CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-78-86
УДК 616.379-008.64-06:612.1/.2.014.422.087

Взаимосвязь функциональных показателей кардиореспираторной системы и биоимпедансного анализа у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

О.И. Венгржиновская, И.З. Бондаренко, О.А. Шацкая, Р.С. Кошарная, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации,
117036, Российская Федерация, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Аннотация

Сахарный диабет 1-го типа (СД 1) инициирует нарушения в кислород-транспортной системе пациента. Максимальное потребление кислорода (VO_2 макс.) во время эргоспирометрии зависит от функциональных возможностей организма и композиционного состава тела и может рассматриваться как предиктор патологических изменений в сердечно-сосудистой системе (ССС).

Цель исследования: изучить взаимосвязь композиционного состава тела и функциональных показателей кардиореспираторной системы у молодых пациентов с СД 1.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 30 пациентов с СД 1 (средний возраст – 25,5 ± 8,1 лет) и 10 пациентов контрольной группы (средний возраст – 27 ± 9 лет), которым была проведена эргоспирометрия по протоколу B. Bruce и биоимпедансометрия на аппарате Inbody 770. В результате исследования выявлено, что анаэробный порог (АП) достигался быстрее (p = 0,032) у пациентов с СД 1, VO_2 макс. и выделение углекислого газа были достоверно более низкими по сравнению с лицами без диабета (p = 0,021; p = 0,034), при этом толерантность к физической нагрузке достоверно не отличалась от контрольной группы. Установлено, что у пациентов с более развитой мышечной массой (вес мышечной ткани в кг по данным биоимпедансометрии) отмечались более высокие показатели VO_2 макс. (л) как в группе контроля (p = 0,017), так и в группе пациентов с СД 1 (p = 0,028).

Выводы. У молодых пациентов с СД 1, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), кардиореспираторная система существенно менее эффективная, чем у лиц без диабета. Быстрое достижение АП при сохраненной работоспособности является неблагоприятным прогностическим признаком. Индекс массы тела (ИМТ) и мышечная масса тела не оказывают достоверного влияния на показатели работоспособности у молодых пациентов с СД 1. Показатели эргоспирометрии могут быть использованы как скрининг для выделения группы молодых пациентов с СД 1 с высоким риском развития неблагоприятных ССЗ, в том числе хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Ключевые слова:	сахарный диабет 1-го типа, эргоспирометрия, кислород-транспортная система, кардиореспираторная система, импедансометрия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	данное исследование выполнено в рамках государственного задания «Клинико-патогенетические механизмы и факторы, определяющие развитие кардиомиопатий при сахарном диабете и других эндокринопатиях».
Для цитирования:	Венгржиновская О.И., Бондаренко И.З., Шацкая О.А., Кошарная Р.С., Шестакова М.В. Взаимосвязь функциональных показателей кардиореспираторной системы и биоимпедансного анализа у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021;36(3):78–86. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-78-86.

Венгржиновская Оксана Игоревна, e-mail: vengrzhinovskay@gmail.com.

Relationships between parameters of cardiorespiratory function and bioimpedance analysis in young patients with type 1 diabetes mellitus

Oksana I. Vengrzhinovskaya, Irina Z. Bondarenko, Olga A. Shatskaya, Raisa S. Kosharnaya, Marina V. Shestakova

National Medical Research Center for Endocrinology,
11, D. Ulyanova str., Moscow, 117036, Russian Federation

Abstract

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) triggers disruption of oxygen transport system in patients. The maximum oxygen consumption (VO_2 max) during spiroergometry depends on the functional capabilities and composition of the body. Moreover, VO_2 max may be considered a predictor of pathological changes in cardiovascular system.

Aim. The purpose of the study was to investigate the compositional body characteristics and functional cardiorespiratory parameters in T1DM patients.

Material and Methods. The study comprised 30 patients with T1DM (average age of 25.5 ± 8.1 years) and 10 patients of control group (average age of 27 ± 9 years). Patients received spiroergometry examination according to B. Bruce protocol and bioimpedansometry using the Inbody 770 apparatus. The study showed that T1DM patients reached anaerobic threshold faster (p = 0.032) and had significantly lower VO_2 max and carbon dioxide emission compared to patients without diabetes (p = 0.021; p = 0.034) whereas exercise tolerance did not significantly differ compared with the corresponding value in control group. Patients with higher muscle mass i.e. muscle tissue weight (kg) according to bioimpedance measurements had higher values of VO_2 max (L) in control group (p = 0.017) and in group of T1DM patients (p = 0.028).

Conclusions: Young T1DM patients without cardiovascular diseases had significantly less effective cardiorespiratory system compared with that in people without diabetes even in those with high exercise tolerance. Rapid achievement of anaerobic threshold with preserved performance efficiency was a sign of unfavorable prognosis. Body mass index and lean body mass did not significantly affect the performance parameters in young T1DM patients. Screening of spiroergometry parameters may be used for identification of young T1DM patients at high risk of unfavorable cardiovascular diseases including chronic heart failure.

Keywords:	type 1 diabetes mellitus, spiroergometry, oxygen transport system, cardio-respiratory system, impedance measurement.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	This study was carried out within the framework of the state task “Clinical and pathogenetic mechanisms and factors determining the development of cardiomyopathies in diabetes mellitus and other endocrinopathies.”
For citation:	Vengrzhinovskaya O.I., Bondarenko I.Z., Shatskaya O.A., Kosharnaya R.S., Shestakova M.V. Relationships between parameters of cardiorespiratory function and bioimpedance analysis in young patients with type 1 diabetes mellitus. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021;36(3):78–86. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-78-86.

