17. *Orrenius S., McConkey D. J., Bellomo G.* // Trends Pharmcol. Sci. — 1989. — Vol. 10. — P. 281—285.
18. *Patino R., Ibarra J., Molino A.* // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37, N 3. — P. 333.
19. *Pieper G. M., Murray M. J.* // Biochem. Med. Metab. Biol. — 1987. — Vol. 38. — P. 111—120.
20. *Popper D. A., Shiau Y. F., Reed M.* // Amer. J. Physiol. — 1985. — Vol. 249. — P. 161—167.
21. *Randle P. J., Hales C. N., Garland P. B.* // Lancet. — 1963. — Vol. 1. — P. 785—789.
22. *Randle P. J., Kerbey A. L., Espinal J.* // Diabet. Metab. Rev. — 1988. — Vol. 4. — P. 623—638.
23. *Reaven G. A., Chag H., Hoffmal B. B.* // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 28—32.
24. *Regan T. J., Lyons M. M., Ahmed J. J.* et al. // J. clin. Invest. — 1977. — Vol. 60. — P. 885—899.
25. *Rodrigues B., McNeill J. H.* // Cardiovasc. Res. — 1992. — Vol. 26. — P. 913—922.
26. *Rosen P., Ballhausen T.* // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 1157—1168.
27. *Rubler S., Diugash J., Yuceoglu Y. Z.* et al. // Amer. J. Cardiol. — 1972. — Vol. 30. — P. 595—602.
28. *Schaffer S. W.* // Mol. cell. Biochem. — 1991. — Vol. 107. — P. 1—20.
29. *Shipp J. C., Opie L. H., Challoner D.* // Nature. — 1961. — Vol. 189. — P. 1018—1019.
30. *Solomon S. S., Heckemeyer C. M., Barker J. A.* // Endocrinology. — 1985. — Vol. 117. — P. 1350—1354.
31. *Stevens M. J.* // Diabet. Med. — 1995. — Vol. 12. — P. 292—295.
32. *Trovati M., Massucco P., Mattiello L.* // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 936—941.
33. *Weber K. T., Anversa P., Armstrong P. W.* et al. // J. amer. Coll. Cardiol. — 1992. — Vol. 20. — P. 3—16.

Поступила 26.12.96

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-085:577.164.15 (048.8)

В. А. Горелышева, О. М. Смирнова, И. И. Дедов

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НИКОТИНАМИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН

В последние годы стало очевидным, что ведущую роль в развитии инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) играют аутоиммунные механизмы. По современным представлениям ИЗСД является классическим органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, при котором β-клетки разрушаются с участием механизмов, опосредованных Т-лимфоцитами и циркулирующими аутоантителами. Однако имеются экспериментальные доказательства, что первичным механизмом повреждения β-клетки является действие цитокинов. Таким образом, разрушение β-клеток происходит в две фазы: первая — независимая от лимфоцитов, начальная, вторая — опосредованная действием Т-лимфоцитов.

Согласно Копенгагенской модели патогенеза ИЗСД [38], факторы внешней и внутренней среды (вирусы, химические вещества, пищевые факторы, интерлейкин-1) вызывают активацию процесса свободнорадикального окисления в β-клетках. Под воздействием свободных радикалов (O_2^-, NO) белки β-клетки меняют свои природные свойства ("денатурируют") и становятся антигенами для собственной иммунной системы. Повышенная чувствительность β-клетки к действию свободных радикалов обусловлена тем, что в ней снижена активность антиоксидантных защитных систем (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы). "Иными словами β-клетки при ИЗСД гибнут потому, что это β-клетки" [38].

Токсичные свободные радикалы кислорода (O_2^-) и окись азота (NO) вызывают нарушения в структуре ДНК инсулинпродуцирующих клеток, стимулируют патологическую активацию поли(АДФ-рибоз)синтетазы, ответственной за репликацию ДНК, что приводит к повышению утилизации НАД$^+$ с последующим истощением его запасов в клетке: это является причиной снижения синтеза протеинов, включая проинсулин, и последующей гибели β-клетки.

