

ЛИТЕРАТУРА

1. Голиков П. П., Пахомова Г. В., Тверитнев Л. Ф. и др. // *Вопр. мед. химии.* — 1995. — № 4. — С. 48–50.
2. Курабекова Р. М., Матарадзе Г. Д., Розен В. Б. // *Пробл. эндокринол.* — 1991. — Т. 37, № 1. — С. 50–52.
3. Надольник Л. И., Галицкий Э. А., Белуга В. Б. и др. // *Кардиология.* — 1988. — № 3. — С. 61–63.
4. Надольник Л. И., Чайковская Н. А., Белуга В. Б. и др. // *Укр. биохим. журн.* — 1990. — Т. 62, № 3. — С. 77–80.
5. Надольник Л. И., Виноградов В. В. // *Вопр. мед. химии.* — 1991. — № 2. — С. 34–37.
6. Надольник Л. И., Емельянов Н. В., Виноградов В. В. // *Изв. Национальной Академии наук Беларуси.* — 1998. — № 3. — С. 96–100.
7. Теппермен Дж., Теппермен Х. // *Физиология обмена веществ в эндокринной системе: Пер. с англ.* — М., 1989. — С. 274–314.
8. D'Agostino J., Henning S. J. // *Endocrinology.* — 1982. — Vol. 111, N 5. — P. 1476–1482.
9. Casper R., Chatterton R., Davis J. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1979. — Vol. 49, N 3. — P. 406–411.
10. Dumoulin S. C., Petter B. P., Bennet A. P. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 132. — P. 594–598.
11. Elfahime E., Felix J. M., Koch B. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1996. — Vol. 57, N 1–2. — P. 109–115.
12. Galea L. A., McEwen B. S., Tanapat P. et al. // *Neuroscience.* — 1997. — Vol. 81, N 3. — P. 689–697.
13. Hammond G. L. // *Trends in Endocrinol.* — 1995. — N 9–10. — P. 298–304.
14. Haourigui M., Sakr S., Martin M. E. et al. // *Am. J. Physiol-Endocrinol.* — 1995. — Vol. 32, N 6. — P. 1067–1075.
15. Kattesh H., Kornegay E., Knight J. et al. // *J. Anim. Sci.* — 1980. — Vol. 50, N 5. — P. 897–905.
16. Kojo K., Ohno Y., Kawamura M. // *Endocr. J.* — 1996. — Vol. 43, N 6. — P. 665–670.
17. Krupenko S. A., Avvakumov G. V., Strelchyonok O. A. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1991. — Vol. 177. — P. 834–839.
18. Schlechte J., Hamilton D. // *Clin. Endocrinol.* — 1987. — Vol. 27, N 2. — P. 197–203.
19. Serralini G. E. // *Hormone Res.* — 1996. — Vol. 45, N 3–5. — P. 192–196.
20. Smith C. L., Hammond C. L. // *Endocrinology.* — 1992. — Vol. 130. — P. 2245–2251.
21. Yamada Y., Aizawa A. // *J. Pharmacol. Meth.* — 1984. — Vol. 11, N 4. — P. 291–297.
22. Zhao X. F., Scrocchi L. A., Hammond G. L. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1997. — Vol. 60, N 3–4. — P. 163–169.

Поступила 13.10.99

♦ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.379-008.64:577.16(048.8)

В. М. Коденцова, О. А. Вржесинская, В. Б. Спиричев

ОБМЕН ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Лаборатория витаминов и минеральных веществ (руководитель — проф. В. Б. Спиричев) Института питания РАМН

Проблеме "витамины и диабет" посвящено большое число экспериментальных и клинических исследований. В них рассматриваются такие аспекты, как влияние недостаточности тех или иных витаминов на индуцирование (аллоксаном или стрептозотоцином) экспериментального сахарного диабета; исследование защитного действия витаминов от этих химических агентов; изучение фактической обеспеченности витаминами людей, страдающих диабетом; выявление особенностей обмена витаминов при этом заболевании; применение витаминов в профилактических или терапевтических дозах в комплексном лечении сахарного диабета [20, 26, 51]. Несмотря на обилие подобных исследований, единого мнения о том, изменяется ли обмен витаминов группы В при сахарном диабете, до настоящего времени нет. Это определяется рядом причин, обусловленных как особенностями методологических подходов, так и использованием неспецифических аналитических методов, а также применением критериев оценки витаминной обеспеченности, принятых для здоровых людей.

Как правило, большинство исследований, посвященных выяснению особенностей обмена витаминов, основано на сопоставлении экскреции витаминов и их уровня в крови у здоровых и больных людей, получающих одинаковый рацион в течение 3–4 нед [18]. Существенный недостаток этих исследований заключается в том, что при этом часто не учитывают витаминную обеспеченность. Вслед-

ствие этого подобные исследования не всегда могут выявить особенности обмена витаминов при конкретном заболевании, поскольку трудно дифференцировать, являются ли дефицитные показатели витаминного статуса отражением общего состояния питания или (и в какой степени) специфическим следствием данной патологии.

Кроме того, не всегда учитывается взаимовлияние витаминов, проявляющееся, например, в том, что экскреция конечного метаболита витамина В₆ — 4-пиридоксильной кислоты (4-ПК) — может снижаться не только в результате алиментарного дефицита витамина В₆, но и при недостаточности рибофлавина вследствие снижения активности витамин В₂-зависимых ферментов, участвующих в метаболизме витамина В₆ [11, 13]. Разработка высокоспецифических методов определения витаминов (ВЭЖХ, аффинное взаимодействие с рибофлавин-связывающим апобелком [14]), использование новых методологических подходов позволили подойти к решению этой проблемы на новом уровне.

В настоящем обзоре мы ставили задачу на основании анализа данных литературы и результатов собственных исследований охарактеризовать обмен витаминов В₂, В₆ и ниацина при инсулинзависимом сахарном диабете (ИЗСД).