Введение

Сахарный диабет (СД) является важной медико-социальной проблемой и одним из приоритетных направлений здравоохранения всего мира. В соответствии с данными Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), на 2019 г. количество пациентов с СД по всему миру составляло около 463 млн, из них 352 млн пациентов находились в трудоспособном возрасте – от 20 до 64 лет, в том числе с СД 1 – 6% (27,7 млн пациентов). Осложнения, возникающие при СД, вызывают раннюю инвалидизацию населения и увеличивают риск преждевременной смерти. Российская Федерация входит в топ 10 стран по заболеваемости СД среди взрослого населения (от 20 до 64 лет) [1]. Высокая распространенность СД и его осложнений обусловливает огромные экономические затраты и социальный ущерб. Кроме того, у пациентов с диабетом значимо более высокий риск возникновения коронарных событий, а также заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) неишемического генеза [2].

СД 1 – это аутоиммунное хроническое заболевание, сопровождающееся деструкцией β-клеток островков Лангерганса. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СД 1 достигает 39%, это более чем 1/3 от всех причин смертности в данной популяции [3].

У молодых пациентов с СД 1 чаще развиваются бессимптомные заболевания миокарда и артерий, не ассоциированные с атеросклерозом. Ранняя диагностика структурных нарушений сердца при СД 1 крайне важна. По данным когортного исследования, включающего 163 тыс. человек (из них 27 тыс. с СД 1), ожидаемая продолжительность жизни была ниже у пациентов с СД 1. В случае манифестации заболевания до 10-летнего возраста ожидаемая продолжительность жизни была меньше на 16 лет, а в случае манифестации после 20 лет – меньше на 10 лет [4]. Принимая во внимание существенное количество «потерянных лет потенциальной жизни», необходима более активная стратегия первичной профилактики в отношении этих пациентов.

Эргоспирометрия – метод измерения воздушного потока, углекислого газа и парциального напряжения кислорода в выдыхаемом воздухе посредством газоанализатора, а также регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) и определения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в процессе выполнения пациентом дозированной физической нагрузки на тредмиле или велоэргометре. При эргоспирометрии анализируются следующие показатели: минутная вентиляция легких (VE л/мин) объем воздуха, который пациент выдыхает ежеминутно при нагрузке, потребление кислорода на пике нагрузки (VO_2 макс.), объем потребления кислорода в минуту (VO_2, мл/мин), объем выделения углекислого газа в минуту (VCO_2, л/мин). Соотношение последних двух показателей является «дыхательным коэффициентом» (RQ = VCO_2/VO_2), который определяет анаэробный порог (АП) – переход аэробного окисления на анаэробное, с которого начинается развитие метаболического ацидоза, вызванного увеличением концентрации лактата в крови во время физической нагрузки [5]. Показатель эффективности кислород-транспортной системы – метаболический эквивалент (MET, мл/мин/кг) – выражение метаболических потребностей, который показывает, во сколько раз физическая нагрузка увеличивает базальный уровень потребления кислорода. Один MET эквивалентен потреблению 3,5 мл кислорода на 1 кг в минуту. Функциональная активность кислород-транспортной системы классифицируется как отличная при ≥ 10 MET, хорошая – 7–10 MET, умеренная – 4–7 MET, низкая – < 4 MET [6]. Эргоспирометрия может верифицировать кислородный долг организма в то время, когда ССЗ еще нет.

Показатели газообмена могут быть полезными в оценке продолжительности и качестве жизни пациентов с СД 1. У большинства из них нарушается функция автономной нервной системы, что может быть причиной нарушений в кислород-транспортной системе. Кардиальная автономная нейропатия (КАН), оцениваемая по снижению вариабельности сердечного ритма, встречается у 20% пациентов с СД [7]. Она характеризуется повреждением вегетативных нервных волокон, которые иннервируют сердце и кровеносные сосуды. Нарушение вегетативной нервной системы приводит к нарушениям в контроле ЧСС и изменениям геометрии сердечной мышцы, ведущим к снижению толерантности к физическим нагрузкам, снижению периферического кровотока к скелетным мышцам, снижению сердечного выброса, что прогнозирует повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий [8].

Другие механизмы, индуцирующие нарушения в кислород-транспортной системе при СД 1, менее изучены. Уменьшение VO_2 макс. вызывает снижение перфузии и экстракции кислорода в активно работающих мышцах (из-за уменьшения чувствительности к вазодилатирующему действию инсулина и снижения диссоциации оксигемоглобина в работающей мышце), митохондриальную дисфункцию (увеличение продукции активных форм O_2 и окислительного стресса). В условиях тканевой гипоксии VCO_2 является своеобразным респираторным триггером, приводя к патологическому увеличению минутной вентиляции легких (VE) и быстрому достижению АП [9]. Раннее достижение АП является прогностически неблагоприятным признаком и ассоциировано с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [10], а также повышенным риском послеоперационных осложнений при хирургических вмешательствах на сердце. Состояние углеводного обмена при СД 1, в свою очередь, может влиять на показатели кислород-транспортной системы: в одном из исследований при неудовлетворительной компенсации углеводного обмена наблюдалось более выраженное снижение показателей газообмена в сравнении с пациентами с удовлетворительным уровнем гликемии [11].

