Применение убихинона (коэнзима Q) в комплексной терапии сахарного диабета и его сосудистых осложнений

М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская

Кафедра эндокринологии ФППО ММА им. И.М.Сеченова

Распространенность и заболеваемость сахарным диабетом продолжает увеличиваться. Так, по данным экспертов ВОЗ (1999), к 2010 г. в мире будет насчитываться более чем 230 млн, а к 2025 г. – 300 млн больных сахарным диабетом, из которых более 90% приходится на больных диабетом 2 типа. Однако реальность заболеваемости сахарным диабетом намного опередила эти прогнозы. Как указывает Z.T. Bloomgarden [1], в США в 2003 г. зарегистрировано 13,8 млн больных сахарным диабетом; 5 млн человек имеют недиагностированные формы диабета, а 41 млн жителей США имеют предиабет. Пересмотренные на основании реальной заболеваемости сахарным диабетом данные Международной федерации диабета [2] по ситуации с эпидемией сахарного диабета были следующими: к 2010 г. число лиц, заболевших диабетом, достигнет 230 млн человек, а к 2025 г. – 334 млн. Тем не менее уже через 3 года после этого Международная федерация диабета [3] была вынуждена провести коррекцию прогноза заболеваемости сахарным диабетом (рис. 1).

Из общего количества больных сахарным диабетом более 90% страдают диабетом 2 типа. Известно, что в патогенезе сахарного диабета 2 типа основное значение принадлежит инсулиновой резистентности и недостаточности функциональной активности β-клеток, приводя как к снижению чувствительности к инсулину тканей-мишеней, так и к уменьшению секреции инсулина, а суммарным эффектом этих двух факторов является гипергликемия, которая, в свою очередь, способствует изменению концентрации и функциональной активности многих биологически активных соединений, усугубляющих функциональную активность различных белков и способствующих экспрессии генов, продукты которых становятся активными участниками морфологических изменений в различных тканях, способствуя развитию микро- и макроангиопатий. Гипергликемия является одной из основных причин увеличения количества свободных радикалов и развития окислительного стресса, влияющего, в свою очередь, на основные механизмы патогенеза сосудистых осложнений диабета. Окислительный стресс – состояние, при котором образование свободных радикалов кислорода и азота превышает способность антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза, каталаза, глютатион и др. соединения) нейтрализовать и элиминировать свободнорадикальные соединения.

Изучение роли и значимости свободных радикалов в нарушении метаболизма позволило установить, что свободные радикалы кислорода участвуют в патогенезе почти 100 заболеваний, включая сахарный диабет и его сосудистые осложнения. Ниже приведен перечень свободных радикалов, нерадикальных соединений, прооксидантов и антиоксидантов. Установлено, что при этих заболеваниях в мембранах и цитозоле клеток различных тканей выявляется повышенное содержание как свободных радикалов, так и продуктов их свободнорадикального окисления (альдегиды, кетоны, эпоксиды, гидроперекиси, диеновые и триеновые конъюгаты). Исследованиями подтверждено, что источниками образования свободных радикалов кислорода являются шесть путей метаболизма глюкозы, которые представлены на рис. 2.