Рассмотрение данного вопроса целесообразно начать с витамина В₂, обеспеченность которым может оказывать существенное влияние на метабо-

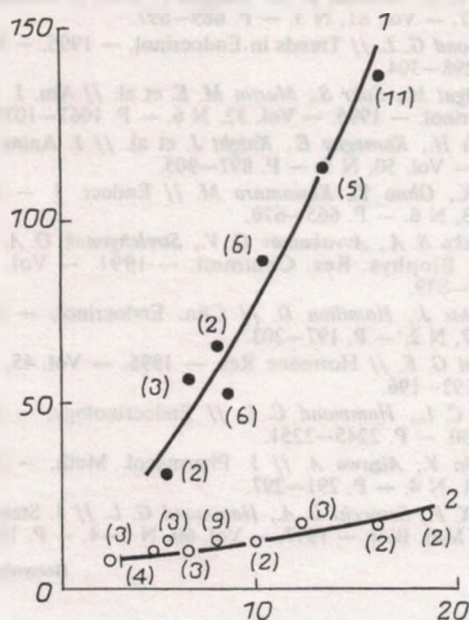


Рис. 1. Зависимость между концентрацией рибофлавина в плазме крови и его экскрецией с мочой для больных ИЗСД (1) и здоровых (2) детей.

По оси абсцисс здесь и на рис. 2 — концентрация рибофлавина в плазме крови (в нг/мл); по оси ординат — экскреция рибофлавина с мочой (в мкг/ч). На рис. 1—2 в скобках рядом с точкой указано количество обследованных.

лизм витамина B_6 и эндогенный синтез ниацина из триптофана в здоровом организме [11, 13].

Витамин B_2

При экспериментальном сахарном диабете, индуцируемом стрептозотоцином, у крыс уменьшается содержание в печени флавинадениндинуклеотида (ФАД) и общего рибофлавина [65], снижается активность ФАД-зависимой глутатионредуктазы эритроцитов и печени, митохондриальной сукцинатдегидрогеназы печени (более чем в 2 раза) [73], а также глицерофосфатдегидрогеназы островков поджелудочной железы [70]. По мнению А. Reddy, это может являться следствием повышенного выведения с мочой рибофлавина при хроническом диабете [72, 74]. Возможно, следствием этой увеличенной потери витамина B_2 является повышенная частота возникновения спонтанного дефицита этого витамина у мышей линии КК с генетически обусловленным диабетом (83%) по сравнению с нормальными животными (35%) [71].

Действительно, по данным вышеуказанной работы, суточная экскреция рибофлавина с мочой через 20 нед после введения стрептозотоцина возрастает в 2 раза по сравнению с контрольными животными, на основании чего авторы сделали вывод об уменьшении утилизации витамина B_2 при сахарном диабете [74]. По данным нашей лаборатории, на 35-й день после введения стрептозотоцина экскреция рибофлавина с мочой в 5 раз превышала этот параметр у здоровых животных. Однако при этом его содержание в сыворотке крови не изменялось, а в печени имело тенденцию к снижению [24].

Исследование зависимости содержания рибофлавина в плазме крови и экскреции этого витамина с мочой от содержания витамина B_2 в рационе детей показало, что при его одинаковом потреблении

у больных ИЗСД часовая экскреция рибофлавина в 2—2,5 раза превышает показатели, характерные для здоровых детей того же возраста [4, 7, 12, 17]. Концентрация рибофлавина в плазме крови при этом на 40% превышает обычный уровень у здоровых детей, а содержание витамина в эритроцитах снижено на 30%.

Как видно из метаболических кривых зависимости экскреции рибофлавина с мочой от его содержания в плазме крови (рис. 1), во всем диапазоне концентраций рибофлавина в плазме крови экскреция этого витамина у больных ИЗСД детей в 3—7 раз превышает этот параметр у здоровых.

Несмотря на то что в некоторых исследованиях каких-либо закономерностей между нарушением обмена рибофлавина и длительностью заболевания не выявлено [46, 81], в ряде работ отмечалось усиление отклонений в обмене витамина B_2 в зависимости от стадии и степени тяжести ИЗСД [21, 31]. Повышенное выведение рибофлавина с мочой у больных ИЗСД [38, 57, 67] прогрессирует с увеличением срока заболевания [16], обнаруживает зависимость в виде тенденции от уровня гликемии и глюкозурии [16] и, таким образом, является характерным признаком ИЗСД. В свете этого имеющиеся в литературе данные об отсутствии различий в экскреции рибофлавина у больных ИЗСД и здоровых [46, 81] могут объясняться небольшим сроком заболевания. Снижение выведения рибофлавина с мочой у больных этой категории, наблюдаемое в ряде работ [6, 21, 31], вероятно, отражает недостаточное его поступление с пищей.

Кривая зависимости содержания рибофлавина в эритроцитах от его концентрации в плазме крови для больных детей (рис. 2) имеет выраженный двухфазный характер, но снижена и сдвинута вправо относительно кривой для здоровых. Линеаризация двух ветвей таких кривых позволяет по точке перегиба определить границу между двумя совокупностями точек, одна из которых отражает показатели обеспеченных витамином людей, а другая — показатели лиц с его недостаточностью. Координаты этой точки соответствуют нижнему пределу адекватной обеспеченности организма витамином. Полученные таким способом критерии достаточной обеспеченности организма здоровых и боль-

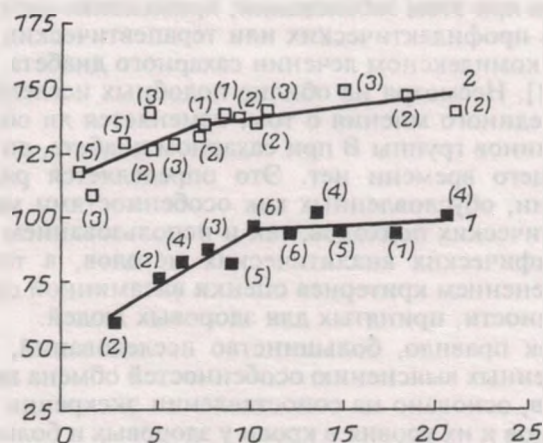


Рис. 2. Зависимость между содержанием витамина B_2 в эритроцитах и концентрацией рибофлавина в плазме крови для больных ИЗСД (1) и здоровых (2) детей.

По оси ординат — концентрация витамина B_2 в эритроцитах (в нг/мл).