Композиционный состав тела, возможно, влияющий на показатели работоспособности, оценивается с помощью биоимпедансометрии. Это контактный метод измерения электрической проводимости тканей для проведения определения биологических параметров организма. На этой основе рассчитываются: индекс массы тела (ИМТ), индивидуальное значение идеального веса, уровень основного метаболизма, количество жировой ткани, общее количество жидкости в организме; определяются: ИМТ, индивидуальный показатель идеального веса, уровень основного метаболизма, количество жидкости в организме, ее распределение, количество жировой и мышечной ткани в отношении к общему весу и их распределение по сегментам тела [12]. В настоящее время биоимпедансометрия используется в эндокринологии, кардиологии, реабилитации, фармакологии и многих других специальностях. Этот метод помогает оценить эффективность терапии (например, при отечном синдроме, ожирении или у пациентов на диализе), определить дальнейшую тактику лечения (мониторинг и планирование инфузионной терапии) и при прогнозировании распределения фармакологических препаратов в организме.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с 2020 по 2021 гг. Было набрано 2 группы пациентов, из них пациенты с СД 1 составили 30 человек. Критерии включения: возраст более 18 и менее 40 лет на момент включения в исследование, наличие СД 1, стаж диабета от 1 года и более, ИМТ от 18,5 до 29,9 кг/м^2. Критерии исключения: хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 или уровень креатинина выше 150 ммоль/л, наличие синдрома диабетической стопы, диабетическая ретинопатия препролиферативной и пролиферативной стадий, артериальная гипертензия 2-, 3-, 4-й степени, нарушения ритма сердца, ХСН любого функционального класса, ишемическая болезнь сердца (ИБС), клапанные пороки, ожирение II или III степени, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе. Контрольную группу составили 10 человек без нарушения углеводного обмена

в возрасте от 18 до 40 лет, ИМТ – от 18,5 до 29,9 кг/м^2, критерии исключения совпадали с группой исследования.

Анализ полученных данных производился с помощью пакетов программ IBM SPSS STATISTICS, версия 23, Microsoft Excel 2016. Количественные данные представлены в виде медианы (*Me*), интерквартильного промежутка [Q_1; Q_3]. Возраст пациентов описан средними значениями и стандартными отклонениями (*n* – объем подгруппы, *r* – коэффициент корреляции Спирмена, *p* – достигнутый уровень статистической значимости). Выявление статистически значимых различий частот в подгруппах оценивалось с помощью $\chi 2$-критерия Пирсона. Проверка статистической значимости межгрупповых различий количественных показателей проводилась по критерию Манна – Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 5%.

План обследования групп пациентов с диабетом и контрольной группы наблюдения включал консультацию кардиолога, клинический и биохимический анализы крови, определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ), электрокардиографию (ЭКГ), биоимпедансометрию (Inbody 770) и проведение эргоспирометрии (Shiller CS-200 Ganshorn LF8).

Цель исследования: оценить взаимосвязь композиционного состава тела и функциональных показателей кардиореспираторной системы у молодых пациентов с СД 1.

Результаты и обсуждение

В исследование включены 30 пациентов с СД 1 (средний возраст 25,5 ± 8,1 лет) и 10 лиц без диабета – контрольная группа (средний возраст – 27 ± 9 лет). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, ЧСС, показателям общего клинического и биохимического анализов крови, показателям биоимпедансометрии, ЭхоКГ, эргоспирометрии и данным суточного мониторирования ЭКГ. Пациенты с диабетом не различались между собой по уровню физической активности, стажу заболевания, типу сахароснижающей терапии, выраженности микро- и макрососудистых осложнений СД, т. е. факторов, способных повлиять на показатели газообмена.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Показатели эргоспирометрии и гемодинамики в контрольной группе и у пациентов с СД 1 представлены в таблице 2.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов, *Me* [Q_1; Q_3]

Table 1. Characteristics of study patient groups, *Me* [Q_1; Q_3]

Параметры Parameters	Группа пациентов с СД 1 (*n* = 30) Group of T1DM patients (*n* = 30)	Контрольная группа (*n* = 10) Control group (*n* = 10)	*p*
Возраст, лет Age, years	25,5 [23,4; 32,2]	27 [24,1; 34,3]	0,071
Мужчины/женщины Men/women	11/19	4/6	0,67
ИМТ, кг/м^2 BMI, kg/m^2	22,7 [18,6; 29,1]	21,1 [18,8; 24,4]	0,014
HbA1c, %	7,7 [5,9; 14,6]	–	–
Средняя ЧСС, уд./мин Average HR, bpm	83,4 [60; 105]	77 [61; 89]	0,04
% жировой ткани % adipose tissue	23,6 [11,5; 44,1]	21 [13,9; 30,4]	0,044
Мышечная масса, кг Muscle mass, kg	24,7 [21,1; 31,5]	25,65 [18; 38,2]	0,039
Мышечная масса, % Muscle mass, %	39,35 [24,3; 49]	42,85 [33,2; 51]	0,097
Содержание воды в организме, л Body water content, L	37,7 [27,9; 52,7]	35,6 [23,9; 50,5]	0,012
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	130,5 [114; 171]	134 [115; 150]	0,027
Лейкоциты, 10^9 кл/л Leukocytes, 10^9 cell/L	7,1 [3,9; 12,2]	6,4 [3,4; 11,4]	0,048
СОЭ, мм/ч ESR, mm/hour	6 [2; 19]	5,7 [2; 18]	0,001
Холестерин общий, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	4,9 [3,87; 8,1]	4,6 [4,1; 6,03]	0,069
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/L	2,89 [1,4; 5,62]	2,64 [1,7; 3,8]	0,023
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/L	1,58 [1,12; 2,47]	1,72 [1,2; 2,19]	0,01
АЛТ, Ед/л ALT, U/L	15,5 [10; 55]	14,5 [11; 23]	0,38
АСТ, Ед/л AST, U/L	17 [11; 37]	16,5 [9; 25]	0,031
Креатинин Creatinine	75,2 [57,6; 90]	67,7 [53,7; 92,2]	0,026
ТТГ, мМЕ/л TSH, mIU/L	1,43 [0,75; 4,5]	1,3[0,56; 2,01]	0,2

