

59. *Osicka T. M., Yu Y., Panagiotopoulos S. et al. // Diabetes. — 2000. — Vol. 49, N 1. — P. 87–93.*
60. *Park I. S., Kiyomoto H., Abboud S. L., Abboud H. E. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46, N 3. — P. 473–780.*
61. *Pugliese G., Pricci F., Romeo G. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46, N 11. — P. 1881–1187.*
62. *Qin J., Zhang Z., Liu J. et al. // Kidney Int. — 2003. — Vol. 64, N 2. — P. 565–571.*
63. *Razzaque M. S., Koji T., Taguchi T. et al. // J. Pathol. — 1994. — Vol. 174, N 2. — P. 131–138.*
64. *Riser B. L., Cortes P. // Ren. Fail. — 2001. — Vol. 23, N 3–4. — P. 459–470.*
65. *Sato H., Iwano M., Akai Y. et al. // Am. J. Nephrol. — 1998. — Vol. 18, N 6. — P. 490–494.*
66. *Scivittaro V., Ganz M. B., Weiss M. F. // Am. J. Physiol. — 2000. — Vol. 278, N 4. — P. F676–F683.*
67. *Sharma K., Ziyadeh F. N. // Diabetes. — 1995. — Vol. 44, N 10. — P. 1139–1146.*
68. *Sharma K., Ziyadeh F. N., Alzahabi B. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46, N 5. — P. 854–859.*
69. *Singh R., Alavi N., Singh A. K. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48, N 10. — P. 2066–2073.*
70. *Soma J., Sugawara T., Huang Y. D. et al. // Nephron. — 2002. — Vol. 92, N 3. — P. 693–698.*
71. *Song R. H., Singh A. K., Leehey D. J. // Am. J. Nephrol. — 1999. — Vol. 19, N 3. — P. 441–446.*
72. *Torffvit O., Wieslander J., Forsberg L. et al. // J. Diabet. Complications. — 1990. — Vol. 4, N 4. — P. 166–169.*
73. *Uehara Y., Hirawa N., Numabe A. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. — 1998. — Vol. 3, N 4. — P. 327–336.*
74. *van Det N. F., Verhagen N. A., Tamsma J. T. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46, N 5. — P. 834–840.*
75. *Wakisaka M., Spiro M. J., Spiro R. G. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43, N 1. — P. 95–103.*
76. *Wang S., Denichilo M., Brubaker C., Hirschberg R. // Kidney Int. — 2001. — Vol. 60, N 1. — P. 96–105.*
77. *Weigert C., Brodbeck K., Haring H. U. et al. // Kidney Int. — 2001. — Vol. 60, N 3. — P. 935–943.*
78. *Zhang S.-L., Filep J. G., Hohman T. C. et al. // Kidney Int. — 1998. — Vol. 55. — P. 454–464.*
79. *Zheng F., Fornoni A., Elliot S. J. et al. // Am. J. Physiol. — 2002. — Vol. 282, N 4. — P. F639–F648.*
80. *Ziyadeh F. N., Fumo P., Rodenberger C. H. et al. // J. Diabet. Complications. — 1995. — Vol. 9, N 4. — P. 255–261.*

Поступила 28.04.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2005

УДК 615.825.03:616.379-008.64].015.4

Ж. Е. Белая, О. М. Смирнова, И. И. Дедов

РОЛЬ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК В НОРМЕ И ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Отделение дебюта сахарного диабета (зав. — проф. О. М. Смирнова) ГУ Эндокринологического научного центра РАМН. Москва

В течение многих лет физические упражнения рассматривали как благотворные в лечении сахарного диабета [1–3]. Эта терапия была признана полезной и широко использовалась медиками XIX и начала XX столетия. Вслед за открытием инсулина Джослин и другие исследователи рекомендовали физические нагрузки как один из трех принципов в управлении диабетом [51].

В настоящее время в связи с развитием новых возможностей в лечении сахарного диабета физическая нагрузка не рассматривается как единственная необходимая часть воздействия на каждого пациента с диабетом, как это было в прошлом [51, 52]. В последние 2 десятилетия во многих исследованиях, использующих новые технологии, изучали связь между физической формой и метаболическим контролем диабета. С публикацией новых клинических обзоров в большей мере становится очевидным, что упражнения могут быть терапевтическим инструментом у разных пациентов с диабетом [1–3, 6, 46, 50–52] или риском развития диабета [18, 31, 49, 62], но их действие, как и любой другой терапии, должно быть вполне понятно. С практической точки зрения это означает, что врачи должны понимать и анализировать как риск, так и выигрыш от физической активности для каждого отдельного больного [52]. С другой стороны, общепризнанно, что физические упражнения связаны с улучшением качества жизни и благотворно влияют на кардиоваскулярную систему, следовательно, метаболический контроль не должен быть только одним критерием в оценке благотворного эффекта от тренирующих программ для пациентов с диабетом [3, 51, 52]. Важно рекомендовать пациентам оптимальные тренировки для улучшения гликемиче-

ского контроля и состояния сердечно-сосудистой системы или помочь подобрать адекватную терапию в случае самостоятельного выбора пациентом вида физической нагрузки.

Классификация интенсивности физической нагрузки

По рекомендациям Американской диабетической ассоциации за 2003 г., степень интенсивности физической нагрузки классифицируется следующим образом (табл. 1) [52].

Энергетический метаболизм во время физической активности

Непосредственным источником энергии, необходимым для обеспечения мышечных сокращений, является аденозинтрифосфат (АТФ). Энергия в мышце образуется в результате гидролиза АТФ специфическими участками миозина, обладающими АТФазной активностью и обеспечивающими способность мышцы к сокращению. Для активации обратного захвата ионов кальция саркоплазматическим ретикуломом также требуется АТФ [5, 8]. Содержание АТФ в мышце составляет 5 ммоль/кг сырой массы ткани. Это обеспечивает интенсивную работу в течение 0,5–1,5 с или 3–4 одиночных сокращений максимальной силы [4]. Синтез АТФ может протекать с участием кислорода (аэробно) или без участия кислорода (анаэробно) [4, 5, 7].

Виды анаэробных механизмов. 1. Креатинфосфокиназный — обеспечивает синтез АТФ за счет реакции перефосфорилирования между креатин-

Таблица 1

Классификация интенсивности физической нагрузки, базирующаяся на физической активности продолжительностью до 60 мин

| Интенсивность | Относительная интенсивность | | |
|-----------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------|
| | $VO_{2 \max}$, % | максимальная ЧСС, %* | испытываемое усилие** |
| Очень легкая | < 20 | < 35 | < 10 |
| Легкая | 20–39 | 35–54 | 10–11 |
| Средняя | 40–59 | 55–69 | 12–13 |
| Тяжелая | 60–84 | 70–89 | 14–16 |
| Очень тяжелая | > 85 | > 90 | 17–19 |
| Максимальная*** | 100 | 100 | 20 |

Примечание. $VO_{2 \max}$ — максимальное потребление кислорода — это максимальная способность усвоения кислорода при максимальном усилии. * — максимальная ЧСС = 220 — возраст (предпочтительно и рекомендуется, чтобы ЧСС_{max} была измерена в течение максимального теста, классифицирующего тренировки, если это возможно); ** — уровень величины испытываемого усилия по шкале Борга 6–20 (испытываемый субъективно оценивает величину усилия во время выполнения физической нагрузки в виде цифрового рейтинга, который соответствует испытываемой относительной интенсивности физической нагрузки). При использовании шкалы Борга, представляющий собой шкалу оценки в диапазоне 6–20, интенсивность физической нагрузки будет в пределах 12–13 (довольно значительная), 15–16 (значительная) [7]; *** — максимальный уровень — средний уровень, достигнутый в течение максимальных тренировок у здоровых взрослых.