Среди возможных средств фармакологической регуляции свободнорадикальных процессов в организме могут быть использованы различные вещества, в частности витамины (α-токоферола ацетат, никотинамид, аскорбиновая кислота) и др.

Одним из наиболее интересных и перспективных препаратов, которые могут быть применены не только для лечения ИЗСД, но и для его профилактики, является никотинамид. В 1947 г. A. Lazarow [32] первым сообщил о том, что введение крысам никотинамида предотвращает развитие аллоксанового диабета. Дальнейшее изучение препарата стало возможным после разработки экспериментальных моделей ИЗСД [43].

Никотинамид (амид никотиновой кислоты) по строению и действию близок к никотиновой кислоте и рассматривается как витамин PP. Суточная потребность в никотинамиде составляет около 20 мг. Фармакокинетика препарата в настоящее время изучается. Известно, что период полувыведения составляет 9 ч. Никотинамид накапливается преимущественно в печени и эритроцитах [45].

Имеется много экспериментальных данных, подтверждающих, что никотинамид в отличие от никотиновой кислоты замедляет или приостанавливает развитие диабета у NOD-мышей [20, 37], а также развитие инсулита под действием малых доз стрептозотоцина [51].

Установлено также, что никотинамид подавляет отторжение пересаженных β-клеток у NOD-мышей [39] и благоприятствует регенерации островковых клеток у крыс с частичной панкреатэктомией [27, 61].

Одним из механизмов действия никотинамида является ингибирование патологической активности полиаденозиндифосфатрибозсинтетазы, следующей за поражением ДНК β-клеток свободными радикалами кислорода [40, 51]. Такое подавление позволяет избежать уменьшение содержания НАД$^+$ в β-клетке, что благоприятно влияет на синтез проинсулина. Доказано, что никотинамид

также ингибирует (in vitro) активированные макрофаги, выделяющие огромное количество свободных радикалов, повреждающих β-клетки [29, 31, 36]. Экспериментально установлено, что преинкубация с никотинамидом защищает ДНК и митохондрии β-клеток от повреждения свободными радикалами [15, 30].

Высокие дозы никотинамида не оказывают токсического действия на островковые клетки. Напротив, никотинамид способствует сохранению структуры клетки, стимулирует синтез инсулина и является сильным ингибитором роста соединительной ткани [55].

Недавно были получены данные о том, что никотинамид способен блокировать nitric oxide (NO)-синтетазу, препятствуя таким образом накоплению токсичных NO-радикалов — важного элемента аутоиммунного поражения β-клеток [13, 17, 28].

Исследования ряда авторов [1, 2, 4] подтверждают, что способность никотинамида тормозить окисление липидов в микросомах обусловлена взаимодействием его с цитохромом Р-450. Однако связывание цитохрома Р-450 с никотинамидом, по-видимому, не является единственным механизмом его антиокислительного действия. Никотинамид в концентрациях 50 и 100 мМ способен значительно подавлять хемилюминесценцию не только в микросомальной фракции, но и в плазме крови. На основании этих данных можно предположить, что одним из механизмов антиоксидантного действия никотинамида является его способность непосредственно взаимодействовать с гидроперекисями липидов с образованием в этих реакциях N-оксида никотинамида [1]. Имеются сообщения о том, что никотинамид служит блокатором гидроксильных радикалов (OH^-) [24, 33, 59].

Таким образом, никотинамид, тормозя аутоиммунные процессы и снижая активность перекисного окисления липидов, оказывает защитное действие на β-клетки, воздействуя тем самым на два направления патогенетической цепи в развитии заболевания.