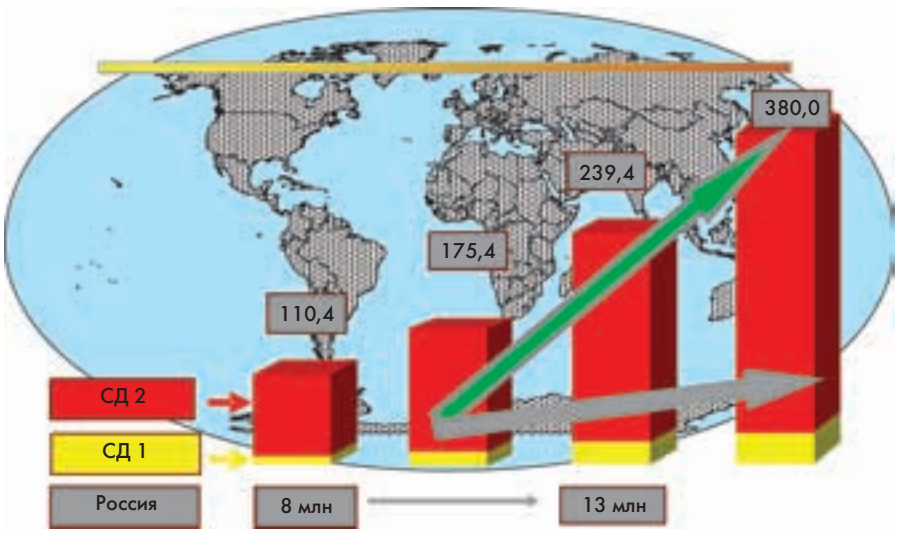

Рис. 1. Заболеваемость сахарным диабетом в мире (млн), Ю.И.Сунцов, 2005

Таким образом, гипергликемия сопровождается избыточным аутоокислением глюкозы и активированием обмена сорбитола или полиолового пути метаболизма глюкозы; обмена глюкозамина и повышением образования гексозаминов; избыточным образованием диацилглицерина с последующей активацией протеинкиназы С; накоплением энедиолов и α-кетоальдегидов; активированием процессов гликирования и избыточным накоплением его конечных продуктов; повышением процессов окислительного фосфорилирования. Следствием активизации всех шести перечисленных метабо-

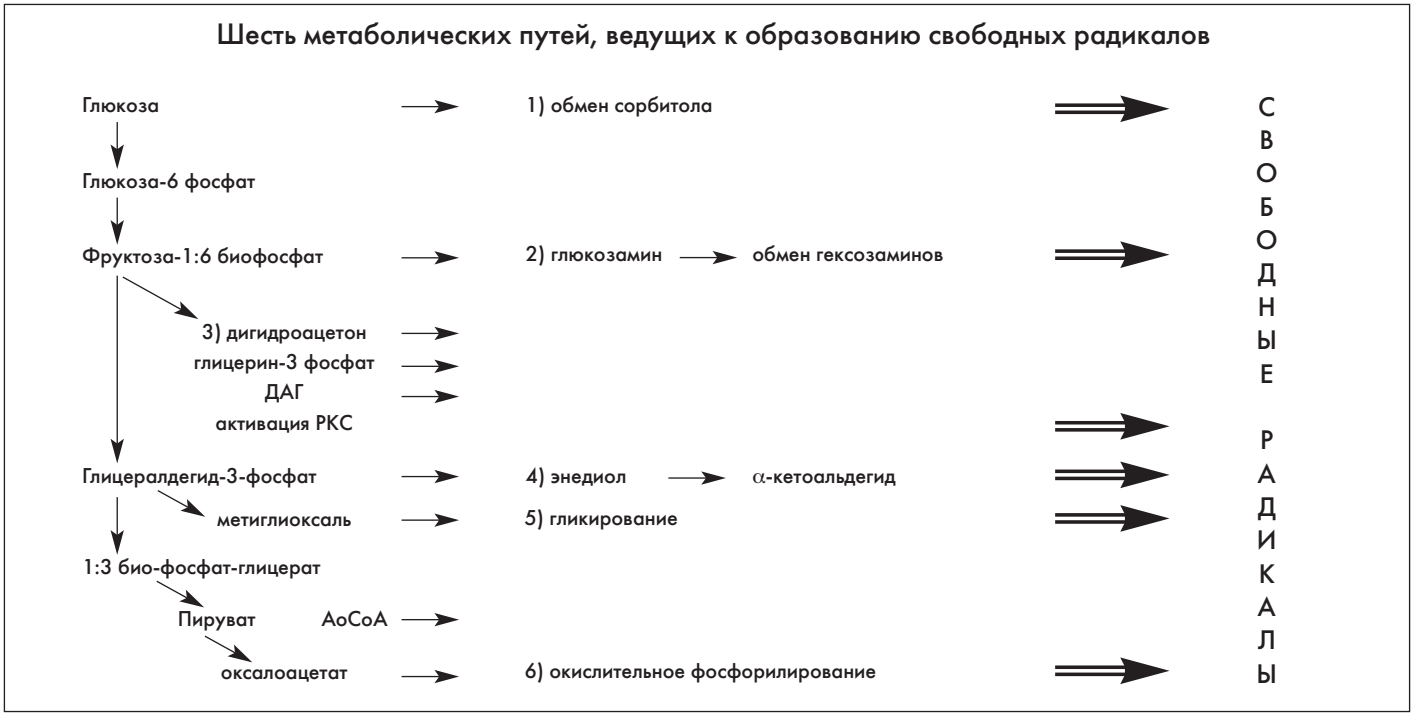

Рис. 2. Метаболические процессы, являющиеся источниками свободных радикалов

лических путей обмена глюкозы является повышенное образование свободных радикалов в митохондриях, сопровождающееся нарушением структуры ДНК и активацией поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы.

В митохондриях молекулярный кислород необходим для полного окисления глюкозы и других субстратов при синтезе АТФ (оксидазный путь окисления, рис. 3).