фосфатом (КФ) и аденозиндифосфатом (АДФ). При этом 1 моль КФ достаточно для образования 1 моль АТФ. Запасы АТФ и КФ могут удовлетворить энергетические потребности мышц лишь в течение 3–15 с спринтерского бега [7].

2. Гликолитический (лактатный) — обеспечивает ресинтез АТФ в процессе ферментативного анаэробного расщепления гликогена мышц или глюкозы крови, заканчивается образованием молочной кислоты. При этом 1 моль глюкозы достаточно для образования 2 моль АТФ, а 1 моль гликогена — для образования 3 моль АТФ. Данный механизм обеспечивает несколько минут физической активности [7].

Аэробный механизм ресинтеза АТФ включает в себя гликолиз, цикл Кребса и цепочку переноса электронов, что в целом называется клеточным дыханием [4, 5, 7]. Энергетическими субстратами аэробного окисления служат глюкоза, жирные кислоты, частично аминокислоты, а также промежуточные метаболиты гликолиза (молочная кислота) и окисления жирных кислот (кетоновые тела). При окислении 1 моль глюкозы образуется 38 моль АТФ, а при окислении 1 моль пальмитиновой кислоты — 129 моль АТФ [7, 8].

Анаэробные механизмы являются основными в энергообеспечении при кратковременных упражнениях высокой интенсивности, а аэробные — при длительной нагрузке умеренной интенсивности [4, 7]. Тренировки анаэробной направленности повышают активность гликолитических ферментов и ферментов АТФ—КФ, не влияя на окислительные ферменты. С другой стороны, тренировки аэробной направленности повышают активность окислительных ферментов и не влияют ни на гликолитические ферменты, ни на ферменты АТФ—КФ.

Это подтверждает принцип специфичности физиологических адаптационных реакций в зависимости от направленности тренировки [7].

Общие принципы метаболической регуляции физической активности

Потребление кислорода всем телом в течение физической активности может увеличиваться в 20 раз, а в работающей мышце даже больше [52]. Необходимую в этих обстоятельствах энергию скелетная мышца расходует со значительно большей скоростью, чем в состоянии покоя. Интенсивно используются собственные глюкоза и триглицериды, свободные жирные кислоты, полученные из жировой ткани, а также триглицериды и глюкоза, освобожденные из печени [4, 5, 7]. Для сохранения нормальной функции центральной нервной системы уровень глюкозы крови должен быть постоянным в течение физической активности [7]. Гипогликемия при физической нагрузке изредка встречается и у индивидов без диабета [7]. Поддержание нормогликемии в течение упражнений большей частью опосредовано гормонами [5, 7]. В общем упражнении характеризуются уменьшением секреции инсулина и увеличением секреции глюкагона, катехоламинов [39], кортизола и гормона роста [7]. Сигналом для гормональных изменений и изменений в нервной системе служит стимуляция афферентных нервов в работающих конечностях [7]. Общая схема гормонального контроля и взаимодействия между головным мозгом, печенью, мышцами и жировой тканью в контроле гомеостаза глюкозы во время физической активности в норме представлена на рис. 1 [51]. При большинстве видов физических упражнений взаимодействие глюкагона и инсулина управляет мобилизацией глюкозы печенью, в то время как взаимодействие между адреналином и инсулином управляет поглощением глюкозы мышцами и выходом свободных жирных кислот из жировой ткани. Увеличение концентрации свобод-



Рис. 1. Гормональный контроль гомеостаза глюкозы во время физической активности в норме.

СЖК плазмы — свободные жирные кислоты плазмы. Модифицировано из [51].

ных жирных кислот также влияет на метаболизм глюкозы, приводя к снижению скорости окисления мышечного гликогена. Соотношение свободные жирные кислоты—глюкоза регулирует общий и мышечный метаболизм глюкозы как при повышенном, так и при сниженном уровне инсулина [51].

Регуляция метаболизма глюкозы во время упражнений средней интенсивности

Упражнения средней интенсивности являются интересным примером эугликемического гомеостаза. Установлено точное соответствие между увеличением продукции и потребления глюкозы [7, 46, 50]. Увеличение уровня глюкагона и снижение концентрации инсулина являются первичным механизмом координации увеличения гликогенолиза и глюконеогенеза в печени с увеличением потребления глюкозы во время упражнений умеренной интенсивности [7, 46, 50, 51]. Подавление секреции инсулина ниже его уровня натощак осуществляется активацией α -адренорецепторов [11, 55] как через симпатическую иннервацию островков, так и через циркулирующие катехоламины. Уменьшение секреции инсулина является важным, так как увеличение продукции глюкозы печенью активируется глюкагоном [7, 64]. Уменьшение уровня инсулина и увеличение концентрации глюкагона приводит к соответствующему увеличению продукции глюкозы [69, 70]. Изменения в концентрации глюкагона и инсулина играют важную физиологическую роль, отвечая практически за все увеличение гликогенолиза и глюконеогенеза в печени в течение упражнений средней интенсивности [46]. Несмотря на то что изменения концентраций инсулина и глюкагона в отдельности очень важны, наиболее важно их взаимодействие [5, 46]. Само по себе увеличение содержания глюкагона, как и независимое уменьшение концентрации инсулина, влияют на увеличение продукции глюкозы печенью, однако соотношение между ними (одновременное увеличение уровня глюкагона и снижение содержания инсулина) оказывает значительно большее влияние на продукцию глюкозы. В частности, когда было допущено снижение уровня инсулина по сравнению с базальной концентрацией увеличение содержания глюкагона примерно в 4 раза превысило увеличение продукции глюкозы. Следовательно, в течение упражнений, как и во время отдыха, снижение уровня инсулина повышает чувствительность печени к действию глюкагона. Кроме того, снижение содержания инсулина не влияет на печеночную продукцию глюкозы, когда уровни биологически активного глюкагона подавляются использованием соматостатина [51].

Таким образом, соотношение глюкагона и инсулина является важным регулятором продукции глюкозы в течение упражнений средней интенсивности [33, 66]. Катехоламины играют роль в увеличении продукции глюкозы, вероятно, через глюконеогенез только в течение пролонгированных тренировок, длящихся более 2 ч [47]. Как показали исследования на животных, концентрация катехоламинов в течение 40 мин упражнений средней интенсивности увеличивается умеренно и предпо-

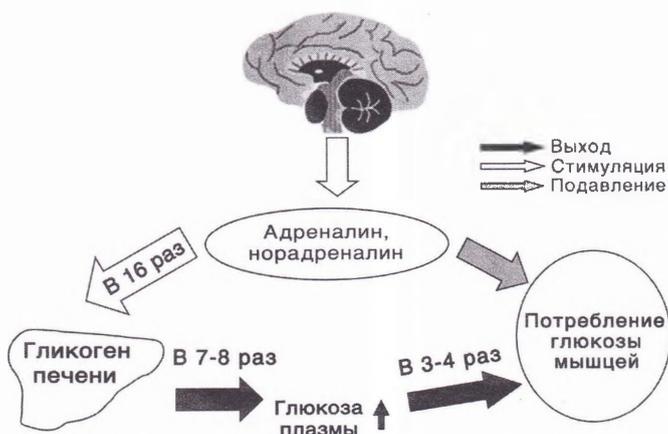


Рис. 2. Схематическое изображение современной концепции регуляции метаболизма глюкозы во время упражнений высокой интенсивности ($> 80\% \text{VO}_{2 \text{max}}$).