Помимо указанных свойств, никотинамид является одним из активных ингибиторов липаз и фосфолипаз [8]. Он предотвращает рост концентрации свободных жирных кислот и тем самым их повреждающее действие на клеточные мембраны. Препарат способствует нормализации внутриклеточной регуляции углеводного обмена [9]. Составными частями гипогликемизирующего действия никотинамида являются ингибирование ключевых ферментов глюконеогенеза в печени крыс, что определяется повышением окислительных свойств NAD-пар цитоплазмы гепатоцитов; повышение чувствительности инсулиновых рецепторов; интенсификация процессов окисления глюкозы в инсулиннечувствительных тканях; усиление биосинтеза и секреции инсулина в неповрежденных β-клетках; участие в гормонально-пострецепторных взаимодействиях. Никотинамид относят также к группе "антисорбитоловых" препаратов. Никотинамид повышает содержание окисленных форм (НАД и НАДФ) при практически неизмененном уровне восстановленных форм. Он вызывает сдвиг окислительно-восстановительного состояния никотинамидных коферментов в сторону возрастания окислительных свойств, что обусловливает угнетение образования сорбитола в альдозо-редуктазной реакции и активации его окисления в сорбитол-дегидрогеназной реакции. Это в конечном счете приводит к снижению содержания сорбитола [3, 10].

Таким образом, в настоящее время описано несколько механизмов действия никотинамида: уменьшение токсичного действия свободных радикалов кислорода [33, 59], улучшение секреции инсулина путем повышения содержания NAD^+ в клетке. Никотинамид также способствует регенерации β-клетки [42], предотвращает токсическое влияние NO на островковые клетки [28], а также снижает тормозящее влияние интерлейкина-1b на выделение инсулина β-клетками [16, 45]. Никотиновая кислота подобного действия не оказывает.

Никотинамид дает выраженный лечебный эффект при сахарном диабете. Опыт его использования у больных диабетом с ангиопатиями показал хорошие результаты [7].

Вместе с тем нам практически не встретилось отечественных работ, посвященных изучению действия никотинамида у больных с впервые выявленным ИЗСД, тогда как в современной зарубежной литературе этому вопросу уделяется большое внимание. Работы проводятся для изучения защитного действия никотинамида с целью сохранения секреторной способности β-клеток [18, 23, 35, 43, 45, 52, 53].

Хотя в экспериментальных работах давно была установлена способность никотинамида предотвращать разрушение β-клеток [32], клиническое его применение при сахарном диабете начато в середине 80-х годов. Одними из первых были опубликованы данные [52, 54] о том, что высокие дозы никотинамида (3 г в сутки) способствуют повышению частоты клинической ремиссии у больных с впервые выявленым ИЗСД, при этом отмечается значительное снижение суточной потребности в инсулине и достоверное увеличение секреции инсулина.

Спонтанное увеличение инсулиновой секреции, оцененное по уровню С-пептида, наблюдается у больных с впервые выявленным ИЗСД в начале лечения экзогенным инсулином [54], и это затрудняет оценку терапевтического эффекта никотинамида. Однако через 6 мес после клинического начала заболевания обычно отмечается неуклонное снижение секреции инсулина [50].

P. Vague и соавт. применяли высокие дозы никотинамида у больных ИЗСД по истечении 2-летнего периода болезни тогда, когда период ремиссии закончился [59]. Было отмечено, что и в этом случае уровень HbA1c был значительно ниже, а уровень базального и стимулированного С-пептида — существенно выше в группе больных, получавших 3 г никотинамида в сутки, по сравнению с группой контроля.

Диапазон доз никотинамида, применяемых в лечебных целях при ИЗСД, довольно широк и колеблется от 200 мг/сут [46] до 3 г/сут [53]. Сообщается об эффективности других доз никотинамида: 1 г/сут [18], 1,5 г/сут [35]. Результаты, полученные исследователями, неоднозначны.

Большинство авторов отмечают значительное улучшение метаболического контроля, снижение потребности в инсулине, повышение уровней базального и стимулированного С-пептида, увеличение частоты ремиссии. Однако после отмены никотинамида все эти показатели значительно ухудшаются [5, 35, 46, 52, 53].