Критерии адекватной обеспеченности витаминами группы В здоровых и больных ИЗСД детей 10–14 лет

Показатель	Здоровые	Больные
Витамин В₂		
Концентрация рибофлавина в плазме крови, нг/мл	≥6	≥10
Концентрация рибофлавина в эритроцитах, нг/мл	≥130	≥100
Экскреция рибофлавина с мочой, мкг/ч:		
9–11 лет	≥10	≥27
12–14 лет	≥13	
ФАД-эффект	1,00–1,25	Не функционирует
Витамин В₆		
Концентрация ПАЛФ в плазме крови, нг/мл	≥8	≥8
Экскреция 4-ПК с мочой, мкг/ч	≥70	≥65
Ниацин		
Концентрация НАД + НАДФ в эритроцитах, мкг/мл	≥40	≥40
Экскреция 1-МНА с мочой, мкг/ч	≥400	≥400

ных детей витамином В₂ [4, 9, 10, 12, 15] суммированы в таблице. Концентрация рибофлавина в плазме крови и его часовая экскреция с мочой, характерные для достаточной обеспеченности больных ИЗСД детей, почти в 2 раза превышают критерии, установленные для здоровых детей того же возраста, а уровень витамина В₂ в эритроцитах, наоборот, на 30% ниже. Таким образом, применение критериев обеспеченности витамином В₂, принятых для здоровых детей, при оценке рибофлавинового статуса больных ИЗСД детей давало бы ложное представление об обеспеченности этим витамином.

Увеличение экскреции рибофлавина с мочой у больных ИЗСД, сопровождающееся снижением его содержания в тканях, в частности в эритроцитах [8], казалось, должно было бы вести к снижению активности ФАД- и ФМН-зависимых ферментов, в том числе глутатионредуктазы. Тем не менее активность этого фермента у больных оказалась почти в 1,5 раза выше, чем у здоровых. Дополнительной активации этого фермента при добавлении экзогенного ФАД не обнаружено, что свидетельствует о его полном насыщении коферментом. В дальнейшем было установлено, что способность глутатионредуктазы эритроцитов больных ИЗСД удерживать ФАД и сохранять максимальную активность, несмотря на сниженный уровень витамина В₂ в эритроцитах, обусловлена увеличением ее сродства к этому коферменту почти в 40 раз по сравнению с таковым фермента эритроцитов здоровых людей [7]. Можно предположить, что увеличение сродства глутатионредуктазы к ФАД отражает свойства самого фермента (возможно, за счет гликозилирования) и носит приспособительный характер. Это наблюдение согласуется с данными других авторов о том, что активность глутатионредуктазы эритроцитов у больных людей в 2–3 раза выше, чем у здоровых [56, 79]. В силу этих причин величина ФАД-эффекта не может служить параметром обеспеченности организма витамином В₂, поскольку даже при глубоком снижении концентрации рибофлавина в эритроцитах фермент будет оставаться насыщенным и проявлять полную ак-

тивность. Действительно, недостаточность этого витамина, оцениваемая по величине ФАД-эффекта, была обнаружена лишь у 2% больных ИЗСД [55].

Такая же ситуация наблюдается в случае двух других витамин В₂-зависимых ферментов: ФАД-зависимой альдегидоксидазы и ФМН-зависимой пиридоксаминфосфатоксидазы, участвующих в обмене витамина В₆, у больных ИЗСД. По-видимому, их активность также не снижается. Косвенным доказательством этого может служить тот факт, что в отличие от здоровых людей с недостаточностью витамина В₂ зависимость экскреции 4-ПК от содержания пиридоксальных коферментов в плазме крови при ИЗСД хорошо выражена и не отличается от соответствующей зависимости для обеспеченных витамином В₂ здоровых людей [7, 10].

Таким образом, повышенная потеря витамина В₂ с мочой при ИЗСД, по-видимому, не ведет к возникновению дефицита этого витамина на метаболическом, тканевом уровне, по крайней мере на уровне трех перечисленных ФАД- и ФМН-зависимых ферментов.

Витамин В₆

Обмен витамина В₆ при ИЗСД также претерпевает некоторые изменения [40, 52, 75, 83], что, в частности, обнаруживается при анализе зависимости концентрации пиридоксальных коферментов в плазме крови и экскреции 4-ПК с мочой от содержания витамина В₆ в рационе больных и здоровых детей [17]. Если при увеличении потребления этого витамина до уровня, в 2–3 раза превышающего рекомендуемый, концентрация пиридоксальфосфата (ПАЛФ) у здоровых остается практически неизменной, то у больных — монотонно возрастает. Во всем диапазоне суточных доз витамина В₆ выведение 4-ПК с мочой у больных выше, чем у здоровых, что согласуется с более ранними клиническими [21, 22] и экспериментальными данными [24].

Кривая зависимости экскреции 4-ПК от концентрации ПАЛФ в плазме крови у больных диабетом имеет сигмоидальную форму (т. е. 2 точки перегиба) и, таким образом, может быть представлена тремя линейными участками, из которых первые два совпадают с таковыми для здоровых [4]. В силу этого и минимальные величины, характеризующие адекватную обеспеченность организма витамином В₆ при ИЗСД, не отличаются от норм для здоровых детей (см. таблицу).

Активности ПАЛФ-зависимых аспартат- и аламинотрансфераз плазмы крови больных ИЗСД не отличаются от активностей ферментов здоровых лиц и обнаруживают положительную ранговую корреляцию с уровнем глюкозы в плазме крови [69].

Ниацин

Обмен и роль ниацина, а также его коферментных форм в возникновении и развитии ИЗСД изучены наиболее подробно. Установлено, что диабетогенное действие стрептозотоцина, получившего широкое применение при создании экспериментальной модели сахарного диабета, этиологически связано со снижением в клетках поджелудочной железы уровня никотинамидадениндинуклеотида

(НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) вследствие активации поли(АДФ-рибозо)синтетазы, использующей НАД в качестве субстрата [85], что и ведет к некрозу метаболически активной ткани железы [34, 50, 77]. Дефицит ниацина повышает чувствительность к действию стрептозотоцина [85], а введение никотинамида как до, так и после введения стрептозотоцина защищает от его повреждающего действия [34, 41, 50, 61, 77], восстанавливает активность ферментов метаболизма триптофана по ниациновому пути до уровня, характерного для здоровых животных [78]. Инсулиновая гипогликемия сопровождается увеличением в 6—13 раз отношения НАД/НАДН в мозге крыс [30]. Никотинамид находит применение в качестве гиполипидемического и сахарпонижающего средства в лечении больных сахарным диабетом [1—3, 6, 19, 21, 47, 82]. Никотиновая кислота в отличие от никотинамида, хотя и оказывает гиполипидемическое действие, но вызывает нежелательное повышение уровня глюкозы и гемоглобина в крови [48, 60].