Окончание табл. 1
End of table 1

Параметры Parameters	Группа пациентов с СД 1 (*n* = 30) Group of T1DM patients (*n* = 30)	Контрольная группа (*n* = 10) Control group (*n* = 10)	*p*
ИММ ЛЖ, г/м^2 LVMMI, g/m^2	73 [40; 96]	64,5[51; 82]	0,48
ФВ, % EF, %	60,5 [54; 74]	59,5 [56; 67]	0,025
МЖП, см IVS, cm	0,8 [0,6; 1]	0,8 [0,7; 0,9]	0,001
Индекс объема левого предсердия, мл/м^2 Left atrial volume index, mL/m^2	25 [16,5; 34]	26,7 [17,2; 28,8]	0,032
Индекс объема правого предсердия, мл/м^2 Right atrial volume index, mL/m^2	18,8 [12,5; 25]	17,5 [13,3; 28]	0,027
УО, мл SV, mL	43,5 [28; 63]	42 [32; 61]	0,018
ЧСС макс., уд./мин HR max, bpm	147,5 [124; 189]	152 [115; 178]	0,046
Средняя ЧСС днем, уд./мин Average HR during the day, bpm	72 [58; 92]	77 [61; 89]	0,033
Средняя ЧСС ночью, уд./мин Average HR at night, bpm	45 [38; 72]	43,5 [36; 60]	0,012

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТТГ – тиреотропный гормон, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ – фракция выброса, МЖП – межжелудочковая перегородка, УО – ударный объем.

Note: ESR – erythrocyte sedimentation rate, LDL – low density lipoprotein, HDL – high density lipoprotein, TSH – thyroid stimulating hormone, LV MMI – left ventricular myocardial mass index, EF – ejection fraction, IVS – interventricular septum, SV – stroke volume.

Таблица 2. Сравнение показателей газообмена и гемодинамики в группе пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и в контрольной группе, *Me* [Q_1; Q_3]

Table 2. Comparison of indicators of gas exchange and hemodynamics in the group of patients with type 1 diabetes and the control group, *Me* [Q_1; Q_3]

Параметры Parameters	Группа пациентов с СД 1 (*n* = 30) Group of patients with T1DM (*n* = 30)	Контрольная группа (*n* = 10) Control group (*n* = 10)	*p*
Время возникновения АП, мин Anaerobic threshold, min	2,8 [2,5; 6,1]	4,8 [4,5; 7,3]	0,032
МЕТ, усл. ед.	7,9 [4,4; 14,1]	10,1 [8,8; 13,9]	< 0,001
ЧСС макс. Max HR	165 [147; 191]	156,6 [138; 186]	0,078
САД макс. Max SBP	158 [134; 188]	145,1 [130; 173]	0,989
VO_2 макс., л VO_2 max, L	1,9 [1,1; 3,4]	2,1 [1,45; 3,5]	0,021
VCO_2 макс., л VCO_2 max, L	45,1 [34,7; 56,]	41,1 [31,3; 57]	0,034
VE, л/мин VE, L/min	51,3 [41,5; 67,3]	69,8 [50; 86,6],	0,211
RQ	39,7 [16; 70]	41,5 [23; 61]	0,639

Примечание: АП – анаэробный порог, МЕТ – метаболический эквивалент, ЧСС – частота сердечных сокращений, VO_2 макс. – потребление кислорода на пике нагрузки, VCO_2 макс. – выделение углекислого газа на пике нагрузки, VE – минутная вентиляция легких, RQ – дыхательный коэффициент.

Note: AT – anaerobic threshold, MET – metabolic equivalent, HR – heart rate, SBP – systolic blood pressure, VO_2 max – oxygen consumption at peak load, VCO_2 max – emission of carbon dioxide at peak load, VE – minute ventilation of the lungs, RQ – respiratory coefficient.

Наиболее важными изменениями в отношении качества жизни и физической работоспособности являются снижение мышечной силы и аэробной выносливости, которая измеряется уровнем VO_2 макс. Люди с высоким уровнем VO_2 макс. имеют меньше шансов умереть от всех причин, включая ССЗ.

В данном исследовании у пациентов с СД 1, в сравнении с лицами без нарушения углеводного обмена, показатели кислород-транспортной системы, а именно VO_2 макс., VCO_2 макс. и МЕТ, были существенно ниже (p = 0,021; p = 0,034 и p < 0,001). Достоверного снижения дыхательного коэффициента выявлено не было в обеих группах, возможно, ввиду малой выборки. Время достижения АП в группе лиц с СД 1 было достоверно ниже, чем у здоровых (p = 0,032), рисунок 1. При этом толерантность к физической нагрузке в обеих группах оставалась высокой и достоверно не различалась (p = 0,82).

По результатам недавно проведенного исследования, где также изучался газообмен у пациентов с СД 1 [9], была предложена теория, что снижение параметров кислород-транспортной системы крови у лиц с диабетом связано с нарушениями окислительного метаболизма в митохондриях (дефекты биогенеза при СД могут уменьшить способность мышц окислять субстраты, тем самым снизив окислительное фосфорилирование и, соответственно, потребление кислорода).