В то же время H. Chase и соавт. [18] не обнаружили существенных различий в уровнях базального и стимулированного С-пептида, суточной потребности в инсулине, уровне HbA1c между пациентами, получавшими никотинамид, и контрольной группой. Аналогичные данные приводят H. Ilkova и соавт. [26].

Отсутствие эффекта от применения никотинамида могло зависеть от нескольких факторов: возраста больных, остроты начала заболевания, поскольку известно, что в более молодом возрасте уменьшение массы функционирующих β-клеток происходит более быстро, достигая к концу первого года заболевания критических значений [41]. В этих случаях не приходится рассчитывать на успех [50, 58].

Эти данные были подтверждены в одной из последних работ группы исследователей под руководством P. Pozzilli [45]. Авторами показано, что никотинамид может сохранить и улучшить функцию β-клеток у больных с началом заболевания в постпубертатном периоде (старше 15 лет). Несмотря на то что дозы никотинамида, применяемые для лечения больных с впервые выявленным ИЗСД, в 100—150 раз превышают суточную потребность в нем здорового человека, существенных побочных эффектов при его использовании не отмечено [42, 53].

С тех пор как никотинамид и никотиновая кислота были использованы для лечения шизофрении, литература по психиатрии является хорошим источником информации, касающейся побочного действия этих препаратов. Диапазон применяемых при этом доз был весьма широк и колебался от 3 до 12 г в сутки. Токсическое поражение печени встречалось крайне редко — описан только один случай из 6000 наблюдений [25]. Таким образом, по данным литературы, прием никотинамида в дозе 3 г в сутки относительно безопасен, хотя целесообразен регулярный контроль функции печени.

Обсуждается вопрос о возможном канцерогенном действии никотинамида. T. Yamagami и соавт. [60] показали, что никотинамид вместе с аллоксаном и стрептозотоцином оказывает канцерогенное действие у крыс. Однако впоследствии не сообщалось данных в отношении онкогенного действия никотинамида у животных [40]. Более того, исследования S. Le Doux [33], проведенные в культуре клеток инсулиномы крыс, показали, что прямые повреждения цепи ДНК в аллоксановой модели диабета уменьшались в присутствии никотинамида. Поэтому нет никаких веских аргументов, запрещающих применение никотинамида у больных ИЗСД [42, 53].

В настоящее время имеется два основных направления в исследовании свойств никотинамида. Первое — изучение эффективности никотинамида в доклинической стадии развития сахарного диабета у взрослых и детей [21, 22]. В стадии иммунологических нарушений, когда β-клетки еще не истощились и способны производить большое количество инсулина, никотинамид может быть особо эффективен [31, 34, 42]. Рекомендуется назначать никотинамид родственникам больных сахарным диабетом первой степени родства при выявлении у них высоких титров антител к β-клетке (ICA) — более 20 JDF units. Вместе с тем при уровне ICA 80 и более JDF препарат менее эффективен.

Второе направление — исследование эффективности никотинамида у больных с впервые выявленным ИЗСД в стадии клинической манифестации.

а) Необходимо определить достаточные и эффективные дозы, обеспечивающие наступление клинической ремиссии, сохранение остаточной инсулиновой секреции и улучшение метаболического контроля.

б) Следует изучить возможность сочетания с другими препаратами, в частности с иммуномодуляторами. В схемы лечения могут быть включены интенсифицированная инсулинотерапия [14, 48], низкие дозы циклоспорина А [56], глюкокортикоиды [57], ингибиторы свободных радикалов [44, 47], поскольку все эти препараты влияют на различные стадии инсулита.

Никотинамид и его сочетание с α-токоферола ацетатом были нами применены в комплексной терапии больных с впервые выявленным ИЗСД [5, 6, 11, 12, 19, 49]. В группу обследованных был включен 61 пациент (33 женщины и 28 мужчин) в возрасте от 17 до 30 лет (21,4 ± 6,3 года). Длительность заболевания колебалась от 1 до 10 мес. Все больные исходно были в состоянии декомпенсации (HbA1c 10,9 ± 1,72%). Интеркуррентные заболевания и сосудистые осложнения отсутствовали. Все пациенты получали лечение диетой и инсулином (инсулин средней продолжительности действия дважды в день и короткого действия перед каждым приемом пищи).