Ниацин (витамин РР), как известно, является необычным витамином, поскольку может синтезироваться в организме из триптофана и, таким образом, не является строго необходимым компонентом рациона [34]. Превращение триптофана в ниацин, имеющее важное значение в здоровом организме, нарушается при ИЗСД. Установлено, что при стрептозототининдуцируемом сахарном диабете у крыс изменяется активность многих ферментов метаболизма триптофана [78].

На рис. 3 представлена схема окислительного метаболизма триптофана по ниациновому пути с указанием ферментов, активность которых изменяется при сахарном диабете. В исследованиях на модели аллоксанового диабета установлено, что активность триптофан-2,3-диоксигеназы (пирролазы) печени увеличивается при диабете более чем в 2,5—3 раза [35, 78], кинуренинаминотрансферазы — в 4 раза, при этом активность кинурениназы уменьшается почти на 30% [78]. Следствием этого является значительное увеличение у животных с экспериментальным диабетом экскреции с мочой ксантуреновой кислоты, образующейся в здоровом организме при потреблении избытка триптофана в условиях недостаточности витамина В₆ [42, 53]. Сходные изменения экскреции метаболитов триптофана наблюдаются у больных ИЗСД людей, что позволяет думать об увеличении активности кинуренинаминотрансферазы при одновременном снижении активности кинурениназы [53, 66], характерных при дефиците витамина В₆.

Установлено, что в физиологических условиях ксантуреновая кислота образует стабильный комплекс с инсулином (2 моль ксантуреновой кислоты на димер инсулина), взаимодействуя с последним через ион Zn^{2+} своей имидазольной группой [62, 63]. Как показано на крысах, этот комплекс может оказывать диабетогенное действие [53, 54]. Имеются сведения о том, что повышенный в условиях недостаточности витамина В₆ синтез ксантуреновой кислоты при беременности может вызывать нарушение толерантности к глюкозе (gestational diabetes mellitus) [37, 80]. Назначение беременным в течение 2 нед пиридоксина в дозе 100 мг/сут приводило к уменьшению экскреции ксантуреновой кислоты

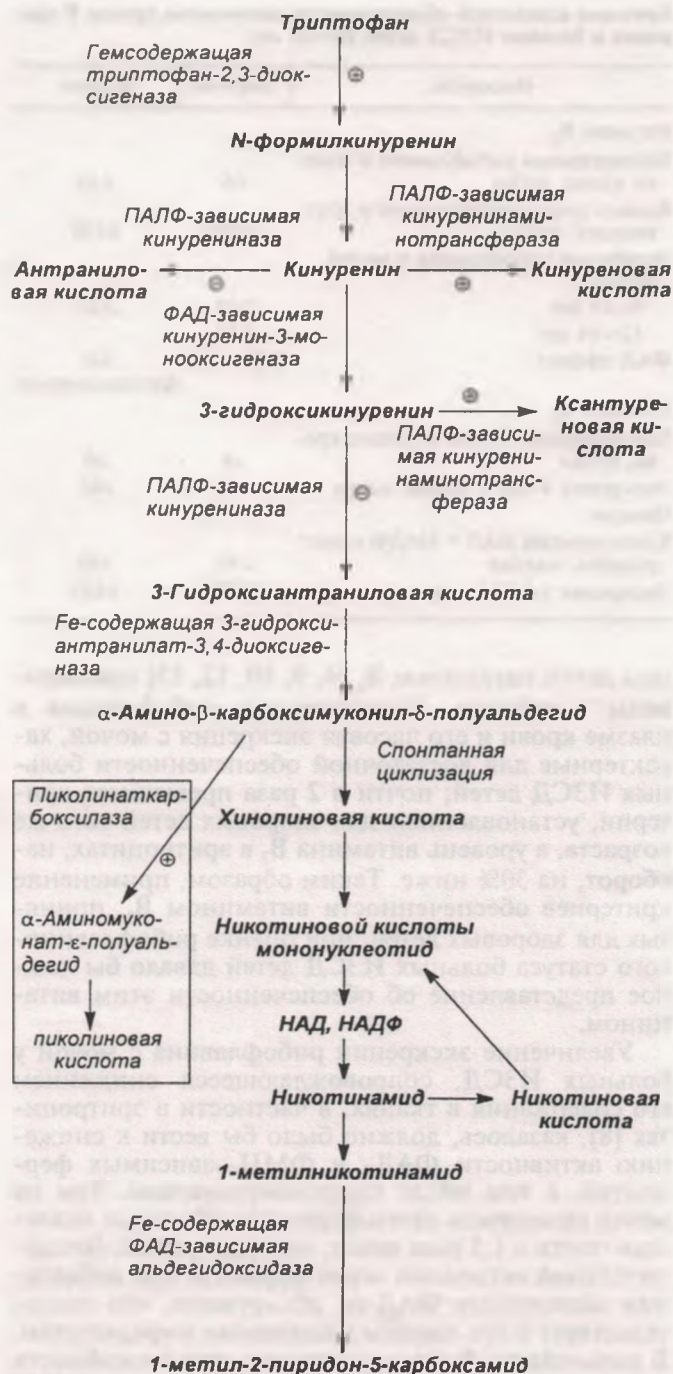


Рис. 3. Схема окислительного метаболизма триптофана. Фрагментом в рамке и значками (+ увеличение, — уменьшение активности фермента) отмечены процессы при ИЗСД.