Объяснения в тексте. Модифицировано из [46].

жительно оказывает незначительное влияние на возрастание продукции глюкозы [46].

Регуляция метаболизма глюкозы во время упражнений высокой интенсивности

Во время упражнений высокой интенсивности контроль продукции глюкозы смещается от панкреатических гормонов к катехоламинам [46]. Во время упражнений умеренной интенсивности уровень катехоламинов в плазме увеличивается лишь в 2—4 раза [41], тогда как при упражнениях высокой интенсивности происходит заметное (в 14—18 раз) увеличение содержания как адреналина, так и норадреналина [12, 38, 44, 57] до уровней, наблюдающихся при феохромоцитоме. Главной опознаваемой разницей в глюкорегуляции упражнений высокой интенсивности состоит в том, что увеличение продукции глюкозы печенью больше не соответствует, а фактически превосходит увеличение потребления глюкозы [46, 50—52]. Методикой пошаговой меченной инфузии глюкозы показано, что продукция глюкозы может увеличиваться в 7—8 раз [44, 57], а потребление глюкозы увеличивается только в 3 раза и поэтому гипергликемия должна присутствовать при выполнении этого типа упражнений. Это ограничение в потреблении глюкозы происходит из-за значительной катехоламиновой стимуляции гликогенолиза в мышце [46]. На рис. 2 представлено схематическое изображение регуляции метаболизма глюкозы во время упражнений высокой интенсивности. "Прямой" сигнал, возникающий в головном мозге, увеличивает симпатический выход, что в результате приводит к увеличению уровня циркулирующего адреналина и норадреналина в 14—16 раз. Темные стрелки и их ширина показывают увеличение продукции глюкозы и ее потребления; различия между их приращением приводят к гипергликемическому ответу. Широкая заштрихованная стрелка показывает, что в это же время адренергическая стимуляция сокращающейся мышцы способствует гликогенолизу (не показано), что ограничивает увеличение потребления глюкозы из циркуляции.

Несмотря на увеличение концентрации глюкозы плазмы, вызванной разницей продукции и потребления глюкозы, концентрация инсулина плазмы не меняется или возрастает [46, 50]. Высокие концентрации катехоламинов (действующих через доминирующий α -адренергический эффект) могут предотвратить стимуляцию глюкозой секреции инсулина и уменьшить действие инсулина. Следует отметить значительное увеличение уровня инсулина плазмы, которое продолжается до 60 мин во время периода восстановления [46, 57], что опосредовано гипергликемией и подавлением адренергического влияния, начинающегося немедленным и быстрым уменьшением концентрации адреналина и норадреналина. Это отражает быстрое уменьшение ингибирования α -рецепторами ответа β -клеток на гипергликемию. Одновременное увеличение концентрации глюкозы и инсулина создает благоприятную среду для восстановления по крайней мере части мышечного гликогена, который используется значительно быстрее в течение упражнений высокой интенсивности, чем в течение упражнений средней или слабой интенсивности [46].

Такое быстрое восстановление мышечного гликогена важно в условиях часто повторяющихся кратких выполнений упражнений высокой интенсивности.

Поглощение глюкозы мышцами во время физических нагрузок

Тренировки характеризуются увеличением использования глюкозы и, по-видимому, парадоксальным снижением в циркуляции концентрации инсулина. Поэтому тренировки должны стимулировать инсулиннезависимое поглощение глюкозы, усилить действие инсулина или влиять на оба эти процесса [1, 50]. Исследования, проведенные *in vitro*, показали, что сокращение мышц может стимулировать потребление глюкозы при полном отсутствии инсулина и тренировки не изменяют структуру или функцию инсулиновых рецепторов [51].

Известно, что потребление глюкозы мышцами увеличивается, несмотря на снижение уровня инсулина, так как тренировки приводят к перемещению GLUT-4-транспортера из другого пула, чем инсулин [17, 19], и индуцированное упражнениями увеличение потребления глюкозы не зависит от сигнала инсулина [56]. Механизмы поглощения глюкозы схематично представлены на рис. 3 [50]. Инсулин и сокращение мышцы независимо облегчают транспорт глюкозы сквозь мембрану путем использования переносчиков GLUT-4 [45]. Соответствующий эффект имеет кумулятивный характер и улучшает транспорт глюкозы не только во время, но и после упражнений [50].

Регуляция поглощения глюкозы в скелетной мышце в течение тренировки и после двигательной активности в полной мере не изучена [53]. В настоящее время считается, что, когда мышца начинает сокращение, как минимум 2 внутриклеточных механизма приводят к увеличению скорости транспорта глюкозы через перемещение GLUT-4-везикул [53]. Первый механизм зависит от интенсивности и частоты нервной стимуляции и инициируется

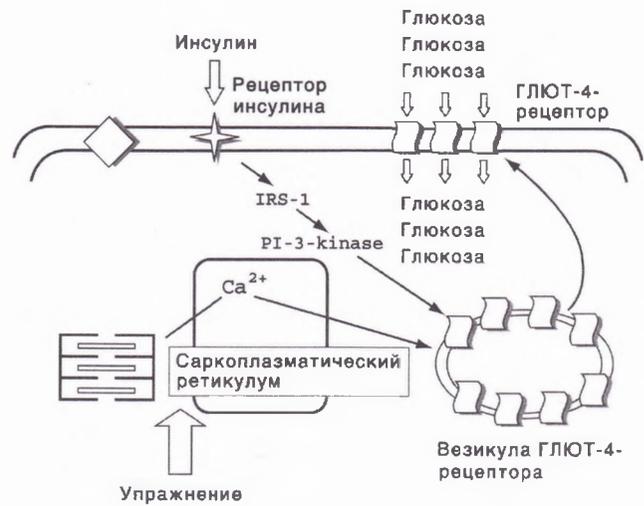


Рис. 3. Поглощение глюкозы скелетной мышцей во время сокращения.

IRS-1 — субстрат рецептора инсулина 1; PI-3-kinase — фосфатидилинозитол-3-киназа; Ca^{2+} — ионизированный кальций. Модифицировано из [50].