При этом незначительное его количество (от 0,4 до 4%) конвертируется в супероксидный радикал O_2^-, который при участии супероксиддисмутазы переходит в перекись водорода. При взаимодействии перекисного радикала с жирными кислотами образуются гидроперекиси и новый свободный радикал, осуществляющий новый подобный цикл, создавая тем самым условия для

1 Свободные радикалы
- Супероксид – O_2
- Гидроксильные радикалы – OH^-
- Индусибельный (индуцированный) – NO^-
- Окись азота – NO_2^-
- Пероксил – RO_2^-
- Алкосил – RO^-

2 Нерадикалы
- Пероксинитрит – $ONOO^-$
- Нитроксил анион – NO^-
- Нитрозил катион – NO^+
- Синглетный кислород и др.
- Хлор – Cl_2

3 Прооксиданты
- Гипербарическая оксигенация
- Избыток металлов
- Гипергликемия
- Гликозилирование белков
- Активация полилового пути
- Аутоиммунные процессы
- Воспаление и активация комплемента
- Фагоцитоз:
  - NADPH оксидаза
  - миелопероксидаза
- Ксенобиотики
  - курение
  - алкоголь

4 Антиоксиданты
- Ферменты:
  - СОД
  - каталаза
  - глютатионпероксидаза
- Витамин С, Е, А и каротеноиды (α/β-каротен, β-криптоксантин, ликопен, лютеин, зеаксантин, астаксантин, кантаксантин).
  β-каротен → 2 молекулы Вит. А

Антиоксидантный эффект по отношению к синглентному кислороду и перевод его в стабильную форму проявляется по мере убывания:
ликопен → астаксантин → β–каротен → кантаксантин
- Другие антиоксиданты:
  - билирубин
  - глютатион
  - таурин
  - убиквинол или убихинон, или Q_{10}
  - ураты
- Секвестранты металлов:
  - альбумин
  - трансферин
  - ферритин
  - гемопексин
- Факторы питания:
  - селен
  - микроэлементы
  - флавоноиды
  - экстрат стевии

Рис. 3. Образование свободных радикалов

формирования «порочного» круга, приводящего к неконтролируемому увеличению продуктов ПОЛ. В таблице представлен перечень свободных радикалов, нерадикальных соединений, обладающих неспаренным электроном, прооксидантов и антиоксидантов.

Для понимания роли убихинона (коэнзим Q_{10}) в процессах окисления глюкозы и образования свободных радикалов необходимо, хотя бы коротко, остановиться на процессах окисления глюкозы. Около 90% глюкозы, поступающей в клетку, метаболизируется в процессе аэробного гликолиза до CO_2 и H_2O, тогда как лишь ее 10% утилизируются в процессе анаэробного гликолиза. В присутствии кислорода конечным продуктом гликолиза является пируват, тогда как в анаэробных условиях – лактат. Образующийся в процессе гликолиза пируват при участии пируватдегидрогеназы поступает в цикл Кребса. Следует отметить, что функциональная активность цикла Кребса и окислительного фосфорилирования осуществляется при наличии кислорода. При гипоксии конечным продуктом гликолиза является лактат. Два фермента – [фосфофруктокиназа (PFK или ФФК) и пируватдегидрогеназа (PDH или ПДГ)] – играют центральную роль в регуляции гликолиза и окисления глюкозы. Основная функциональная роль в контроле гликолиза принадлежит ФФК.

Гликолиз протекает через образование глюкозо-6-фосфата и ряда фосфорилированных интермедиатов, которые образуются в 10 следующих друг за другом стадиях, контролируемых соответствующими ферментами. Конечным этапом гликолиза является образование лактата и 4 молекул аденозинтрифосфата (АТФ).

Митохондриальная дыхательная цепь является основным местом образования АТФ в клетке в процессе окислительного фосфорилирования. Митохондриальная дыхательная цепь представляет собой инфраструктуру, необходимую для транспорта электронов от восстановленных нуклеотидов до O_2. Она состоит из нескольких больших белковых комплексов и двух независимых компонентов убихинона, или коэнзима Q_{10} (CoQ_{10}), и цитохрома С. CoQ_{10} участвует как в перемещении протонов из матрикса к интермитохондриальной мембране, так и является «эссенциальным кофактором» митохондриальных белков, разобщающих окислительное фосфорилирование. Восстановленная форма CoQ_{10}, $CoQ_{10}H_2$ выполняет важную клеточную антиоксидантную функ-

цию, предохраняя липопротеиды мембраны клеток и плазмы крови от свободнорадикального окисления.