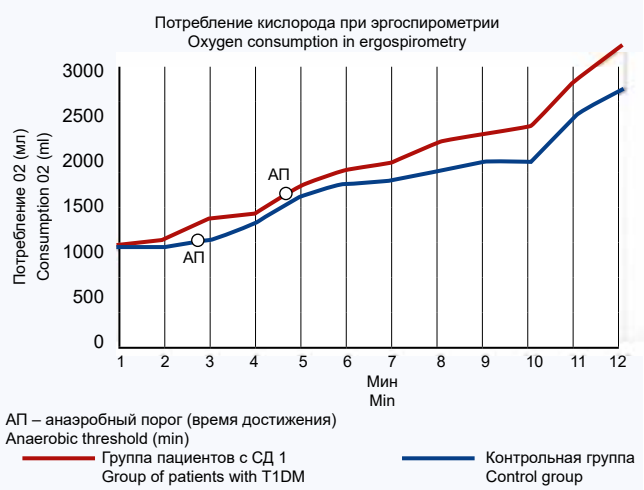

Рис. 1. Потребление кислорода при нагрузке разными группами пациентов
Fig. 1. Oxygen consumption during exercise in different groups of patients

Также существует теория, что потеря мышечной функции и массы при СД 1 может рассматриваться как ускоренная форма саркопении. Предполагается, что дисфункция митохондрий является общим звеном, регулирующим мышечную деградацию как при старении, так и при СД 1. При этом потеря митохондриальной функции при СД 1 аналогична той, которая происходит при старении [13]. Сходства митохондриальной дисфункции между СД 1 и саркопенией включают повышенную продукцию активных форм кислорода митохондриями/повышенный окислительный стресс, снижение митохондриального дыхания и окислительной способности, а также увеличение митохондриальной проницаемости. Эти факторы индуцируют передачу сигналов для гибели клеток, в том числе мышечных. Именно потеря мышечной массы при СД 1 в результате снижения регенераторных способностей, ускорения распада мышц, повышения деградации белка, увеличения количества гликолитических волокон может влиять на показатели кислород-транспортной системы [14].

Одной из причин потери мышечной массы может быть преждевременное клеточное старение при СД. Клеточное старение – явление, связанное с потерей клеткой способности делиться. Такие клетки называются сенесцентными, а репликативное старение – сенесценцией. Существует множество причин сенесценции: повреждение ДНК, оксидативный стресс, снижение экспрессии теломеразы, дисфункция митохондрий, прием цитотоксических препаратов. Но несмотря на отсутствие репликативной способности у сенесцентных клеток, они могут секретировать определенные факторы, влияющие на окружающие их нормально функционирующие клетки, эти факторы получили название SASP (senescence-associated secretory phenotype) [15]. SASP активируют клетки иммунной системы, вызывают хроническое воспаление, запускают другие катаболические процессы. Компонентами SASP являются факторы роста (эпидермальный фактор роста, связывающий инсулиноподобный фактор роста-3), цитокины (интерлейкин-6, интерлейкин-1β), хемокины (интерлейкин-8, моноцитарный хемотаттрактантный протеин-2), матриксные металлопротеазы, а также составляющие внеклеточного матрикса – фибронектин, коллаген и ламинин. Сенесцентные клетки секретируют различные компоненты SASP в межклеточную ткань, вызывают пассивную сенесценцию (bystander senescence) – это активация сенесценции нормальных клеток из-за влияния на них факторов SASP. По данным литературы, СД 1 вызывает укорочение теломер у данных пациентов, что способствует сенесценции [16]. Возможно, именно преждевременная сенесценция является недостающим звеном, которое связывает СД 1 и раннее развитие ССЗ, так как именно SASP являются триггерами хронического воспаления, оксидативного стресса, снижения уровня NO, вызывающих эндотелиальную дисфункцию [17].

По данным ранее проведенных исследований, у пациентов с СД 1 имеются структурные и метаболические нарушения в мышцах как на тканевом, так и на клеточном уровнях, выявленные во всех возрастных группах. Кроме того, гликемия и продолжительность диабета не являются основными определяющими факторами данных изменений. По данным нашего исследования, в группе пациентов с СД 1 выявлена достоверная взаимосвязь между параметрами: VO_2 макс. и HbA1c (r = 0,914; p = 0,049), METS и HbA1c (r = –0,526; p = 0,021), METS и мышечной массой тела (%) (r = –0,149; p = 0,007), VO_2 макс. и мышечной массой тела (%) (r = 0,878; p = 0,026), METS к содержанию жира в теле (%) (r = 0,347; p = 0,049).

Снижение мышечной силы и массы при СД 1 происходит быстрее, чем у лиц с нормальным углеводным обменом и может рассматриваться как ускоренная форма старения, что также может влиять на VO_2 макс. [15].

В контрольной группе выявлена достоверная взаимосвязь (p < 0,05) между параметрами: VO_2 макс. и ИМТ (r = 0,692; p = 0,027), METS и ИМТ (r = –0,638; p = 0,021), METS и содержанием жира в теле (%) (p = –0,008), мышечной массой (%) и RQ (r = 0,320; p = 0,007).

Физическая работоспособность напрямую связана с возможностью ССС обеспечивать ткани кислородом и способностью дыхательной системы выводить углекислый газ.

К параметрам, влияющим на увеличение потребления кислорода при физической нагрузке, относятся: сердечный выброс (СВ), дыхательный объем (ДО) и минутная вентиляция легких (VE). При увеличении потребления O_2 работающими мышцами VE может возрастать в несколько раз. При этом кровь перераспределяется к скелетным мышцам, что улучшает их функциональную способность, а также усиливает приток крови к легким. Слабое нарастание VE и VO_2 макс. во время физической нагрузки может быть маркером доклинического проявления ХСН, что важно для молодых пациентов с СД 1.

В исследовании, проведенном в 2019 г., сравнивались показатели газообмена у пациентов с СД и пациентов с ХСН. Было выявлено, что при наличии СД кислородный долг выше, чем при ХСН, при этом и уровень достигнутой максимальной ЧСС оставался выше, чем у пациентов с ХСН. Дыхательный коэффициент также был выше у пациентов с СД (табл. 3, 4) [18], что может свидетельствовать в пользу того, что у пациентов с СД более выражены изменения в кислород-транспортной системе крови, и они могут быть пусковым механизмом для развития ХСН в этой популяции задолго до первых клинических проявлений. Из-за небольшого количества пациентов данные выборки были несопоставимы, поэтому необходимо проведение клинических исследований с большим количеством пациентов с СД 1.