увеличением концентрации внутриклеточного кальция [28, 53]. Этот путь, возможно, включает в себя протеинкиназу C и другие неизвестные сигнальные белки [16, 32]. Другой путь, который является механизмом обратной связи, активируется через метаболический стресс, когда мышечной клетке начинает не хватать АТФ, КФ, гликогена и/или кислорода [9, 50]. Этот путь, вероятно, вовлекает 5-АМФ-активную протеинкиназу [25, 34, 50] как контроль энергетического статуса и затем, возможно, NO-синтазу [10, 22]. Этот же механизм, возможно, увеличивает транспорт глюкозы, когда мышца находится в состоянии гипоксии [43]. Также могут существовать дополнительные факторы, такие как аденозин [24, 63], β -эндорфин [21] и брадикинин [37], влияющие на транспорт глюкозы во время мышечных сокращений. Однако эти механизмы недостаточно понятны в настоящее время.

Физические тренировки приводят к активации инсулиннезависимого пути поглощения глюкозы и усиливают действие инсулина как во время, так и после нагрузки [20, 30, 48, 50]. Усиление действия инсулина опосредуется через субстраты рецептора инсулина 1 и 2 (IRS-1 и IRS-2) в скелетной мышце [48] и реализуется через фосфатидилинозитол-3-киназный путь [48, 50, 60]. Наиболее вероятно, что во время тренировок действие инсулина опосредуется через субстрат IRS-1 [50]. Период сразу после упражнений характеризуется улучшением действия инсулина в скелетной мышце и на молекулярном уровне, проявляется увеличением инсулинстимулированной фосфотирозинассоциированной фосфатидилинозитол-3-киназной активности. Однако активность фосфорилирования тирозина на субстрате IRS-1 после мышечного сокращения уменьшается или остается прежней [60]. Следовательно, можно предположить, что во время и после упражнений действие инсулина реализуется через различные субстраты рецептора инсулина [14, 60]. При исследовании на мышцах с дефицитом субстрата IRS-2 во время физической нагрузки не выявля-

но различий в фосфатидилинозитол-3-киназной активности по сравнению с контрольной группой. Однако сразу после упражнений и в дальнейшем у мышечной ткани с дефицитом субстрата IRS-2 увеличение инсулинстимулированной фосфотирозинассоциированной фосфатидилинозитол-3-киназной активности было ослаблено по сравнению с дикими мышцами [30]. Следовательно, влияние инсулина на субстрат IRS-2 и ассоциированная фосфатидилинозитол-3-киназная активность объясняют улучшение чувствительности к инсулину после упражнений [20, 30].

Дополнительно к внутриклеточным механизмам важной частью в интегративном ответе на физическую активность является увеличение количества и раскрытия капилляров и кровоснабжения мышц, что обеспечивает значительное увеличение концентрации глюкозы в течение упражнений [43]. Также усиление периферического кровообращения увеличивает общую доставку инсулина к работающей мышце и таким образом в меньшей степени компенсирует уменьшение концентрации инсулина в плазме [15].

Регуляция метаболизма жира

Освобождение свободных жирных кислот из жировой ткани регулируется в основном через соотношение катехоламинов и инсулина (см. рис. 1) [7, 51]. Адипоциты, взятые у человека после упражнений, имеют повышенную липолитическую активность к катехоламинам [51, 58]. Если индуцированное физической нагрузкой снижение уровня инсулина предотвращено у собак [67] и людей [26], увеличение концентрации свободных жирных кислот в большинстве случаев не происходит. Имеются данные о том, что пострецепторное действие инсулина на жировые клетки во время физической нагрузки может быть усилено, хотя связывание инсулина с адипоцитами остается без изменений [40, 58, 65].

Увеличение кетогенеза наблюдается при большинстве пролонгированных тренировок, что, вероятно, связано с увеличением скорости липолиза и закономерным увеличением доставки свободных жирных кислот в печень. Если увеличение концентрации жирных кислот аннулируется путем предотвращения снижения уровня инсулина [66] или β -блокадой [51], концентрация кетоновых тел не нарастает. Кроме того, повышение содержания глюкагона в результате физической нагрузки неизбежно приводит к сильному увеличению кетогенеза [68]. Кетогенный эффект глюкагона реализуется без изменения общего поступления свободных жирных кислот в печень, что указывает на то, что глюкагон стимулирует этот процесс внутри печени [51].

Физические тренировки у пациентов с сахарным диабетом типа 1

Во время тренировок средней интенсивности снижение концентрации инсулина и увеличение уровня глюкагона в плазме необходимы для раннего увеличения продукции глюкозы печенью [7, 46, 50]. Во время пролонгированных тренировок (бо-

лее 40 мин) также имеет значение увеличение содержания катехоламинов [50, 51]. Эти гормональные адаптации существенно снижены у пациентов с сахарным диабетом типа 1. В результате при недостаточном уровне инсулина из-за неадекватной терапии увеличение продукции глюкозы может не соответствовать потреблению. Кроме того, чрезмерное высвобождение контринсулярных гормонов во время упражнений может увеличивать уже повышенный уровень глюкозы и даже приводить к диабетическому кетоацидозу [52].

Наоборот, существующий высокий уровень инсулина из-за его экзогенного введения может уменьшить или даже предотвратить увеличение продукции глюкозы и других субстратов, что может приводить к гипогликемии [6, 35, 46, 50, 51]. Физиологически инсулиновая секреция уменьшается во время упражнений умеренной интенсивности [5, 7]. Уменьшение инсулиновой секреции защищает от чрезмерных инсулинизации и потребления глюкозы, поскольку во время упражнений увеличивается как инсулинзависимое, так и инсулиннезависимое поглощение глюкозы мышцами [5, 7, 50, 51, 53]. Уменьшение концентрации инсулина также важно для улучшения глюкагоновой стимуляции продукции глюкозы печенью [33, 64, 66, 69, 70]. При инсулинотерапии может возникнуть относительная или абсолютная гиперинсулинизация даже при условии соблюдения обычной диеты и доз инсулина. Это может произойти из-за ускоренной абсорбции введенного инсулина во время упражнений [1, 3], повышенной вследствие упражнений чувствительности к инсулину в скелетной мышце [20, 30, 48, 50, 60], а также того факта, что в отличие от собственной инсулиновой секреции инсулинемия вследствие внешних инъекций не снижается во время мышечной работы [70].

Вследствие любой из перечисленных причин абсолютное или относительное увеличение концентрации инсулина может приводить к гипогликемии во время упражнений средней интенсивности или после них.

Во время упражнений высокой интенсивности представляется, что у пациентов с сахарным диабетом, как и у здоровых лиц, катехоламины являются главными регуляторами производства глюкозы и что они обеспечивают относительное подавление использования глюкозы [46, 51]. При этом вследствие особенностей регуляции и избыточного катехоламинового ответа во время упражнений высокой интенсивности продукция глюкозы возрастает больше, чем потребление, что приводит к гипергликемии [46, 50–52].