после нагрузки триптофаном до уровня, характерного для нормально обеспеченных витамином В₆ людей, и сопровождалось нормализацией сахарной кривой. Вместе с тем введение витамина В₆ (в течение 3 нед по 80 мг) как обеспеченным, так и В₆-гиповитаминозным больным сахарным диабетом не сопровождалось снижением уровня глюкозы в крови [68]. Обнаружена также высокая корреляция между активностью триптофан-2,3-диоксигеназы и экскрецией кинуреновой кислоты [33]. Инсулин в физиологических концентрациях ингибирует индукцию триптофан-2,3-диоксигеназы дексаметазоном, но не ингибирует триптофанзависимой индукции [64].

В экспериментах на крысах обнаружено, что активность аминокарбоксимуконатсемиальдегиддекарбоксилазы (пиколинаткарбоксилазы) при аллоксановом диабете возрастает почти в 4 раза по сравнению с контрольными животными (см. рис. 3, фрагмент схемы в рамке), причем это не обусловлено появлением при диабете ее активаторов или ингибиторов [76, 78]. Активность этого фермента обратно пропорциональна концентрации хинолиновой кислоты. Эта ферментативная реакция конкурирует с реакцией спонтанной циклизации α -амино- β -карбоксимуконил- δ -полуальдегида. Между активностью пиколинаткарбоксилазы и экскрецией 1-метилникотинамида (1-МНА) обнаружена обратная корреляция [76]. Таким образом, при сахарном диабете происходит перевод метаболизма триптофана на другой путь, минуя образование НАД и 1-МНА (см. рис. 3, каскад реакций в рамке). Следствием этого является снижение превращения этой аминокислоты в ниацин [76, 78] и соответственно уменьшение экскреции 1-МНА — продукта метаболизма ниацина [6, 21]. Показано, что суточная экскреция 1-МНА при стрептозотоциновом диабете у крыс снижалась, при этом содержание никотинамидных коферментов в печени практически не изменялось [24]. Эти данные хорошо объясняют описанное еще в 50-х годах наблюдение, что введение ниацина или никотинамида крысам с аллоксановым диабетом в условиях парного кормления увеличивает экскрецию 1-МНА как у здоровых, так и у больных животных, тогда как введение триптофана увеличивает экскрецию 1-МНА только у контрольных крыс [59].

Имеются сведения о том, что β -клетки, выделенные из поджелудочной железы крыс, адаптированных к диете с высоким содержанием белков (70%), более устойчивы к действию стрептозотоцина по сравнению с клетками животных, получавших сбалансированный рацион [43]. Содержание крыс на таком рационе в течение 15 дней защищало от воздействия стрептозотоцина по сравнению с животными, получавшими изокалорийный высокоуглеводный рацион (66% углеводы, 16% белок, 8% жиры), что проявлялось в снижении уровня глюкозы в крови и глюкозурии, повышении уровня инсулина в крови [44]. При использовании высокобелковой диеты, обеспечивающей поступление 7–7,8 г триптофана на 1 кг корма, у крыс со стрептозотоциновым и аллоксановым сахарным диабетом наблюдалась тенденция к увеличению содержания как окисленных и восстановленных никотинамидных коферментов в печени, так и экскреции 1-МНА с мочой. Отношение восстановленного пула никотинамидных коферментов к окисленному увеличивалось при этом с 0,29 до 0,65 [8, 25], что, по-видимому, отражает увеличение синтеза ниацина из этой аминокислоты. Сахарпонижающий эффект высокой дозы никотинамида не усиливался при повышении квоты белка рациона, что можно рассматривать как свидетельство в пользу того, что оба нутриента действуют по одному и тому же механизму. Учитывая, что уровень НАД влияет на секрецию и биосинтез инсулина, повышает чувствительность инсулиновых рецепторов, можно предположить, что один из путей описанного в литературе защитного действия высокобелковой диеты при диабете [43, 45] реализуется через интенсификацию сниженного при сахарном диабете эндо-

генного синтеза никотинамидных коферментов и никотинамида из триптофана поступающего с пищей белка. В то же время у больных ИЗСД людей большая часть введенного триптофана выводится в неизменном виде, а также в форме кинуренина, антраиловой и ксантуреновой кислот [84].

Кривая зависимости экскреции 1-МНА от содержания НАД + НАДФ в эритроцитах у больных ИЗСД детей несколько снижена по сравнению с кривой для здоровых детей того же возраста в области концентраций никотинамидных коферментов, превышающих 50 мкг/мл эритроцитов. Однако она расположена выше, чем у здоровых людей с дефицитом рибофлавина, что указывает на то, что изменение обмена ниацина при этом заболевании скорее всего не является следствием недостаточности витамина В₂ [10, 12]. Сниженная суточная экскреция 1-МНА у больных ИЗСД описана в более ранних работах [5, 6, 31, 57], сниженная концентрация никотинамидных коферментов в эритроцитах и лимфоцитах, отмеченная у пациентов с ИЗСД [6, 21, 36], по-видимому, отражает недостаток ниацина в рационе.

Таким образом, хотя сниженная экскреция 1-МНА даже при нормальной обеспеченности организма витамином РР является характерной для этого заболевания, при концентрациях никотинамидных коферментов в эритроцитах, близких к минимальной величине, соответствующей адекватной обеспеченности организма человека этим витамином, участки этих кривых для здоровых и больных ИЗСД совпадают [10]. Это означает, что критерии достаточной обеспеченности ниацином для здоровых и больных диабетом людей существенно не различаются.

Инсулиннезависимый сахарный диабет

В случае инсулиннезависимого сахарного диабета обмен витаминов В₂, В₆ и ниацина принципиальных отличий от обмена у здоровых людей не имеет, поскольку наблюдается полное совпадение кривых зависимости экскреции рибофлавина, 4-ПК и 1-МНА от уровня соответствующих витаминов или коферментных форм в крови, а также кривых зависимости этих показателей от содержания витамина в пище, полученных для больных и здоровых людей [11]. Таким образом, для оценки обеспеченности больных сахарным диабетом типа 2 применимы критерии, принятые для здоровых людей.