Таблица 3. Сравнение параметров газообмена при сахарном диабете

Table 3. Comparison of gas exchange parameters in patients with diabetes mellitus

Параметры Parameters	Сахарный диабет Diabetes mellitus
VO_2 макс. VO_2 max	Снижена Declined
ЧСС макс. Max HR	Норма Normal
VO_2 при АП VO_2 at AT	Снижена Declined
RER (VCO_2/VO_2)	Повышена Increased
VE/VO_2 макс. VE/VO_2 max	Повышена Increased

Таблица 4. Сравнение параметров газообмена при хронической сердечной недостаточности

Table 4. Comparison of gas exchange parameters in CHF

Параметры Parameters	Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure
VO_2 макс. VO_2 max	Снижена Declined
ЧСС макс. HR max	Снижена Declined
VO_2 при АП VO_2 at AT	Снижена Declined
RER (VCO_2/VO_2)	Норма Normal
VE/ VO_2 макс. VE/VO_2 max	Норма или повышена Normal or increased

Примечание: VO_2 макс. – потребление кислорода на пике нагрузки, VO_2 при АП – кол-во потребления O_2 при наступлении анаэробного порога, VE/VO_2 макс. – вентиляторный эквивалент по кислороду, RER – соотношение газообмена кислорода к углекислому газу.

Note: VO_2 max – oxygen consumption at peak load, VO_2 at AT – O_2 consumption value at anaerobic threshold onset, VE/VO_2 max – ventilatory oxygen equivalents, RER – respiratory exchange ratio (ratio of oxygen to carbon dioxide gas exchange).

В исследовании SHIP в 2017 г. при сравнении результатов кардиопульмонального тестирования взрослых пациентов (возраст – 50 [41; 62] лет) с СД 1 (n = 73) и здоровых пациентов (n = 292) выявлено достоверное снижение VO_2 макс. (p = 0,003), жизненной емкости легких (p = 0,02) и объема форсированного выдоха (p = 0,024). Исследователи предположили, что снижение данных показателей может быть связано с одним из осложнений СД – легочной микроангиопатией и неферментативным гликозилированием коллагена.

Другое пилотное исследование с пациентами с СД 1 продемонстрировало значительное снижение VO_2 макс. у пациентов с СД 1 (2 200 ± 132 мл/мин) в сравнении с VO_2 макс. здоровой группы (2 659 ± 120 мл/мин; p = 0,035), дыхательный коэффициент RER был достоверно выше у здоровых на пике нагрузки и в первую минуту восстановления (p = 0,022; p = 0,024) [19].

В последнем исследовании 2020 г., в которое вошли 303 пациента с СД 1 и 308 здоровых лиц, было показано, что при СД 1 (средний возраст пациентов – 32 [26; 41] года) снижены показатели пикового потребления кислорода и ЧСС на высоте нагрузки в сравнении с лицами без диабета. Более того, выявлена обратная корреляция между более высоким уровнем VO_2 и низким уровнем С-пептида, клиническая значимость этого результата пока не ясна. Авторами также установлена достоверная связь между ИМТ и VO_2 макс. у пациентов с СД 1, уровнем HbA1c и VO_2 макс., стажем СД 1 и ЧСС макс. [20]. Более высокое потребление кислорода, индуцированное нагрузочным тестом, было связано с более низкой общей суточной дозой инсулина.

Клиническая значимость эргоспирометрии не ограничивается участием в диагностике ССЗ. Субмаксимальные пороговые значения, полученные в результате эргоспирометрии, служат инструментом для точного определения интенсивности нагрузок как у здоровых людей, так и у людей с СД 1. В Рекомендациях Американской Диабетологической Ассоциации (American Diabetes Association – ADA, 2020) серьезное значение придают объему физической активности как важному компоненту в комплексном лечении СД 1.

Выводы

У молодых пациентов с СД 1 кардиореспираторная система существенно менее эффективная, чем у лиц без диабета даже при высокой толерантности к физической нагрузке.

Быстрое достижение АП при сохраненной работоспособности является неблагоприятным прогностическим признаком.

Выявлена достоверная корреляция между мышечной массой тела (в %) и показателями работоспособности у молодых пациентов с СД 1.

Показатели эргоспирометрии могут быть использованы как скрининг для выделения группы молодых пациентов с СД 1 с высоким риском развития неблагоприятных ССЗ, в том числе ХСН.

Литература

1. IDF DIABETES ATLAS; 9th edit., 2019. URL: https://diabetesatlas.org/en/ (available 29.04.2021).
2. Laukkanen J.A., Kurl S., Lakka T.A., Tuomainen T.P., Rauramaa R., Salonen R. et al. Exercise-induced silent myocardial ischemia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;38(1):72–79. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01311-0.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2017;20(1):13–41. DOI: 10.14341/DM8664.
4. Rawshani A., Sattar N., Franzén S., Rawshani A., Hattersley A.T., Svensson A.-M. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: A nationwide, register-based cohort study. *Lancet.* 2018;392(10146):477–486. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31506-X.
5. Balady G.J., Arena R., Sietsema K., Myers J., Coke L., Fletcher G.F. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122(2):191–225. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181e52e69.
6. Вачев А.Н., Германов А.В., Землянова М.Е., Круглов В.Н., Кузьмин В.П., Ляс М.Н. и др. Национальные клинические рекомендации «Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011;10(6):28.
7. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation.* 2007;115:387–397. DOI: 10.1161/circulationaha.106.634949.
8. Röhling M., Strom A., Bönhof G., Puttgen S., Bódis K., Mussig K. et al. Differential patterns of impaired cardiorespiratory fitness and car-

