/кг), указывающий на кратность увеличения потребности в кислороде при нагрузке по сравнению с уровнем его использования в покое [45, 46].

У здоровых людей по мере увеличения физической нагрузки растут величина сердечного выброса левого желудочка (ЛЖ) и минутный объем крови, обеспечивающие аэробные условия процессов жизнедеятельности [4].

Опубликованы результаты ряда исследований, в которых с помощью данного метода проводились попытки выявить особенности газообмена у пациентов с сахарным диабетом (СД). Так, в исследовании Regensteiner J.G. и соавт. [31] показано, что потребление кислорода у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2) снижено на 20–30% по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием. Ранее Т.М. Роу и соавт. [34] указали на более низкий уровень сердечного выброса в покое и при нагрузке в группе больных диабетом 1 и 2 типа по сравнению с лицами без диабета. Однако в данной работе не было установлено являются ли эти различия следствием наличия у пациентов СД или различий между группами в уровне физической активности.

Схожие результаты получены и в других исследованиях [19, 42], 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 этих факторов на уровень потребления кислорода, однако не учитывалось наличие скрытых форм ИБС. В то же время, в исследовании J.C. Baldi и соавт. [3] не выявлено различий между показателями максимального сердечного выброса у диабетиков и лиц без диабета, сопоставимых по уровню физической активности, индексу массы тела и возрасту. В данной работе выявлено снижение максимальной артерио-венозной разницы по содержанию кислорода на 19% в сравнении с группой контроля. Более того, максимальное потребление кислорода коррелировало с $a-v O_2$, но не зависело от максимального сердечного выброса. Снижение $a-v O_2$ у больных СД 2 было установлено и в более ранних исследованиях [34, 35]. На сегодняшний день точный механизм, ответственный за снижение

V_{CO_2} max у пациентов с диабетом, по сравнению с аналогичными по физической подготовке здоровыми лицами не ясен.

Возможные причины тканевой гипоксии у больных с СД

Физиологически обоснованный при нагрузке рост сердечного выброса ЛЖ и минутного объема крови у здоровых людей, обеспечивающие аэробные механизмы двигательной активности страдают у пациентов с диабетом. Одной из причин может служить характерное для пациентов с СД нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ [28], что ведет к снижению сердечного выброса и, таким образом, к появлению систолической дисфункции ЛЖ. На этом фоне снижается уровень V_{CO_2} max. В условиях тканевой гипоксии V_{CO_2} может служить своеобразным респираторным стимулятором, приводя к патологическому увеличению VE и быстрому достижению «анаэробного порога» [2, 4]. Подобные явления характерны для пациентов с ИБС, у которых уровень максимального потребления кислорода является важным маркером стадии недостаточности кровообращения [45, 46].

V_{O_2} max способно снижаться и вследствие перераспределения кровотока в пользу интенсивно работающих мышц [24, 33, 37]. Можно предположить, что снижение V_{O_2} max у пациентов с СД 2 вызвано нарушением диффузии кислорода из крови в периферические ткани вследствие снижения синтеза оксида азота и уменьшения периферической вазодилатации [25, 39], что, вероятно, приводит к нарушению кровотока в мышцах во время нагрузки [39]. Более того, у пациентов с СД 2 имеет место снижение активности окислительных ферментов [35], увеличение процентного содержания мышечных волокон с быстрой скоростью сокращения («белые мышцы»), проводящих ранний молочнокислый ацидоз и снижение количества мышечных волокон с медленным типом сокращения («красные мышцы»), участвующих в аэробном гликолизе [24, 37]. В то же время, подобные изменения наблюдаются и у лиц без диабета, страдающих ожирением, а так же у пациентов, имеющих ИБС и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [24].

У последних сахарный диабет является независимой причиной тканевой гипоксии. В исследовании Amit S et al. [1] у пациентов с СД, имеющих ХСН уровень потребления кислорода был значительно ниже, чем у лиц без диабета, имеющих ИБС и ХСН. При этом группы не различались по возрасту, полу, индексу массы тела, а также времени достижения «анаэробного порога», величине фракции выброса ЛЖ и уровню BNP (натрийуретического гормона, отражающего степень недостаточности кровообращения).

У большинства пациентов, страдающих сахарным диабетом, имеет место какая-либо степень повреждения автономной иннервации дыхательных путей [5, 8, 9, 11], что также может быть причиной нарушений в кислород-транспортной системе. В исследовании С. Tantucci и соавт. [40] показан неадекватно быстрый по отношению к мощности нагрузки рост минутной вентиляции легких у больных с диабетом с подтвержденной автономной нейропатией в сравнении с пациентами без проявлений автономной нейропатии и контрольной группой здоровых лиц.