Обеспеченность витаминами группы В больных сахарным диабетом

Учитывая, что при оценке обеспеченности больных людей обычно использовали критерии, принятые для здоровых, данные о том, что частота дефицита витамина В₂ среди больных ИЗСД выше, чем среди здоровых [38], требуют критического пересмотра. При использовании установленных нами критериев оценки витаминного статуса, учитывающих особенности обмена витаминов при ИЗСД (см. таблицу), принципиальных различий в обеспеченности витаминами группы В лиц, страдающих этим заболеванием, и здоровых людей не выявлено. Так, недостаточность витамина В₂ обнаруживалась приблизительно у половины обследованных

детей, поступивших на лечение в эндокринологическое отделение детской городской клинической больницы № 1 Москвы в 1991—1998 гг. [10, 16, 23]. Примерно такая же картина наблюдалась у обследованных условно здоровых детей [29]. Дефицит витамина В₆, оцениваемый по содержанию ПАЛФ в плазме крови, отмечается приблизительно у 25% пациентов независимо от продолжительности заболевания, пола и возраста [39, 58]. Дефицит ниацина, оцениваемый по содержанию окисленных никотинамидных коферментов в эритроцитах, обнаруживается среди как больных, так и здоровых людей довольно редко (около 10%) [10, 15].

По наблюдениям 1991—1998 гг., среди как здоровых, так и больных людей адекватно обеспечены всеми витаминами около 20% обследованных. Недостаточность одного витамина выявлялась приблизительно у 30% детей. Практически у половины обследованных недостаток витаминов носил характер полигиповитаминоза, т. е. сочетанного дефицита нескольких витаминов [9, 15, 27, 29]. Обращает на себя внимание тот факт, что в отличие от здоровых детей дефицит витамина С среди больных ИЗСД детей встречается реже (0—13% против 8—68%), что, по-видимому, может объясняться высоким потреблением свежих овощей и фруктов.

Частота встречаемости недостатка витаминов группы В (В₁, В₂, В₆) среди больных инсулиннезависимым сахарным диабетом и условно здорового трудоспособного населения практически одинакова [10, 27, 28, 32]. При сравнительном обследовании больных сахарным диабетом типа 2 и здоровых людей, получавших равноценный рацион без дополнительного включения витаминных препаратов в течение года до начала эксперимента, различий по величине ФАД- и ПАЛФ-эффектов, а также по содержанию фолиевой кислоты в эритроцитах не обнаружено [49].

Подводя итоги, следует еще раз подчеркнуть, что обмен витаминов В₂, В₆ и ниацина при ИЗСД претерпевает некоторые изменения, особенно выраженные в отношении рибофлавина. Установленные критерии адекватной обеспеченности витаминами группы В больных ИЗСД детей и взрослых позволяют проводить правильную оценку обеспеченности этими нутриентами и корректировку рационов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Великий Н. Н., Пархомец П. И., Симонова М. Я. и др. // Пробл. эндокринол. — 1978. — № 1. — С. 83—88.
2. Великий Н. Н., Обросова И. Г., Ефимов А. С. и др. // Вопр. мед. химии. — 1992. — № 4. — С. 45—52.
3. Великий Н. Н., Бурда В. А., Обросова И. Г. и др. // Там же. — 1995. — № 1. — С. 36—38.
4. Вржесинская О. А., Коденцова В. М., Харитончик Л. А. и др. // Там же. — № 6. — С. 58—62.
5. Зелинский Б. А., Зелинский С. Ц. // Теоретические и практические аспекты изучения питания человека: Тез. докл. — М., 1980. — Т. 1. — С. 147—148.
6. Зелинский Б. А., Зелинский С. Ц., Гончаров Л. И., Вернигородский В. С. // Эндокринология. — Киев, 1981. — Вып. 11. — С. 19—22.
7. Коденцова В. М., Алексеева И. А., Спиричев В. Б. // Укр. биохим. журн. — 1992. — № 4. — С. 105—108.
8. Коденцова В. М., Садыкова Р. Е., Древаль А. В. и др. // Пробл. эндокринол. — 1992. — Т. 38, № 6. — С. 56—57.
9. Коденцова В. М., Вржесинская О. А., Денисова С. Н. и др. // Вопр. мед. химии. — 1993. — № 4. — С. 27—31.
10. Коденцова В. М., Вржесинская О. А., Сокольников А. А. и др. // Там же. — № 5. — С. 26—29.
11. Коденцова В. М., Вржесинская О. А., Сокольников А. А. и др. // Там же. — С. 29—33.
12. Коденцова В. М., Вржесинская О. А., Сокольников А. А. и др. // Там же. — С. 33—36.
13. Коденцова В. М., Якушина Л. М., Вржесинская О. А. и др. // Вопр. питания. — 1993. — № 5. — С. 32—36.
14. Коденцова В. М., Вржесинская О. А., Рисник В. В. и др. // Приклад. биохим. — 1994. — Т. 30, № 4—5. — С. 603—609.
15. Коденцова В. М., Вржесинская О. А., Трофименко Е. В. и др. // Вопр. мед. химии. — 1994. — № 2. — С. 45—48.
16. Коденцова В. М. Разработка системы биохимических критериев оценки обеспеченности человека витаминами группы В: Дис. ... д-ра биол. наук. — М., 1996.
17. Коденцова В. М., Пустограев Н. Н., Вржесинская О. А. и др. // Вопр. мед. химии. — 1996. — № 2. — С. 153—158.
18. Межвитаминные отношения при ишемической болезни сердца и гипертонической болезни / Борец В. М., Мирончик В. В., Артаева Л. П. — Минск, 1988.
19. Обросова И. Г., Великий Н. Н., Ефимов А. С. // Вопр. мед. химии. — 1985. — № 2. — С. 130—132.
20. Павловский М. П., Томашевский Я. И., Томашевская А. Я., Сергеев А. А. Изучение обмена тиамина (витамина В₁) и его коррекция у больных с угрожаемых по сахарному диабету: Метод. рекомендации. — Львов, 1982.
21. Подорожный П. Г., Березин П. К. // Актуальные проблемы физиологии, биохимии и патологии эндокринной системы. — М., 1972. — С. 375—376.
22. Попова Т. Ю. // Там же. — С. 377—379.
23. Пустограев Н. Н., Коденцова В. М., Харитончик Л. А. и др. // Педиатрия. — 1997. — № 1. — С. 106—107.
24. Садыкова Р. Е., Коденцова В. М., Сокольников А. А. и др. // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 3. — С. 40—42.
25. Садыкова Р. Е., Коденцова В. М., Древаль А. В. // Там же. — 1994. — № 1. — С. 41—43.
26. Спиричев В. Б., Рымаренко Т. В. // Клин. мед. — 1990. — № 2. — С. 24—30.
27. Спиричев В. Б., Блажевич Н. В., Исаева В. А. и др. // Вопр. питания. — 1995. — № 4. — С. 5—12.
28. Спиричев В. Б., Блажевич Н. В., Исаева В. А. и др. // Там же. — № 6. — С. 3—8.
29. Спиричев В. Б. // Там же. — 1996. — № 5. — С. 45—53.
30. Телушкин П. К., Потапов П. П. // Вопр. мед. химии. — 1995. — № 3. — С. 26—28.
31. Чобитко И. Г. // Саратовский мед. институт. Сб. трудов. — Саратов, 1984. — 110/127. — С. 8—11.
32. Шарафетдинов А. А., Вржесинская О. А., Коденцова В. М. и др. // Пробл. эндокринол. — 1998. — № 1. — С. 13—15.
33. Altman K., Greengard O. // J. Clin. Invest. — 1966. — Vol. 45. — P. 1527—1534.
34. Bender D. A. Nutritional Biochemistry of Vitamins. — Cambridge, 1992. — P. 156—183.
35. Bitar M., Weiner M. // Diabetes. — 1984. — Vol. 33, N 1. — P. 37—43.
36. Chapman M. L., Zaun M. R., Gracy R. W. // Mech. Ageing Develop. — 1983. — Vol. 21, N 2. — P. 157—167.
37. Coelingh-Bennick H. J. T., Schreurs W. H. P. // Brit. Med. J. — 1975. — Vol. 3. — P. 13—15.
38. Cole H. C., Lopez R., Cooperman J. M. // Acta Diabetol. — 1976. — Vol. 13. — P. 25—29.
39. Davis R. E., Colder J. S., Curnow D. H. // Pathology. — 1976. — Vol. 8. — P. 151—156.
40. Driskell J. A. // Nutr. Res. — 1994. — Vol. 14. — P. 293—324.
41. Dulin W. E., Wyse B. M. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1969. — Vol. 130. — P. 992—994.
42. Editorial. // Lancet. — 1976. — Vol. 1. — P. 788.
43. Eizirik D. L., Boschero A. C., Migliorini R. H. // Braz. J. Med. Biol. Res. — 1985. — Vol. 18. — P. 233—235.
44. Eizirik D. L., Tze W. J., Tai J., Migliorini R. H. // Acta Diabetol. — 1986. — Vol. 23. — P. 107—116.
45. Eizirik D. L., Germano C. M., Migliorini R. H. // Ibid. — 1988. — Vol. 25. — P. 117—126.
46. Field J. B., Federman D. P., DeDaniel E. // Diabetes. — 1957. — Vol. 6. — P. 508—514.
47. Fujii E., Tsukahara F., Nomoto T. // Jpn. J. Pharmacol. — 1982. — Vol. 32, N 5. — P. 903—907.
48. Garg A., Grundy S. M. // J. A. M. A. — 1990. — Vol. 264, N 6. — P. 723—726.
49. Havivi E., Bar On H., Reshef A. et al. // Int. J. Vitamin. — 1991. — Vol. 61. — P. 328—333.
50. Ho Ch.-K., Hashim S. // Diabetes. — 1972. — Vol. 21, N 7. — P. 789—793.
51. Holecsek V. // Čas. Lék. Čes. — 1995. — Vol. 134, N 3. — P. 80—83.