diac autonomic dysfunction in recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(2):246–252. DOI: 10.2337/dc16-1898.
9. Barstow T.J., Mole´ P.A. Linear and nonlinear characteristics of oxygen uptake kinetics during heavy exercise. *J. Appl. Physiol.* 1991;71(6):2099–2106. DOI: 10.1152/jappl.1991.71.6.2099.
10. Piergiuseppe A., Gaia C., Maurizio B. Cardiopulmonary interaction in heart failure. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007;20(2):130–134. DOI: 10.1016/j.pupt.2006.03.001.
11. Moser O., Eckstein M.L., McCarthy O., Deere R., Bain S.C., Haahr H.L. et al. Poor glycaemic control is associated with reduced exercise performance and oxygen economy during cardio-pulmonary exercise testing in people with type 1 diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2017;9:93. DOI: 10.1186/s13098-017-0294-1.
12. Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И., Гайворонский И.Н., Ничипорук Н.Г. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* 2017;12(4):365–384. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.406.
13. Alway S.E., Mohamed J.S., Myers M.J. Mitochondria initiate and regulate sarcopenia. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2017;45(2):58–69. DOI: 10.1249/JES.0000000000000101.
14. Krause M.P., Riddell M.C., Hawke T.J. Effects of type 1 diabetes mellitus on skeletal muscle: clinical observations and physiological mechanisms. *Pediatr. Diabetes.* 2011;12(4–1):345–364. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00699.x.
15. Coppé J.P., Desprez P.Y., Krtolica A., Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: The dark side of tumor suppression. *Annu. Rev. Pathol.* 2010;5:99–118. DOI: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.
16. Passos J.F., Saretzki G., Ahmed S., Nelson G., Richter T., Peters H. et al. Mitochondrial dysfunction accounts for the stochastic heterogeneity in telomere-dependent senescence. *PLoS Biology.* 2007;5(5):e110. DOI: 10.1371/journal.pbio.0050110.
17. Ma D., Zhu W., Hu S., Yu X., Yang Y. Association between oxidative stress and telomere length in type 1 and type 2 diabetic patients. *J. Endocrinol. Invest.* 2013;36(11):1032–1037. DOI: 10.3275/9036.
18. Gevaert A.B., Shakeri H., Leloup A.J., Van Hove C.E., De Meyer G.R.Y., Vrints C.J. et al. Endothelial senescence contributes to heart failure with preserved ejection fraction in an aging mouse model. *Circ. Heart Fail*. 2017;10(6):e003806. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003806.
19. Turinese I., Marinelli P., Bonini M., Rossetti M., Statuto G., Filardi T. et al. Metabolic and cardiovascular response to exercise in patients with type 1 diabetes. *J. Endocrinol. Invest*. 2017;40(9):999–1005. DOI: 10.1007/s40618-017-0670-6.
20. Eckstein M.L., Farinha J.B., McCarthy O., West D.J., Yardley J.E., Bally L. et al. Differences in physiological responses to cardiopulmonary exercise testing in adults with and without type 1 diabetes: A pooled analysis. *Diabetes Care.* 2021;44(1):240–247. DOI: 10.2337/dc20-1496.

References

1. IDF DIABETES ATLAS; 9th edit., 2019. URL: https://diabetesatlas.org/en/ (available 29.04.2021).
2. Laukkanen J.A., Kurl S., Lakka T.A., Tuomainen T.P., Rauramaa R., Salonen R. et al. Exercise-induced silent myocardial ischemia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;38(1):72–79. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01311-0.
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: Clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):13–41 (In Russ.). DOI: 10.14341/DM8664.
4. Rawshani A., Sattar N., Franzén S., Rawshani A., Hattersley A.T., Svensson A.-M. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: A nationwide, register-based cohort study. *Lancet.* 2018;392(10146):477–486. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31506-X.
5. Balady G.J., Arena R., Sietsema K., Myers J., Coke L., Fletcher G.F. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122(2):191–225. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181e52e69.
6. Vachev A.N., Germanov A.V., Zemlyanova M.E., Kruglov V.N., Kuzmin V.P., Lyas M.N. et al. National clinical guidelines "Prediction and prevention of cardiac complications of noncardiac surgical interventions". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6):28 (In Russ.).
7. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation.* 2007;115:387–397. DOI: 10.1161/circulationaha.106.634949.
8. Röhling M., Strom A., Bönhof G., Puttgen S., Bódis K., Mussig K. et al. Differential patterns of impaired cardiorespiratory fitness and cardiac autonomic dysfunction in recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(2):246–252. DOI: 10.2337/dc16-1898.
9. Barstow T.J., Mole´ P.A. Linear and nonlinear characteristics of oxygen uptake kinetics during heavy exercise. *J. Appl. Physiol.* 1991;71(6):2099–2106. DOI: 10.1152/jappl.1991.71.6.2099.
10. Piergiuseppe A., Gaia C., Maurizio B. Cardiopulmonary interaction in heart failure. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007;20(2):130–134. DOI: 10.1016/j.pupt.2006.03.001.
11. Moser O., Eckstein M.L., McCarthy O., Deere R., Bain S.C., Haahr H.L. et al. Poor glycaemic control is associated with reduced exercise performance and oxygen economy during cardio-pulmonary exercise testing in people with type 1 diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2017;9:93. DOI: 10.1186/s13098-017-0294-1.
12. Gaivoronsky I.V., Nichiporuk G.I., Gaivoronsky I.N., Nichiporuk N.G. Bioimpedansometry as a method of the component bodystucture assessment (review). *Bulletin of Saint Petersburg University. Medicine*. 2017;12(4):365–384 (In Russ.). DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.406.
13. Alway S.E., Mohamed J.S., Myers M.J. Mitochondria initiate and regulate sarcopenia. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2017;45(2):58–69. DOI: 10.1249/JES.0000000000000101.
14. Krause M.P., Riddell M.C., Hawke T.J. Effects of type 1 diabetes mellitus on skeletal muscle: clinical observations and physiological mechanisms. *Pediatr. Diabetes.* 2011;12(4–1):345–364. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00699.x.
15. Coppé J.P., Desprez P.Y., Krtolica A., Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: The dark side of tumor suppression. *Annu. Rev. Pathol.* 2010;5:99–118. DOI: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.
16. Passos J.F., Saretzki G., Ahmed S., Nelson G., Richter T., Peters H. et al. Mitochondrial dysfunction accounts for the stochastic heterogeneity in telomere-dependent senescence. *PLoS Biology.* 2007;5(5):e110. DOI: 10.1371/journal.pbio.0050110.
17. Ma D., Zhu W., Hu S., Yu X., Yang Y. Association between oxidative stress and telomere length in type 1 and type 2 diabetic patients. *J. Endocrinol. Invest.* 2013;36(11):1032–1037. DOI: 10.3275/9036.
18. Gevaert A.B., Shakeri H., Leloup A.J., Van Hove C.E., De Meyer G.R.Y., Vrints C.J. et al. Endothelial senescence contributes to heart failure with preserved ejection fraction in an aging mouse model. *Circ. Heart Fail*. 2017;10(6):e003806. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003806.
19. Turinese I., Marinelli P., Bonini M., Rossetti M., Statuto G., Filardi T. et al. Metabolic and cardiovascular response to exercise in patients with type 1 diabetes. *J. Endocrinol. Invest*. 2017;40(9):999–1005. DOI: 10.1007/s40618-017-0670-6.
20. Eckstein M.L., Farinha J.B., McCarthy O., West D.J., Yardley J.E., Bally L. et al. Differences in physiological responses to cardiopulmonary exercise testing in adults with and without type 1 diabetes: A pooled analysis. *Diabetes Care.* 2021;44(1):240–247. DOI: 10.2337/dc20-1496.