Все больные были разделены на 4 группы методом случайной выборки.

В 1-й группе ($n = 12$), помимо традиционной инсулинотерапии, больным назначали α-токоферола ацетат в дозе 10 мг на 1 кг массы тела в сутки (600—800 мг/сут) в течение 6 мес.

Во 2-й группе ($n = 11$) больные получали никотинамид в дозе 20 мг на 1 кг массы тела в сутки (1600—1800 мг/сут) в течение того же периода.

В 3-й группе ($n = 12$) проведено лечение сочетанием вышеуказанных препаратов в тех же дозах.

В четвертой группе ($n = 26$) больные получали только инсулинотерапию. (В дальнейшем 8 человек были исключены в связи с отказом от обследования).

Об эффективности проводимого лечения судили по степени компенсации углеводного обмена (HbA1c), уровням базального и стимулированного пищевой нагрузкой С-пептида, суточной потребности в инсулине (доза инсулина на 1 кг массы тела), частоте развития клинической ремиссии.

Проведена оценка функциональной активности мононуклеарных клеток по способности секретировать интерлейкин-1 и содержанию этого цитокина в сыворотке крови.

При применении различных схем лечения нами были получены следующие результаты: отме-

чено достоверное повышение уровня стимулированного С-пептида в группах больных, получавших никотинамид и его сочетания с α-токоферола ацетатом. После отмены антиоксидантов к концу первого года наблюдения достаточные уровни стимулированного С-пептида сохранялись в этих же группах. В группе больных, получавших монотерапию инсулином, отмечено неуклонное снижение уровня С-пептида.

Лучшие показатели компенсации по уровню гликированного гемоглобина наблюдались в группах больных, получавших никотинамид и его сочетание с α-токоферола ацетатом, но только в группе пациентов, получавших сочетание антиоксидантов, этот показатель приблизился к норме. После отмены антиоксидантов во всех группах отмечено ухудшение показателей компенсации.

Содержание интерлейкина-1 в сыворотке крови снизилось во всех группах обследованных, но максимально приблизилось к норме только в группе пациентов, которым был назначен никотинамид. Функциональная активность мононуклеарных клеток по способности секретировать интерлейкин-1 неуклонно нарастала у больных, получавших лечение только инсулином. Значительно меньшее нарастание этого показателя отмечено в группах пациентов, получавших антиоксиданты. Это увеличение было минимальным у больных, получавших, помимо инсулинотерапии, сочетание никотинамида и α-токоферола ацетата. Полученные результаты позволили предположить, что применение никотинамида и его сочетание с α-токоферола ацетатом может препятствовать развитию новой аутоиммунной атаки против оставшихся β-клеток.

При применении антиоксидантов нами отмечено достоверное повышение активности защитных ферментов клетки (СОД и ГЛП), оно было наибольшим в группе пациентов, получавших сочетание антиоксидантов.

Критерием клинической ремиссии считали потребность в инсулине не более 0,4 ЕД на 1 кг массы тела при условии поддержания нормогликемии и агглюкозурии и уровня HbA1c ⩽ 6%. В группе пациентов, получавших монотерапию инсулином, ремиссия наступила в 17% наблюдений, при использовании α-токоферола ацетата — в 33%, никотинамида — в 45%, и сочетания α-токоферола ацетата и никотинамида — в 89% наблюдений.

В ходе нашего обследования мы не выявили побочных эффектов при применении достаточно больших доз указанных препаратов.