52. Hollenbeck C. B., Leklem J. E., Riddle M. C., Connor W. E. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1983. — Vol. 38. — P. 41–51.
53. Ikeda S., Kotake Y. // *Ital. J. Biochem.* — 1986. — Vol. 35. — P. 232–241.
54. Kotake Y., Murakami E. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1971. — Vol. 24. — P. 826–829.
55. Lomoin A., Le Devehat C., Codaccioni J. L. et al. // *Ibid.* — 1980. — Vol. 33. — P. 2595–2600.
56. Long W. K., Carson P. E. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1961. — Vol. 5. — P. 394–397.
57. Lossy F. T., Goldsmith G. A., Saret H. P. // *J. Nutr.* — 1951. — Vol. 45. — P. 213–224.
58. McCann V. J., Davis R. E. // *Aust. N. Z. J. Med.* — 1978. — Vol. 8. — P. 259–261.
59. McDaniel E. C., Hundley J. M., Sebrell W. H. J. *Nutr.* — 1956. — Vol. 59. — P. 407–423.
60. Mahdy S. A. // *J. Egypt. Med. Assoc.* — 1976. — Vol. 59. — P. 39–48.
61. Masiello P., Bergamini E. // *Experientia.* — 1977. — Vol. 33. — P. 1246–1247.
62. Murakami E. // *J. Biochem.* — 1968. — Vol. 63. — P. 573–577.
63. Murakami E., Kotake Y. // *Ibid.* — 1972. — Vol. 72. — P. 251–259.
64. Nakamura T., Shinno H., Ichihara A. // *J. Biol. Chem.* — 1980. — Vol. 255. — P. 7533–7535.
65. Navazio F., Siliprandi N. // *Experientia.* — 1955. — Vol. 11. — P. 280–281.
66. Oka M., Zeppanen V. V. E. // *Acta Med. Scand.* — 1963. — Vol. 173, N 3. — P. 361–364.
67. Pollack H., Bookman J. J. // *J. Lab. Clin. Med.* — 1951. — Vol. 38. — P. 561–573.
68. Rao R. H., Vigg B. L., Rao K. S. J. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1980. — Vol. 50, N 1. — P. 198–200.
69. Rao G. M., Morghom L. O., Kabur M. N., Mohmud B. H. // *Indian J. Med. Sci.* — 1989. — Vol. 43. — P. 118–121.
70. Rasschaert G. // *Acta Diabetol.* — 1993. — Vol. 30, N 1. — P. 6–10.
71. Reddy A. S. // *Metabolism.* — 1978. — Vol. 27. — P. 531–537.
72. Reddy A. S. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1978. — Vol. 157. — P. 690–693.
73. Reddy A. S. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1986. — Vol. 882. — P. 71–76.
74. Reddy A. S., Frank O., Baker H. // *Int. J. Vitamin.* — 1990. — Vol. 60. — P. 252–254.
75. Rogers K. S. // *Biochem. Med. Metab. Biol.* — 1994. — Vol. 52, N 1. — P. 10–17.
76. Sanada H., Miyazaki M., Takahashi T. // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* — 1980. — Vol. 26. — P. 449–459.
77. Schein P., Loftus S. // *Cancer.* — 1968. — Vol. 28. — P. 1501–1506.
78. Shibata K. // *Agric. Biol. Chem.* — 1987. — Vol. 51. — P. 811–816.
79. Som S., Basu D., Mukherjee S., Deb S. et al. // *Metabolism.* — 1981. — Vol. 30. — P. 572–577.
80. Spellacy W. N., Buhi W. C., Birk S. A. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1977. — Vol. 127. — P. 599–602.
81. Straub R. H., Rokitzki L., Shumacher T. et al. // *Int. J. Vitamin.* — 1993. — Vol. 63. — P. 239–240.
82. Vague P., Picq R., Bernal M. et al. // *Diabetologia.* — 1989. — Vol. 32, N 5. — P. 316–321.
83. Wilson R. D., Davis R. E. // *Pathology.* — 1977. — Vol. 9. — P. 95–98.
84. Wiseman M. N., Kalant N., Hoffman M. M. // *J. Lab. Clin. Med.* — 1958. — Vol. 52. — P. 27–32.
85. Wright J. R., Mendola J., Lacy P. E. // *Experientia.* — 1988. — Vol. 44, N 1. — P. 38–40.