Было проведено исследование на худощавых молодых добровольцах с сахарным диабетом типа 1 без остаточного подкожного инсулина, которые получали непрерывно внутривенно инсулин на ночь, что поддерживало или нормальные, или повышенные концентрации глюкозы в плазме. Выделили 3 группы испытуемых: 2 группы пациентов, у которых постоянно поддерживали нормальный уровень гликемии (эугликемические исследования), и 1 группа с повышенным уровнем гликемии (гипергликемическое исследование). Во всех 3 исследованиях скорости вливаний, поддерживающих

заданные гликемии, оставались постоянными во время упражнений. В одном эугликемическом исследовании и в гипергликемическом исследовании эти скорости поддерживали на протяжении всего периода восстановления, а в одном эугликемическом исследовании скорость была удвоена в конце упражнений. Катехоламиновый ответ, продукция и потребление глюкозы во время упражнений и первых минут восстановления были нормальными. Следует отметить, что в обоих исследованиях с постоянной инфузией инсулина гипергликемия после упражнений продолжалась в течение 2-часового периода восстановления. Однако удваивание скорости инфузии инсулина во 2-м эугликемическом исследовании возвратило гликемию к ее уровням до упражнений, хотя и с более высоких значений и более медленно, чем для лиц из групп контроля (здоровые молодые люди). Таким образом, за счет введения дополнительной дозы инсулина концентрация глюкозы плазмы приблизилась к уровням группы контроля. На основании этого было сделано заключение о том, что при диабете типа 1 катехоламининдуцированный ответ сохраняется, однако при отсутствии дополнительного инсулина после упражнений интенсивные тренировки могут вызывать гипергликемию. По мере выполнения новых подходов упражнений, вероятно, этот эффект будет прогрессивно увеличиваться [46].

Исходя из этих данных, вероятно, что, во-первых, короткие интенсивные упражнения после еды до ввода инсулина могут приводить к удлиненной гипергликемии. Во-вторых, если уровень глюкозы плазмы повышен, он может стать еще выше после интенсивных упражнений. Это будет зависеть от вида используемого инсулина, времени упражнения после ввода инсулина, а также типов упражнений и их продолжительности. В-третьих, увеличение концентрации инсулина в плазме сразу после интенсивных упражнений даже в меньшей дозе, чем физиологическая, может восстановить клиренс глюкозы и гликемию до нормы. В настоящее время для пациентов с сахарным диабетом можно предложить индивидуализированный подход, основанный на мониторинге уровня глюкозы в крови до и в течение нескольких часов после упражнений. Для тех индивидов, у которых регулярно и предсказуемо возникает состояние гипергликемии после интенсивных упражнений, можно рекомендовать наибольшую дополнительную дозу инсулина сразу после упражнений. Оптимальные факторы, дозировка и время для достижения этой цели еще подлежат определению, однако перспективным представляется подход с использованием аналогов инсулина очень короткого действия [46].

Таким образом, нельзя считать правильными жесткие рекомендации по использованию дополнительных углеводов перед физической нагрузкой. Необходимо ориентироваться на планируемую интенсивность и продолжительность физической активности, уровень гликемии в начале тренировки, предварительно измеренный метаболический ответ на физическую нагрузку и инсулинотерапию пациента. В противном случае физическая активность не окажет положительного влияния на гликемиче-

ский контроль у пациентов с сахарным диабетом типа 1 [52].

Основные общие рекомендации Американской диабетической ассоциации за 2003 г. [52], которые могут быть полезными в регуляции гликемического ответа на физическую активность, суммированы ниже.

1. Осуществление метаболического контроля до физической активности:

- следует избегать физической активности, если уровень глюкозы натощак > 13 ммоль/л и есть кетонные тела, и соблюдать осторожность, если уровень глюкозы > 16 ммоль/л и нет кетонных тел;

- следует принять дополнительные углеводы, если уровень глюкозы $< 5,5$ ммоль/л.

2. Исследование уровня глюкозы крови до и после физической активности:

- определение необходимости изменений в дозах инсулина или приеме пищи;

- изучение гликемического ответа на различные виды физической активности.

3. Прием пищи:

- следует принимать дополнительные углеводы, когда необходимо избежать гипогликемии;

- пища, содержащая углеводы, должна быть легко доступна в течение и после физической активности.

Физические тренировки у пациентов с сахарным диабетом типа 2

Согласно современным исследованиям, возрастает важность долгосрочных программ физических нагрузок для пациентов с сахарным диабетом типа 2 [13, 23, 27, 29, 36, 42, 52, 54]. Специфические метаболические эффекты описаны ниже.

Гликемический контроль

Ряд исследований демонстрируют положительное влияние регулярной физической активности на метаболизм углеводов и чувствительность к инсулину [13, 23, 29, 36].

В частности, было проведено рандомизированное исследование, в котором приняли участие больные с диабетом типа 2, проживающие в сельской местности Коста-Рики [23]. Обследовано 75 взрослых пациентов (средний возраст 59 лет). Пациентов разделили на 2 группы. Больные 1-й группы получили базовые знания о диабете и дополнительно участвовали в аэробных физических нагрузках (в течение 11 нед 3 раза в неделю занимались ходьбой по 60 мин) и занятиях по питанию. Больные 2-й (контрольной) группы получили только базовые знания о диабете. В начале и конце исследования измеряли показатели гликированного гемоглобина A_{1c} ($Hb A_{1c}$), глюкозы плазмы натощак, липидного обмена, АД и индекс массы тела. Выявлено достоверное улучшение показателей $Hb A_{1c}$ и глюкозы плазмы натощак, а также снижение массы тела в 1-й группе по сравнению с контрольной. Таким образом, был сделан вывод о том, что гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом типа 2 может быть улучшен путем физических упражнений и изменения питания применительно

к группам из одного сообщества, имеющим одинаковые базовые знания о диабете [23].

Было также выполнено рандомизированное исследование по влиянию силовых тренировок на гликемический контроль у пожилых пациентов с сахарным диабетом типа 2 [13]. В рандомизированное контролируемое исследование продолжительностью 16 нед с частотой силовых тренировок высокой интенсивности 3 раза в неделю были включены 62 пожилых латиноамериканца (40 женщин, 22 мужчины, возраст 66 ± 8 лет) с сахарным диабетом типа 2. Пациенты были разделены случайным образом на группу тренировок и контрольную группу. До и после исследования определяли следующие характеристики: гликемический контроль, проявления метаболического синдрома, состав тела и запасы мышечного гликогена. В группе тренировок было выявлено снижение уровня $Hb A_{1c}$, увеличение запасов гликогена и уменьшение дозы диабетических препаратов. В контрольной группе не выявлено изменений уровня $Hb A_{1c}$, и доза сахаропонижающих препаратов была увеличена. Кроме того, в группе, участвовавшей в тренировках, было зафиксировано снижение жировой массы и увеличение тощей массы тела и снижение систолического давления по сравнению с таковыми в контрольной группе. Следовательно, силовые тренировки высокой интенсивности в качестве дополнения к стандартному лечению осуществимы и эффективны для улучшения гликемического контроля и некоторых проявлений, ассоциируемых с метаболическим синдромом, среди пожилых людей с сахарным диабетом типа 2 [13].

Также положительное влияние на уровень $Hb A_{1c}$ оказывает круговой тип резистентных тренировок средней интенсивности [29] (тренировка заключается в выполнении пациентом упражнений на 6–10 тренажерах, которые расположены по "кругу" так, что необходимо бегать между ними, и таким образом достигается сочетание, как анаэробной, так и аэробной нагрузки [7]).