На основании полученных нами данных был сделан вывод о том, что применение в комплексной терапии впервые выявленного ИЗСД достаточных доз никотинамида и α-токоферола ацетата вызывает увеличение секреции С-пептида, улучшение компенсации углеводного обмена, снижение потребности в инсулине, способствует развитию клинической ремиссии заболевания. Сдерживающий эффект сочетания никотинамида и α-токоферола ацетата на функциональную активность мононуклеарных клеток может предотвратить развитие новой аутоиммунной атаки и защитить оставшиеся β-клетки от токсичных продуктов свободнорадикального окисления. Это позволяет предположить, что применение указанных препаратов необходимо на самых ранних этапах заболевания.

Тем не менее на сегодняшний день остаются нерешенными многие вопросы как теоретического, так и практического плана. Необходимо разработать алгоритм применения никотинамида и α-токоферола ацетата, уточнить длительность курсов и целесообразность их повторения, вопросы ежедневной и курсовой доз, необходимого и достаточного набора иммунологических, метаболических и функциональных маркеров для формирования групп высокого риска и дальнейшего слежения за эффективностью терапии.

Другой стороной проблемы является необходимость ранней профилактики сосудистых осложнений диабета. В этом смысле, учитывая их патогенез, антиоксидантные препараты незаменимы. Согласно нашим данным [11], уже в дебюте ИЗСД у ряда больных с поликлональной активацией иммунной системы, усилением процессов пероксидации липидов и ослаблением антиоксидантной защиты появляются условия для развития первых признаков сосудистых осложнений заболевания. Это делает необходимым назначение комплексной терапии никотинамидом и антиоксидантными препаратами уже в дебюте заболевания, что позволит улучшить течение заболевания и отсрочить развитие поздних сосудистых осложнений [45].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абакумов Г. З., Бушма М. И., Лукиенко П. И.* // Вопр. мед. химии. — 1988. — № 1. — С. 39—41.
2. *Арчаков А. И.* Микросомальное окисление. — М., 1975.
3. *Великий Н. Н., Обросова И. Г., Ефимов А. С.* // Вопр. мед. химии. — 1992. — № 4. — С. 45—52.
4. *Владимиров Ю. А.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М., 1972.
5. *Горелышева В. А.* Перекисное окисление липидов и состояние антиокислительных ферментов у больных с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — С. 39—42.
6. *Горелышева В. А., Смирнова О. М., Романовская Г. А., Филиппов И. К.* // Клин. фармакол. и тер. — 1993. — № 3. — С. 51—53.
7. *Ефимов А. С.* Диабетические ангиопатии. — М., 1989.
8. *Меерсон Ф. З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М., 1984.
9. *Обросова И. Г.* Изучение действия никотинамида на сорбитоловый путь обмена глюкозы при экспериментальном диабете: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1985.
10. *Обросова И. Г., Великий Н. Н., Ефимов А. С.* // Пробл. эндокринол. — 1988. — № 1. — С. 74—80.
11. *Смирнова О. М.* Клинические, иммуногенетические гормонально-метаболические аспекты впервые выявленного инсулинзависимого сахарного диабета (клиника, диагностика, лечение, профилактика): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.
12. *Смирнова О. М., Горелышева В. А., Арбузова М. И.* и др. // Симпозиум. Сахарный диабет сегодня: Материалы. — М., 1995. — С. 33.
13. *Andersen H. U., Jorgensen K. H., Egeberg J.* // European Association for the Study of Diabetes. 29-th Annual Meeting Abstracts-Istanbul, 1993. — N 231. — P. A62.
14. *Brunetti P., Bolli G. B.* // Immunotherapy of Type I Diabetes / Eds D. Andreani, H. Kolb, P. Pozzilli. — Chichester, 1989.
15. *Burkard V., Fengler E. M., Kolb H.* // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. A215.
16. *Buscema M., Vinci C., Gatta C.* et al. // Metabolism. — 1992. — Vol. 41. — P. 296—300.
17. *Cetkovic-Cvrlje M., Sandler S., Eizirik D. L.* // European Association for the Study of Diabetes. 29-th Annual Meeting. Abstracts — Istanbul, 1993. — N 229. — P. A61.
18. *Chase H. P., Batter-Simon N., Garg S.* // Diabetologia. — 1990. — Vol. 33. — P. 444—446.