У 70% взрослых пациентов с диабетом без клинических проявлений бронхо-пульмонарных заболеваний встречаются морфологические изменения в легких [5, 32, 36]. В исследова-

ниях на мышцах и крысах с диабетом выявлено увеличение толщины альвеолярной стенки (20). Vrasco и соавт. [43] и V. Weypand и соавт. [44] показали, что у больных сахарным диабетом, в отличие от лиц без диабета, эпителиальная и эндотелиальная капиллярные базальные мембраны утолщены и сливаются. В то же время, количество работ по исследованию влияния сахарного диабета на морфологическое состояние легких у человека весьма ограничено, что в первую очередь связано с прижизненной недоступностью данного органа для морфологического исследования, недостаточным качеством материала, получаемого при трансбронхиальной или пункционной толстоигольной биопсии [16].

Факторы, влияющие на показатели газообмена у больных СД

Среди факторов, оказывающих влияние на показатели газообмена у больных СД, несомненную роль играют длительность заболевания и степень компенсации углеводного обмена, уровень физической активности, индекс массы тела, различные виды сахароснижающей терапии [42], а так же наличие у больных микро и макрососудистых осложнений [12, 13].

Снижение максимального уровня потребления кислорода у пациентов с диабетом положительно коррелирует с длительностью течения заболевания [47], декомпенсацией углеводного обмена [12, 13], более высокими значениями индекса массы тела, женским полом, возрастом, повышенными значениями систолического артериального давления в покое, стажем курения и расовой принадлежностью к афро-американцам [13].

Микро и макрососудистые осложнения СД, согласно данным ряда исследований взаимосвязаны со степенью тканевой гипоксии. Так, диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии [21, 22] является предиктором снижения диффузионной способности легочной ткани.

Степень компенсации углеводного обмена и характер сахароснижающей терапии также влияют на показатели кислород-транспортной системы. Чем лучше компенсирован углеводный обмен, тем менее выражены проявления тканевой гипоксии по уровню V_{O_2} [27]. В то же время в работе N. Guveneg и соавт. [16] корреляции между уровнем HbA1c и степенью диффузии окиси углерода через альвеолярно-капиллярные мембраны не выявлены. Длительное поддержание HbA1c на уровне нормальных или близких к нормальным значениям с помощью инсулиновых помп уменьшает

диффузионные нарушения в легких в сравнении с традиционной сахароснижающей терапией и повышенном уровне HbA1c [26, 30]. M. Guazzi и соавт. [14] выявили, что эффективность диффузии окиси углерода значительно увеличивается непосредственно после введения инсулина. Авторы утверждают, что данный эффект не связан с изменениями уровня гликемии и заключается в прямом увеличении диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны легких под действием введенного инсулина.

Guazzi и соавт. [15] провели сравнение трех групп пациентов, имеющих ИБС, СД 2 и сочетание СД 2 и ИБС. При анализе полученных данных было установлено, что инсулин улучшает диффузионную способность альвеолярно-капиллярной мембраны, причем его эффективность выше при сочетании СД и ИБС в сравнении с пациентами без ИБС. M. Boulbou и соавт. [6] полагают, что следствием такого влияния инсулина на альвеолярно-капиллярную мембрану является активация системы оксида азота. Гипергликемия приводит к снижению продукции оксида азота, а инсулин, напротив, способствует повышенной выработке оксида азота в культуре коронарных эндотелиальных клеток человека [10].

В ряде исследований обсуждается вклад коронарного атеросклероза в степень тканевой гипоксии у лиц с СД 2. Чем выше индекс коронарного кальция, измеренный с помощью мультиспиральной компьютерной томографии, тем ниже пиковое потребление кислорода [48]. Бетта-блокаторы, наиболее часто применяемые в кардиологической практике для коррекции ИБС уменьшают проявления индуцированной нагрузкой гипервентиляции, сопровождающейся усилением выделения углекислого газа. (7).