Целью другого исследования была оценка влияния квалифицированных консультаций в процессе физических упражнений на результаты физиологических и биохимических изменений в течение 6 мес у пациентов с диабетом типа 2 [36]. В исследовании принимали участие 70 до этого не активных лиц с сахарным диабетом типа 2. Всем больным предоставляли стандартную информацию о тренировках. Затем пациенты были рандомизированы на группу, получавшую в течение всего исследования консультации по тренировкам ($n = 35$), и группу, не получавшую их ($n = 35$). В группе пациентов, получающих постоянные консультации по тренировкам, показатели $Hb A_{1c}$, систолического давления и свертывающей системы крови (\downarrow фибриногена) были лучше, чем в группе, получившей только общие рекомендации по физической активности. Таким образом, квалифицированные консультации в течение тренировок увеличивают физическую активность, улучшают гликемический контроль и снижают факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом типа 2 [36].

Риск сердечно-сосудистых заболеваний

У пациентов с сахарным диабетом типа 2 синдромом инсулинорезистентности является важным фактором риска преждевременного поражения коронарных артерий, особенно у лиц с сопутствующей гипертонией, гиперинсулинемией, центральным ожирением, гипертриглицеридемией, снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), повышением содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и свободных жирных кислот [1, 2]. Вероятно, положительное влияние физической активности на сердечно-сосудистый риск связано с улучшением чувствительности к инсулину [52].

В ряде исследований показано, что регулярная физическая активность уменьшает уровень ЛПНП и увеличивает уровень ЛПВП [13, 29, 42]. Силовые тренировки улучшили показатели липидного обмена, снизили систолическое давление, уменьшили жировую массу и, таким образом, уменьшили сердечно-сосудистый риск в рандомизированном исследовании с участием латиноамериканцев [13]. Круговой тип силовых тренировок, сочетающий как анаэробную, так и аэробную нагрузку, приводит к достоверному снижению уровня общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов [29]. На модели стрептозоцинового диабета у крыс было показано, что одиночное выполнение истощающих (максимальной интенсивности) упражнений уменьшает содержание триглицеридов [59].

Влияние продолжительных тренировок средней интенсивности на липиды крови неоднозначен. В рандомизированном исследовании физической нагрузки средней интенсивности не зафиксировано достоверного улучшения липидного профиля [23]. В другом исследовании в течение 3 мес регулярно проводили аэробные нагрузки средней интенсивности. В программах тренировок участвовали 16 человек с сахарным диабетом типа 2, контрольную группу составили 13 человек с сахарным диабетом типа 2 того же пола и возраста. У лиц, принимавших участие в аэробных тренировках, не отмечено достоверного снижения уровня общего холестерина, однако наблюдалось снижение содержания триглицеридов на 20% и увеличение уровня ЛПВП на 23%; кроме того, отмечалось снижение систолического и диастолического АД и жировой массы тела [42].

В другом исследовании отмечено, что в результате тренировок средней интенсивности наблюдается снижение уровня триглицеридов и повышение активности липопротеинлипазы [71]. В работе [61] высказано предположение о том, что достоверное увеличение окисления жиров после тренировок ассоциируется с вовлечением генов в регуляцию транспорта свободных жирных кислот через плазматическую мембрану и мембрану митохондрий.

Показано, что у больных сахарным диабетом типа 2 физические тренировки могут воздействовать на ряд показателей, относящихся к коагуляции крови [51, 52, 54]. В нетренированном состоянии фибринолитическая активность у пациентов с диабетом снижена, уровни фибриногена в плазме и протромбиновое время увеличены [1, 2, 51]. Мно-

гие пациенты с сахарным диабетом типа 2 имеют измененную фибринолитическую активность, ассоциирующуюся с повышением уровня ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI-1), что, естественно, приводит к ингибированию тканевого активатора плазминогена (t-РА) [2, 52]. Обследование мужчин с избыточной массой тела и характеристиками метаболического синдрома показало, что в ответ на аэробные нагрузки фибринолитическая активность, уровни t-РА и его естественного ингибитора РАI-1 значительно изменились как в скелетной мышце, так и в сыворотке [27]. Было высказано предположение, что физические тренировки непосредственно индуцируют фибринолитические гены и каскады фибринолиза как в мышце, так и в системной циркуляции. Таким образом, аэробные физические нагрузки приводят к изменениям в фибринолизе и сосудистом гомеостазе, возможно, защищающим от сердечно-сосудистых заболеваний [27].

Эндотелиальная дисфункция является важным звеном в патогенезе атеросклеротических осложнений [2]. Нарушение сбалансированной секреции эндотелием факторов гемостаза рассматривается как один из маркеров эндотелиальной дисфункции [2, 54].

Было проведено исследование по изучению влияния аэробных тренировок средней интенсивности (VO_2_{max} 60—65%) на показатели гемостаза у пациентов с сахарным диабетом типов 1 и 2 [54]. В исследовании приняли участие 15 пациентов с сахарным диабетом типа 1 и 15 — с сахарным диабетом типа 2. Контрольную группу составили 23 здоровых человека соответствующего пола и возраста. Через 3 мес тренировок средней интенсивности повышенный до тренировок уровень тромбомодулина был нормализован у пациентов с сахарным диабетом как типа 1, так и типа 2. Через 3 мес тренировок наблюдалось уменьшение активированного частичного тромбопластинового времени и снижение содержания фактора VIII (Виллебранда) у пациентов с сахарным диабетом типа 2. Предполагается, что нормализация концентрации тромбомодулина плазмы у пациентов с сахарным диабетом типов 1 и 2 после физической тренировки может отражаться в улучшении эндотелиальной функции [54].

Предупреждение сахарного диабета типа 2

Известно, что физическая активность наряду с другой терапией может быть полезна для предотвращения или отдаления начала сахарного диабета типа 2 [18, 31, 49, 52, 62]. Существуют публикации, показывающие, что с изменением образа жизни (снижение массы тела, регулярная физическая нагрузка средней интенсивности) у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе развитие диабета может быть предотвращено или отдалено [18, 49, 62].

В недавно опубликованном исследовании были взяты под наблюдение 6898 финских мужчин и 7392 женщины в возрасте 35—64 лет без ишемической болезни сердца в анамнезе или явных проявлений диабета. Изучали влияние различных видов физической активности (профессиональной, со-

ревновательной, на отдыхе) разной степени интенсивности (низкой, средней и высокой) на возникновение сахарного диабета типа 2. Исследование в течение 12 лет зафиксировало 373 случая сахарного диабета типа 2. Результаты исследования корректировали по ряду факторов, таких как возраст, пол, АД, курение, образование, занятие двумя различными типами физической активности (аэробной и анаэробной). Учитывая все многообразие факторов, соотношение риска развития сахарного диабета при физических нагрузках низкой, средней и высокой интенсивности составило 1,00, 0,67 и 0,61 соответственно ($p = 0,001$) [31]. Таким образом, физические нагрузки средней и высокой интенсивности соревновательные, а также на отдыхе независимо и значительно сокращают риск развития сахарного диабета типа 2 для общей популяции среднего возраста.

Практические рекомендации при наличии поздних сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом

До начала программы физических тренировок пациенты с диабетом должны пройти детальное медицинское обследование. Это обследование должно показать наличие макро- и микрососудистых осложнений, на которые могут негативно повлиять физические нагрузки. Идентификация потенциально опасных областей позволяет разработать индивидуальные рекомендации к тренировкам, позволяющие минимизировать риск для пациента [52].

Подробный анамнез и физические исследования должны фокусироваться на симптомах и признаках заболеваний, затрагивающих сердце, кровеносные сосуды, глаза, почки и нервную систему.