19. *Dedov I. I., Gorelysheva V. A., Smirnova O. M.* et al. // International Diabetes Congress: 15-th Abstracts. Kobe. — 1994. — P. 314.
20. *Elliott R. B., Bibby N. J., Reddy S.* // Immunology of Diabetes. (Proceedings. 19-th International Workshop) / Eds E. Shafir, P. Vardy. — Jerusalem, 1990. — P. 34.
21. *Elliott R. B., Chase H. P., Pilcher C. C.* // The Immunology of Diabetes (9-th International Workshop) — Melbourne, 1988. — P. 18.
22. *Elliott R. B., Chase H. P.* // Diabetologia. — 1991. — Vol. 34. — P. 362—365.
23. *Gorelysheva V. A., Smirnova O. M., Dedov I. I.* // Horm. Metab. Res. — 1995. — Suppl. 1. — P. 14.
24. *Grankvist K., Marklund S. L., Taljedal J.-B.* // Biochem. J. — 1981. — Vol. 182. — P. 17—23.
25. *Hoffer A.* // Schizophrenia. — 1969. — Vol. 1. — P. 78—87.
26. *Ilkova H., Gorpe U., Kadioglu P.* et al. // International Congress of Endocrinology, 9-th: Abstracts. — Nice, 1992. — P. 376.
27. *Jnone Y., Tanigawa K., Tamura K.* et al. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. A115.
28. *Kallman B., Burkard U., Krancke K. D.* et al. // Life Sci. — 1992. — Vol. 51. — P. 671—678.
29. *Kolb H., Burkard V., Appels M.* // J. Autoimmun. — 1990. — Vol. 3. — P. 1—4.
30. *Kroncke K.-D., Funda J., Berschick B.* // Diabetologia. — 1991. — Vol. 34. — P. 232—238.
31. *Lampeter E. F.* // Diabet. Metab. — 1993. — Vol. 19, N 1—2. — P. 105—109.
32. *Lazarow A.* // Anat. Rec. — 1947. — Vol. 97. — P. 353—358.
33. *Le Doux S. P., Hall C. R., Forbes P. M.* // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 1015—1019.
34. *Manna R., Migliore A., Martin L. S.* // Brit. J. clin. Pract. — 1992. — Vol. 46, N 3. — P. 177—179.
35. *Mendola G., Casamitjana R., Gomis R.* // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32. — P. 160—162.
36. *Mendola J., Wright J. R., Lacy P. E.* // Diabetes. — 1989. — Vol. 35. — P. 379—385.
37. *Nakajama H., Fujino-Kurihara H., Hanafusa T.* et al. // Biomed. Res. — 1985. — Vol. 6. — P. 185—189.
38. *Nerup J.* // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37, Suppl. 2. — P. S82—S89.
39. *Nomicos I. N., Prowse S. J., Carotenuto P.* // Diabetes. — 1986. — Vol. 35. — P. 1302—1304.
40. *Okamoto H.* // Bio Essays. — 1985. — Vol. 2. — P. 15—21.
41. *Pipeleers D., Ling Zh.* et al. // Diabet. Metab. Rev. — 1992. — Vol. 8, N 3. — P. 209—227.
42. *Pociot F., Reimers J. I., Andersen H. U.* // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36, N 6. — P. 574—576.
43. *Pozzilli P., Lampeter E., Di Mario U., Andreani D.* // Immunotherapy of Type I Diabetes. — London, 1989. — P. 35—54.
44. *Pozzilli P.* The IMDIAB Study Group // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37. — P. 314.
45. *Pozzilli P., Visalli N., Signore A.* et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 848—852.
46. *Pozzilli P., Visalli N., Ghirlanda G.* // Diabet. Med. — 1989. — Vol. 6. — P. 568—572.
47. *Pozzilli P., Andreani D.* // Diabet. Metab. Rev. — 1993. — Vol. 9. — P. 219—239.
48. *Shah S. C., Malone J. I., Simpson M. E.* // N. Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 320. — P. 550—554.
49. *Smirnova O., Tchugunova L., Gorelysheva V.* et al. // Horm. Metab. Res. — 1995. — Suppl. 1. — P. 14.
50. The DCCT Research Group. Effects of age, duration and treatment of insulin-dependent diabetes mellitus on residual beta-cell function: Observation during eligibility teasting for the diabetes control and complications trial (DCCT) // J. clin. Endocrin. Metab. — 1987. — Vol. 65. — P. 30—36.
51. *Uchigata Y., Yamamoto H., Nagai H.* et al. // Diabetes. — 1983. — Vol. 32. — P. 316—318.
52. *Vague P., Vialettes B., Lassmann-Vague V.* // Lancet. — 1987. — Vol. 1. — P. 619—620.
53. *Vague P., Picq R., Bernal M.* // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32. — P. 316—321.
54. *Vague P., Vialettes B., Lassman V.* // Acta diabetol. lat. — 1985. — Vol. 21. — P. 293—304.
55. *Varsanyi-Nagy M., Datufalsa V., Buckingham B.* // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. 496.
56. *Vialettes B., Picq R., du Rostu M.* // Diabet. Med. — 1990. — Vol. 7, N 8. — P. 731—735.
57. *Visalli N., Lucentini L., Crino A.* // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. A218.
58. *Wallensteen M., Dahlquist G., Persson B.* // Ibid. — 1988. — Vol. 31. — P. 664—669.
59. *Wilson G. L., Patton N. J., McCord J. M.* // Ibid. — 1984. — Vol. 27. — P. 587—591.
60. *Yamagami T., Miwa A., Takasawa S.* et al. // Cancer Res. — 1985. — Vol. 45. — P. 1845—1849.
61. *Yonemura Y., Takashima T., Miwa K.* et al. // Diabetes. — 1984. — Vol. 33. — P. 401—404.