Поступила 25.01.99

◆ РЕФЕРАТЫ¹

Снижение риска ночных гипогликемий при лечении пролонгированной формы инсулина лизпро

(Roach P., Trautmann M., Anderson J. Lower incidence of nocturnal hypoglycemia during treatment with a novel protamine-based formulation of insulin lispro // *The Abstractbook of the American Diabetes Association 58-th Annual Meeting and Scientific Session.* — June 11–16, 1998. — P. 358)

Проведено исследование, в котором 53 больных сахарным диабетом типа 2 получали 2 раза в сутки готовую смесь "классических" инсулинов (20% простого и 80% НПХ) или смесь из 25% инсулина лизпро и 75% недавно созданного препарата лизпро со средней продолжительностью действия. Исследование было перекрестным, рандомизированным, но не слепым (в связи с разным режимом введения этих препаратов перед едой). В группе обследованных, получавших препарат лизпро, наблюдался меньший подъем гликемии после еды, но среднесуточная гликемия и уровень Hb A_{1c} в обеих группах были одинаковы. При этом в группе пациентов, получавших инсулин лизпро, достоверно реже возникали ночные гипогликемии (6% против 20%; $p = 0,03$). Таким образом, применение смеси препаратов инсулина лизпро обеспечивает более благоприятный профиль сахаропонижающего действия, чем смесь "классических" инсулинов.

© 1999 by the American Diabetes Association, Inc.

The American Diabetes Association takes no responsibility for the accuracy of the translation from English.

Проблема неудовлетворительной компенсации СД при нормальном уровне Hb A_{1c}

(Sternberg F., Salgado M. I., Hoss U., Fussganger R. Continuous tissue glucose monitoring reveals poor metabolic state in IDDM patients with acceptable Hb A_{1c} undergoing intensified insulin therapy // *The Abstractbook of the American Diabetes Association 58-th Annual Meeting and Scientific Session.* June 11–16, 1998. — 0–240)

Низкий уровень Hb A_{1c} при интенсифицированном лечении СД типа 1 обычно считается признаком удовлетворительной компенсации, хотя этот показатель отражает лишь средне-

суточный уровень гликемии, но не его колебания. Для получения более достоверных данных у 7 "хорошо компенсированных" (Hb A_{1c} = $6,9 \pm 0,8\%$) пациентов с СД типа 1 в течение 2 сут проводили ежeminутное мониторирование гликемии с помощью нового биосенсора глюкозы с имплантируемым датчиком, основанного на ферментно-амперометрическом методе в сочетании с микродиализом. Параллельно проводили самоконтроль гликемии в капиллярной крови, результаты которого сравнивали с данными прибора. В среднем за сутки гликемия составила 7,0 ммоль/л, однако были обнаружены ее колебания от 1,3 до 19,6 ммоль/л. Среднее число гипогликемий было равно 1,4 на 1 пациента в сутки (1/3 из них приходилась на ночное время), частота "феномена утренней зари" составила 0,5 случая на 1 пациента в сутки. Все эти данные свидетельствуют о том, что при приемлемом уровне Hb A_{1c} качество компенсации СД может быть далеким от желаемого; в частности, среднесуточный уровень гликемии может занимать из-за частых гипогликемий.

© 1999 by the American Diabetes Association, Inc.

The American Diabetes Association takes no responsibility for the accuracy of the translation from English.

Применение биосенсора глюкозы с имплантируемым датчиком для оповещения о гипогликемии

(Hoss U., Ehret G., Salgado M. et al. Hypoglycemia alarm based on microdialysis, enzymatic-amperometric glucose sensing and pattern recognition // *The Abstractbook of the American Diabetes Association 58-th Annual Meeting and Scientific Session.* June 11–16, 1998. — P. 350)

Немецкие ученые сообщили о разработке нового устройства, цель которого — оповещать о приближении гипогликемии. Прибор использует ферментно-амперометрический метод определения уровня глюкозы. В подкожную клетчатку передней брюшной стенки имплантируется датчик для получения глюкозы из межклеточной жидкости путем микродиализа. Через катетер внутрь датчика постоянно поступает раствор глюкозы заданной концентрации. Если концентрация глюкозы в межклеточной жидкости становится ниже, чем в перфузионном растворе, датчик генерирует соответствующий сигнал. Прибор испытан в эксперименте: доказано, что датчик реагирует на содержание глюкозы, лишь на 10% меньше, чем в перфузионном

¹Составитель О. В. Удовинченко.