Высокий риск наличия сердечно-сосудистого заболевания базируется на следующих критериях [52]: возраст старше 35 лет; возраст старше 25 лет и сахарный диабет типа 2 длительностью более 10 лет или сахарный диабет типа 1 длительностью более 15 лет; существование дополнительных факторов риска для заболеваний коронарных артерий; наличие микроваскулярных осложнений (пролиферативная ретинопатия или нефропатия, включая микроальбуминурию); заболевание периферических сосудов; автономная нейропатия.

Выявление различных осложнений не обязательно полностью ограничивает физическую активность у пациентов с сахарным диабетом. Нередко необходимо выбрать оптимальный вид физических тренировок, не ухудшающих течение заболевания и оказывающих благотворное влияние. Практические рекомендации, приведенные ниже, большей частью взяты из рекомендаций Американской диабетической ассоциации [52].

При наличии у пациента непролиферативной диабетической ретинопатии рекомендуется избегать физической активности, значительно повышающей АД, т. е. анаэробных нагрузок с подъемом тяжестей и резкого повышения внутригрудного давления (эффект Вальсальвы). При более выраженных изменениях глазного дна и увеличении риска кровоизлияния больным следует избегать

Таблица 2

Тренировки для пациентов с диабетом со сниженной чувствительностью нижних конечностей

| Противопоказанные тренировки | Рекомендуемые тренировки |
|---|--|
| Тредмил | Плавание |
| Длительные прогулки | Велосипед |
| Бег трусцой | Гребля |
| Step-тренировки | Упражнения на стуле |
| Тренировки, связанные с ношением тяжестей | Упражнения для рук |
| | Другие упражнения без ношения тяжестей |

силовой активности, напряженных видов спорта, таких как бокс, тяжелый соревновательный спорт; кроме того, противопоказаны бег трусцой, высокоударная аэробика, ракеточные виды спорта, напряженная игра на духовых инструментах, другие нагрузки, связанные с резким повышением внутригрудного давления. Однако благотворное влияние на метаболический контроль и сердечно-сосудистую систему могут оказать аэробные нагрузки: плавание, прогулки, низкоударная аэробика, велотренажер, длительные упражнения на выносливость.

Специфические рекомендации по физической активности для пациентов с нефропатией на стадии микроальбуминурии или с более тяжелыми стадиями нефропатии до сих пор не разработаны. Пациенты с нефропатией на стадии протеинурии или хронической почечной недостаточностью часто имеют сниженные возможности для физической активности, что приводит к самоограничению физических тренировок. Несмотря на наличие очевидной причины ограничить физическую активность нагрузками низкой и средней интенсивности, высокоинтенсивные или силовые нагрузки, вероятно, могут быть рекомендованы пациентам с диабетической нефропатией при условии внимательного мониторинга АД.

Пациентам с периферической нейропатией необходимо обращать внимание на снижение чувствительности нижних конечностей. Многократно повторяющиеся упражнения на ногах со сниженной чувствительностью могут привести к изъязвлению и трещинам. Табл. 2 иллюстрирует противопоказания и рекомендации по физической нагрузке у пациентов со сниженной чувствительностью стоп.

Наличие автономной нейропатии может ограничить способность пациента к физической активности и увеличить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений в течение тренировки. Внезапная смерть и безболевая ишемия миокарда могут сопутствовать кардиоваскулярной форме автономной нейропатии при диабете. Такие пациенты должны быть обследованы особенно тщательно для оценки наличия и степени выраженности макроваскулярных поражений коронарных артерий. У пациентов с автономной нейропатией часто присутствует нестабильность АД (гипотония или гипертония после физической активности), особенно в начале программ тренировок. Поскольку эти па-

циенты могут иметь трудности с терморегуляцией, они должны знать о необходимости избегать физической активности в жаркой или холодной окружающей среде и заботиться об адекватной гидратации.

Суммируя вышесказанное, можно сделать заключение о том, что физическая активность в зависимости от продолжительности и интенсивности имеет принципиально различные механизмы энергообеспечения, метаболические ответы и гормональную регуляцию, что требует специальных терапевтических рекомендаций для разных видов физической нагрузки.

Тренировки стимулируют инсулиннезависимое поглощение глюкозы скелетной мышцей и усиливают действие инсулина в течение и после нагрузок.

У пациентов с сахарным диабетом типа 1 в связи со сложностями в регуляции уровня инсулина упражнения средней интенсивности при неадекватном контроле могут в равной мере усугубить имеющуюся гипергликемию или увеличить риск развития гипогликемии. Во время упражнений высокой интенсивности продукция глюкозы в несколько раз превышает потребление глюкозы тканями, в связи с чем стойкая гипергликемия после упражнений может быть купирована дополнительным введением аналогов инсулина очень короткого действия.

Физические нагрузки для пациентов с сахарным диабетом типа 2 как терапевтический инструмент наиболее оправданы, так как благотворно влияют на гликемический контроль, проявления метаболического синдрома и гемостаза. Силовые тренировки высокой интенсивности оказывают, возможно, даже более благотворное влияние на липидный профиль, чем продолжительные тренировки умеренной интенсивности.

Физическая активность может быть полезна для предотвращения или отдаления начала сахарного диабета типа 2, как у лиц с уже имеющейся нарушенной толерантностью к глюкозе, так и в целом в популяции. Вероятность возникновения сахарного диабета ниже при нагрузках более высокой интенсивности.

До начала программы физических тренировок пациенты с диабетом должны пройти детальное медицинское обследование. Пациенты с наличием осложнений нуждаются в индивидуальных рекомендациях по выбору безопасного для них вида физической активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. // *Диабетология*. — М., 2000. — С. 493—502.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. // *Сахарный диабет*. — М., 2003. — С. 157; 209—222.
3. Епифанов В. А. *Лечебная физическая культура*. — М., 2001. — С. 238—240.
4. Макарова Г. А. *Практическое руководство для спортивных врачей*. — Ростов-н/Д, 2002. — С. 181—186.
5. Мохан Р., Глессон М., Гринхафф П. Л. *Биохимия мышечной деятельности и физической тренировки*. — Киев, 2001.
6. *Обучение больных сахарным диабетом* / Дедов И. И., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р. и др. — М., 1999. — С. 113—115.