Поступила 07.12.95

© М. М. ГИНЗБУРГ, Г. С. КОЗУПИЦА, 1996

УДК 616-056.52-07

М. М. Гинзбург, Г. С. Козупица

ЗНАЧЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЖИРА ПРИ ОЖИРЕНИИ

Самарский государственный медицинский университет

Ожирение остается самым распространенным заболеванием населения экономически развитых стран. 16—25% жителей этих стран имеют массу тела, более чем на 15% превышающую норму [4, 8]. Наблюдается рост заболеваемости ожирением за последние 20 лет [66]. Хорошо известна связь избыточной массы тела с такими грозными заболеваниями, как гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) [6, 15].

Современное состояние и особенно отдаленные результаты лечения ожирения остаются неудовлетворительными. Известно, что более чем у 80% больных восстанавливается исходная масса тела в течение первых 3—6 мес после окончания курса лечения [10]. Далеко не до конца изучены механизмы развития заболеваний, связанных с ожирением [15], а следовательно, не разработаны и патогенетически обоснованные схемы их лечения.

После ставших классическими работ J. Vague [71], выполненных более 40 лет назад, появилось множество исследований, показывающих, что риск развития болезней, связанных с ожирением, зависит не только от степени избытка массы тела, возраста пациента, продолжительности заболевания, но и от распределения жира [5, 17, 28]. По некоторым данным, зависимость от распределения жира выражена сильнее, чем зависимость от других факторов, в частности от степени ожирения [5, 17].

Оказалось, что осложнения более характерны для больных с преимущественным накоплением жира на туловище и в брюшной полости (андроидальное, или абдоминальное, или висцеральное, или верхнее ожирение) и менее типичны для больных с преимущественным отложением жира на ягодицах и бедрах (гиноидальное, или глютеофеморальное, или нижнее ожирение) [5, 17, 28].

Наиболее простой показатель, характеризующий распределение жира, это отношение окруж-