Благодарности

Коллектив авторов выражает искреннюю благодарность коллегам, принявшим активное участие в обсуждении и подготовке материалов статьи, сотрудникам Центра, на базе которого было выполнено данное исследование, – ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, дирекции Центра: д-ру мед. наук, профессору, академику РАН, президенту Центра, члену Президиума РАН, Президенту РАЭ, главному внештатному специалисту эндокринологу Минздрава России Дедову Ивану Ивановичу; д-ру мед. наук, профессору, академику РАН, заместителю директора Центра по научной работе, заведующему кафедрой эндокринологии Мельниченко Галине Афанасьевне; д-ру мед. наук, профессору, члену-корреспонденту РАН, заместителю директора Центра – директору Института клинической эндокринологии, врачу высшей квалификационной категории Трошиной Екатерине Анатольевне.

Информация о вкладе авторов

Венгржиновская О.И. – получение и анализ данных, написание текста статьи, редактирование.

Бондаренко И.З. – редактирование, анализ данных, написание текста статьи, внесение важных правок.

Шацкая О.А. – редактирование, концепция и дизайн исследования, интерпретация данных, написание текста.

Кошарная Р.С. – редактирование данных.

Шестакова М.В. – финальное утверждение рукописи.

Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Information on author contributions

Vengrzhinovskaya O.I. – data acquisition and analysis, writing the manuscript, and editing.

Bondarenko I.Z. – editing, data analysis, writing the manuscript, and revision of essential content of the article.

Shatskaya O.A. – editing, study concept, study design, data interpretation, and writing the manuscript.

Kosharnaya R.S. – data editing.

Shestakova M.V. – final approval of the manuscript for publication.

All authors made significant contributions to study and manuscript preparation and read and approved the final version of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Венгржиновская Оксана Игоревна, врач-ординатор эндокринолог, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3370-8630.
E-mail: vengrzhinovskay@gmail.com.

Бондаренко Ирина Зиятовна, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, врач-кардиолог, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5178-6029.
E-mail: iz_bondarenko@mail.ru.

Шацкая Ольга Александровна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, врач-эндокринолог, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1831-8052.
E-mail: shatskaya@bk.ru.

Кошарная Раиса Станиславовна, врач-кардиолог, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1387-683X.
E-mail: r.kosharnaya@gmail.com.

Шестакова Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, врач-эндокринолог, заведующий кафедрой диабетологии и диетологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3893-9972.
E-mail: shestakova.mv@gmail.com.

Венгржиновская Оксана Игоревна, e-mail: vengrzhinovskay@gmail.com.

Поступила 17.06.2021

Information about the authors

Oksana I. Vengrzhinovskaya, Resident Endocrinologist, National Medical Research Center for Endocrinology. ORCID 0000-0003-3370-8630.
E-mail: vengrzhinovskay@gmail.com.

Irina Z. Bondarenko, Dr. Sci. (Med.), Cardiologist, Chief Research Scientist, Doctor of Medical Sciences, National Medical Research Center for Endocrinology. ORCID 0000-0002-5178-6029.
E-mail: iz_bondarenko@mail.ru.

Olga A. Shatskaya, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Leading Research Scientist, National Medical Research Center for Endocrinology. ORCID 0000-0003-1831-8052.
E-mail: shatskaya@bk.ru.

Raisa S. Kosharnaya, Cardiologist, National Medical Research Center for Endocrinology. ORCID 0000-0003-1387-683X.
E-mail: r.kosharnaya@gmail.com.

Marina V. Shestakova, Dr. Sci. (Med.), Endocrinologist, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of Department, Department of Diabetology and Dietetics, National Medical Research Center for Endocrinology. ORCID 0000-0003-3893-9972.
E-mail: shestakova.mv@gmail.com.

Oksana I. Vengrzhinovskaya, e-mail: vengrzhinovskay@gmail.com.

Received June 17, 2021