Обращает на себя внимание тот факт, что в приведенных исследованиях чаще всего включались физически активные пациенты с диабетом без клинических проявлений ИБС и бронхолегочной патологии. При этом они демонстрировали показатели газообмена, характерные для различных стадий недостаточности кровообращения. Вероятно, что при СД выраженные микроциркуляторные нарушения, изменения в системе внутриклеточных метаболических процессов, протекающих в миокардиоцитах, приводят к росту кислородной задолженности тканям [9]. Диабетическое сердце «привыкает жить» в условиях устойчивой гипоксии еще до формирования коронарного атеросклероза, что, предположительно, позволяет пациентам с СД без ИБС довольно долго сохранять высокую толерантность к физической нагрузке.

Литература

1. Amit S, Tibb, Pierre V, Ehnera T, Jennifer A. Chen et all. Diabetes lowers aerobic capacity in heart failure. *J.Am. Coll. Cardiol*, Vol 46, N 5, 2005
2. Åstrand PO, Cuddy TE, Saltin B, Stenberg J. Cardiac output during submaximal and maximal work. *J Appl Physiol* 1964;19: 268–274.
3. 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.
4. Barstow TJ, Mole PA. Linear and nonlinear characteristics of oxygen uptake kinetics during heavy exercise. *J. Appl. Physiol.* 1991;71: 2099–2106.
5. Bell D, Collier A, Mathews DM, Cooksey EJ, Mettardy GJR, Clarke BF: Are reduced lung volumes in IDDM due to defect in connective tissue? *Diabetes* 1988;37:829–831
6. Boulbou M, Gourgoulanis K, Molyvdas PA. To the Editor: Insulin Effect on Lung Diffusion. Correspondence. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:398–399
7. Brasard Patrice, Ferland Annie, Gaudre Valerie et all. Elevated peak exercise systolic blood pressure is not associated with reduced exercise capacity in subjects with type 2 diabetes. *Articles in press. J. Appl. Physiol.* May 25, 2006, 1–27
8. Conceicao M. C., Fonseca S. E., Manc, o J. C., Gallo L. Jr., Barreira A.A., Foss M. C. Cholinergic bronchomotor tone and airway caliber in insulin-dependent diabetes mellitus. *Chest* 1992;101: 1038–1043.
9. Cooper BG, Taylor R, Alberti KGMM, Gibson GJ: Lung function in patients with diabetes mellitus. *Respir Med* 1990;84:235–239
10. Ding Y, Vaziri ND, Coulson R, Kamanaa VS, Roh DD. Effects of simulated hyperglycemia, insulin, and glucagon on endothelial nitric oxide synthase expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E11–E17.
11. Douglas N. J., Campbell I. W., Ewing D. J., Clarke B. F., Flenley D. C. Reduced airway vagal tone in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Clin. Sci. Lond.* 1981;61: 581–584.
12. Estacio RO, Regensteiner JG, Wolfel EE, Jeffers B, Dickenson M, Schrier RW. The association between diabetic complications and exercise capacity in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998;21: 291–295.
13. Estacio RO, Wolfel EE, Regensteiner JG, et al. Effect of risk factors on exercise capacity in NIDDM. *Diabetes* 1996; 45:79–85
14. Guazzi M, Oreglia I, Guazzi MD. Insulin Improves Alveolar-Capillary Membrane Gas Conductance in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1802–1806
15. Guazzi M, Brambilla R, De Vita S, Guazzi MD. Diabetes worsens pulmonary diffusion in heart failure, and insulin counteracts this effect. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Oct 1;166(7):978–82.