7. Уилмор Дж. Х., Костил Д. Л. Физиология спорта. — Киев. 2001.
8. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. — М., 1996. — С. 69—87.
9. Bergeron R., Russell R. R., Young L. H. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276. — P. 938—944.
10. Bradley S. J., Kingwell B. A., McConell G. K. // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48. — P. 1815—1821.
11. Broadstone V. L., Pfeifer M. A., Bajaj V. et al. // *Diabetes.* — 1987. — Vol. 36. — P. 932—937.
12. Calles J., Cunningham J. J., Nelson L. et al. // *Diabetes.* — 1983. — Vol. 32. — P. 734—738.
13. Castaneda C., Layne J. E., Munoz-Orians L. et al. // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25. — P. 2335—2341.
14. Chibalin A. V., Yu M., Ryder J. W. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 38—43.
15. Clark M. G., Wallis M. G., Barrett E. J. et al. // *Am. J. Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. 241—258.
16. Cleland P. J., Appleby G. J., Rattican S., Clark M. G. // *J. Biol. Chem.* — 1989. — Vol. 264. — P. 17704—17711.
17. Coderre L., Kandrор K. V., Vallega G., Pilch P. F. // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270. — P. 27584—27588.
18. Diabetes Prevention Program Research Group // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 393—403.
19. Douen A. G., Ramlal T., Klip A. et al. // *Endocrinology.* — 1989. — Vol. 124. — P. 449—454.
20. Duncan G. E., Perri M. G., Douglas Theriaque W. et al. // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 557—562.
21. Evans A. A., Khan S., Smith M. E. // *Endocrinology.* — 1997. — Vol. 155. — P. 387—392.
22. Fryer L. G., Hajduch E., Rencurel F. et al. // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49. — P. 1978—1985.
23. Goldhaber-Fiebert J. D., Goldhaber-Fiebert S. N., Tristan M. L., Nathan D. M. // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 24—29.
24. Han D. H., Hansen P. A., Nolte L. A., Holloszy J. // *Diabetes.* — 1998. — Vol. 47. — P. 1671—1675.
25. Hayashi T., Hirshman M. F., Fujii N. et al. // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49. — P. 527—531.
26. Hirsch I. B., Marker J. C., Smith L. J. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1991. — Vol. 260. — P. 695—704.
27. Hittel D. S., Kraus W. E., Hoffman E. P. // *J. Physiology.* — 2003. — Vol. 548. — P. 401—410.
28. Holloszy J., Naranahara H. // *J. Gen. Physiol.* — 1967. — Vol. 50. — P. 551—562.
29. Honcola A., Forsen T., Ericson J. // *Acta Diabetol.* — 1997. — Vol. 34. — P. 245—248.
30. Howlet K. F., Sakamoto K., Hirshman M. F. et al. // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51. — P. 479—483.
31. Hu G., Qiao Q., Silventoinen K. et al. // *Diabetologia.* — 2003. — Vol. 46. — P. 322—329.
32. Ihlemann J., Galbo H., Ploug T. // *Acta Physiol. Scand.* — 1999. — Vol. 167. — P. 69—75.
33. Issekutz B., Vranic M. // *Am. J. Physiol.* — 1980. — Vol. 238. — P. 13—20.
34. Jorgen F. P., Wojtaszewski et al. // *Am. J. Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. 813—822.
35. Kawamori R., Vranic M. // *J. Clin. Invest.* — 1977. — Vol. 59. — P. 331—337.
36. Kirk A., Mutrie N., Mac Intyre P., Fisher M. // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 1186—1192.
37. Kishi K., Muromoto N., Nakaya Y. et al. // *Diabetes.* — 1998. — Vol. 47. — P. 550—558.
38. Kjaer M., Farrell P. A., Christensen N. J., Galbo H. // *J. Appl. Physiol.* — 1986. — Vol. 61. — P. 1693—1700.
39. Kjaer M., Engfred K., Fernandez A., Galbo H. // *Am. J. Physiol.* — 1993. — Vol. 265. — P. 275—283.
40. Koivisto V. A., Yki-Jarvinen H. // *J. Appl. Physiol.* — 1987. — Vol. 63. — P. 1319—1323.
41. Kreisman S., Mew N. A. H., Halter J. B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 2118—2124.
42. Lehmann R., Vokac A., Niedermann K. et al. // *Diabetologia.* — 1995. — Vol. 38. — P. 1313—1319.
43. MacLean D. A., Bangsbo J., Saltin B. // *J. Appl. Physiol.* — 1999. — Vol. 87. — P. 1483—1490.
44. Marliss E. B., Simantirakis E., Miles P. D. G. et al. // *J. Appl. Physiol.* — 1991. — Vol. 71. — P. 924—933.
45. Marliss E. B., Simantirakis E., Miles P. D. G. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 15. — P. 406—419.
46. Marliss E. B., Vranic M. // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51. — P. 271—283.
47. Moates J. M., Lacy D. B., Goldstein R. E. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1988. — Vol. 255. — P. 428—436.
48. Nuutila P., Peltoniemi P., Oikonen V. et al. // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49. — P. 1084—1091.
49. Pan X. R., Li G. W., Hu Y. H. et al. // *Diabetes Care.* — 1997. — Vol. 20. — P. 537—544.
50. Peirce N. S. // *Br. J. Sports Med.* — 1999. — Vol. 33. — P. 161—173.
51. Porte D., Sherwin Jr., Robert S. // *Diabetes Mellitus.* — London, 1996. — P. 653—687.
52. Position Statement American Diabetes Association // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 73—77.
53. Richter E. A., Derave W., Wojtaszewski Jorgen F. P. // *J. Physiology.* — 2001. — Vol. 535. — P. 313—322.
54. Rigla M., Fontcuberta J., Mateo J. et al. // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44. — P. 693—699.
55. Robertson R. P., Halter J. B., Porte D. J. // *J. Clin. Invest.* — 1976. — Vol. 57. — P. 791—795.
56. Sherman L. A., Hirshman M. F., Cormont M. et al. // *Endocrinology.* — 1996. — Vol. 137. — P. 266—273.
57. Sigal R. J., Fisher S., Halter J. B. et al. // *Diabetes.* — 1996. — Vol. 45. — P. 148—156.
58. Stich V., De Glisezinski I., Berlan M. et al. // *J. Appl. Physiol.* — 2000. — Vol. 88. — P. 1277—1283.
59. Straczkowski M., Kowalska I., Gorski J., Kinalska I. // *Acta Diabetol.* — 2000. — Vol. 37. — P. 47—53.
60. Tanner C. J., Koves T. R., Cortright R. L. et al. // *Am. J. Physiol.* — 2002. — Vol. 282. — P. 147—153.
61. Tunstall R. J., Mehan K. A., Wadley G. D. et al. // *Am. J. Physiol.* — 2002. — Vol. 283. — P. 66—72.
62. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J. G. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 1343—1350.
63. Vergauwen L., Hespel P., Richter E. A. // *J. Clin. Invest.* — 1994. — Vol. 93. — P. 974—981.
64. Vranic M., Kawamori R., Pek S. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1976. — Vol. 57. — P. 245—255.
65. Wahrenberg H., Engfeldt P., Bolinder J., Amer P. // *Am. J. Physiol.* — 1987. — Vol. 253. — P. 383—390.
66. Wasserman D. H., Lickley H. L. A., Vranic M. // *J. Clin. Invest.* — 1984. — Vol. 74. — P. 1404—1413.
67. Wasserman D. H., Lacy D. B., Goldstein R. E. et al. // *Diabetes.* — 1989. — Vol. 38. — P. 484—490.
68. Wasserman D. H., Spalding J. A., Bracy D. et al. // *Diabetes.* — 1989. — Vol. 38. — P. 799—807.
69. Wasserman D. H., Spalding J. S., Lacy D. B. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1989. — Vol. 257. — P. 108—117.
70. Wasserman D. H., Williams P. E., Lacy D. B. et al. // *J. Physiol.* — 1989. — Vol. 256. — P. 500—509.
71. Zhang J. Q., Smith B., Langdon M. M. et al. // *Am. J. Physiol.* — 2002. — Vol. 283. — P. 267—274.