16. Guvener N, Tutuncu NB, Akcay S, Eyuboglu F, Gokcel A. Alveolar gas exchange in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J.* 2003 Dec;50(6):663-.
17. Heaton R. W., Guy R. J. C., Gray B. J., Watkins P. J., Costello J. F. Diminished bronchial reactivity to cold air in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Br. Med. J.* 1984;289: 149–151.
18. Holloszy JO, Schultz J, Kusnierkiewicz J, Hagberg JM, Ehsani AA. Effects of exercise on glucose tolerance and insulin resistance. *Acta Med Scand Suppl* 1986;711: 55–65.
19. Kjaer M, Hollenbeck CB, Frey-Hewitt B, Galbo H, Haskell W, Reaven GM. Glucoregulation and hormonal responses to maximal exercise in non-insulin-dependent diabetes. *J Appl Physiol* 1990;68: 2067–2074.
20. Kodolova IM, Lysenko LV, Saltykov BB. Changes in the lungs in diabetes mellitus. *Arkh Patol.* 1982;44(7):35-40.
21. Lau AC, Lo MK, Leung GT, Choi FP, Yam LY, Wasserman K. Altered exercise gas exchange as related to microalbuminuria in type 2 diabetic patients. *Chest.* 2004 Apr;125(4):1292-8.
22. Ljubic S, Metelko Z, Car N, Roglić G, Dražić Z. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. *Chest.* 1998 Oct;114(4):1033-5.
23. Marco Guazzi, MD, PhD, Gabriele Tumminello, MD, Marco Matturri, MD et al. Insulin ameliorates exercise ventilatory efficiency and oxygen uptake in patients with heart failure—type 2 diabetes comorbidity. *J. Am. Coll. Cardiol* 2003; 42: 1044-1050
24. Massie B., Conway M., Yonge R. et al. Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: relation to clinical severity and blood flow. *Circulation* 1987, 76: 1009-19
25. Maxwell AJ, Schauble E, Bernstein D, and Cooke JP. Limb blood flow during exercise is dependent on nitric oxide. *Circulation* 1998;98: 369–374.
26. Niranjani V, Mc Brayer DG, Ramirez LC, Raskin P, Hsia CCW: Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1997;103:504–513
27. Paredi P, Biernacki W, Invernizzi G, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled carbon monoxide levels elevated in diabetes and correlated with glucose concentration in blood: a new test for monitoring the disease? *Chest.* 1999 Oct;116(4):1007-11
28. 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.
29. Poortmans JR, Saerens P, Edelman R, et al. Influence of the degree of metabolic control on physical fitness in type 1 diabetic adolescents. *Int J Sports Med* 1986; 7:232–235
30. Ramirez LC, Dal Nogare A, Hsia C, Arauz C, Butt I, Strowig SM, Schnurr-Breen L, Raskin P: Relationship between diabetes control and pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1991;91:371–376
31. 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.
32. Rhind G. B., Gould G. A., Ewing D. J., Clarke B. F., Douglas N. J. Increased bronchial reactivity to histamine in diabetic autonomic neuropathy. *Clin. Sci. Lond.* 1987;73: 401–405.
33. Rowell LE. *Human Circulation Regulation During Physical Stress.* New York: Oxford Univ. Press, 1986.
34. Roy TM, Peterson HR, Snider HL, Cyrus J, Broadstone VL, Fell RD, Rothchild AH, Samols E, Pfeifer MA. Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects. *Am J Med* 1989;87: 382–388.
35. Saltin B, Lindgarde F, Houston M, Horlin R, Nygaard E, Gad P. Physical training and glucose tolerance in middle-aged men with chemical diabetes. *Diabetes* 28 Suppl 1979;1: 30–32.
36. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis.* 1987 Jan;135(1):223-9.
37. Scheuermann-Freestone M, Madsen PL, Manners D et al. Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 diabetes. *Circulation* 2003; 107: 3040-6
38. Seals DR, Hagberg JM, Hurley BF, Ehsani AA, Holloszy JO. Endurance training in older men and women. I. Cardiovascular responses to exercise. *J Appl Physiol* 1984;57: 1024–1029.
39. Simoneau JA, Kelley DE. Altered glycolytic and oxidative capacities of skeletal muscle contribute to insulin resistance in NIDDM. *J Appl Physiol* 1997;83: 166–171.
40. 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.
41. Tantucci C., Scionti L., Bruni B., Dottorini M. L., Peccini F., Batta M. Bronchial reactivity and control of breathing in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Nutr. Metab.* 1988;1: 315–322
42. Vanninen E, Uusitupa M, Siitonen O, Laitinen J, Lämsä E, Pyörälä K. Effect of diet therapy on maximum aerobic power in obese, hyperglycaemic men with recently diagnosed type 2 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest.* 1991 May;51(3):289-97.
43. Vracko R, Thorning D, Huang TW. Basal lamina of alveolar epithelium and capillaries: quantitative changes with aging and in diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis.* 1979 Nov;120(5):973-83.
44. Weyand B, Jonckheere A, Frans A, Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. *Respiration.* 1999;66(1):14-9
45. Weber K.T. Concept and applications of cardiopulmonary exercise testing // *Chest* 1988.- Vol.93.-N4.- P.843-847
46. Weber K.T. What can we learn from exercise testing beyond the detection of myocardial ischemia ? // *Clin. Cardiol.*-1997.-Vol. 20. – P.684-696.
47. Xie GY, Berk MR, Smith MD, et al. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:132–139
48. Zaquodska H, Szmit S, Jaron V. et al. Calcium score, heart rate, gas exchange response to exercise as predictors of CAD in patients with type 2 diabetes mellitus. 76th EAS Congress, June 2007, Abstracts, p. 140