Электроны проникают в митохондриальную электронно-транспортную цепь при участии нескольких флавопротеинов. Восстановленные нуклеотиды являются производными цитоплазматических оксидантов, которые перемещаются в митохондриальный матрикс при участии метаболических шунтов, цикла Кребса и ферментов. Электронпереносящими цепями являются флавины, железо-серосодержащие кластеры (железосодержащие белки, не относящиеся к гемам, в которых атомы железа связаны с белками – остатками цистеина), квиноны [коэнзим Q_{10}, убихинон, убиквинон (Q), семиквинон (QH) и убиквинол QH_2], ионы меди и гемы. Суммарной реакцией биологического окисления является: $_2H+{}^1/_2O_2 \leftrightarrow H_2O$ или $NADH+H^+ + {}^1/_2O_2 \rightarrow NAD^+ + H_2O$.

Восстановительные компоненты в митохондриальной дыхательной цепи представлены четырьмя большими белковыми комплексами. Первый комплекс содержит флавинаденин мононуклеотид (FMN), а три остальных – флавинадениндинуклеотид (FAD). Переносчиками электронов от I и II к III комплексу является коэнзим Q_{10}, а от III к IV комплексу – цитохром С.

Убихинон, или CoQ_{10}, участвует в функционировании 4 ферментативных комплексов, способствуя транспорту электронов в I комплексе от NADH ($NADH+H^+ + CoQ_{10} \leftrightarrow NAD^+ + CoQ_{10}H_2$), и поэтому этот комплекс является NADH-Q-редуктазой. II комплекс является сукцинат-Q-редуктазой; III-Q-цитохром С оксидоредуктазой и IV-цитохром оксидазой.

Повышение образования АТФ в дыхательной цепи митохондрий является одним из компонентов сигнального механизма, с помощью которого информация о повышении уровня глюкозы передается на β-клетки, приводя к повышению высвобождения инсулина с последующим его влиянием на восстановление гомеостаза глюкозы в крови [4, 5]. При этом изменяется соотношение концентрации АТФ/АДФ (повышение концентрации АТФ и уменьшение уровня АДФ способствует снижению открытия АТФ-чувствительных калиевых каналов мембраны β-клеток). Установлено, что комплексирование АДФ с мембраной β-клеток способствует открытию калиевых каналов, тогда как комплексирование АТФ со структурными элементами мембраны сопровождается закрытием последних [6]. Снижение проводимости калиевых каналов сопровождается уменьшением мембранного потенциала β-клеток, что является соответствующим сигналом для открытия вольтаж-чувствительных кальциевых каналов, в результате чего повышается внутриклеточный уровень кальция, приводящий к экзоцитозу инсулина из гранул в межклеточное пространство и затем в центральное кровообращение. Значение участия митохондриальной дыхательной цепи в глюкозо-стимулированной секреции инсулина подтверждено экспериментальными исследованиями. Было установлено, что применение ингибиторов электронного транспорта в митохондриальной дыхательной цепи или ингибиторов активности фермента АТФ-синтазы сопровождается снижением вплоть до полной блокады глюкозо-стимулированной секреции инсулина [7, 8].

Основным механизмом, функционирующим в β-клетках, является глицерол-3 фосфатный цикл, а митохондриальная FAD-зависимая глицерол-3 фосфат дегидрогеназа является скоростьлимитирующим ферментом, наибольшая активность которого имеется в β-клетках по сравнению с клетками других тканей организма [4]. Этот фермент катализирует транспорт двух электронов от глицерол-3 фосфата к флавиновой группе с помощью CoQ_{10}. В β-клетках бòльшая часть глюкозы утилизируется процессом окисления, а не путем конверсии в лактат. При этом использование глюкозы β-клетками увеличивается почти пропорционально повышения ее концентрации [8]. Увеличение окисления глюкозы сопровождается повышением концентрации внутриклеточного свободного кальция, который, в свою очередь, стимулирует ферментативную активность глицерол-3-дегидрогеназы. Исследования показали, что активность глицерол-3 фосфат дегидрогеназы в островках поджелудочной железы в экспериментальных моделях сахарного диабета 2 типа как у мышей [9], так и у крыс [10] значительно снижена. Почти аналогичная ситуация наблюдается и в островках поджелудочной железы у больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа [11]. Снижение экспрессии гена митохондриальной глицерол-3-дегидрогеназы в β-клетках при сахарном диабете, по мнению M. F. McCarty [12], может сопровождаться субоптимальной концентрацией CoQ_{10} в тканях, что, в свою очередь, снижает активность глицерол-3-дегидрогеназы, а назначение экзогенного CoQ_{10} в таких случаях будет сопровождаться улучшением функциональной активности β-клеток и состояния углеводного обмена. В этой же работе M. F. McCarty [12] приводит ранее опубликованные японскими исследователями данные о том, что назначение CoQ_{10} больным сахарным диабетом сопровождалось у них снижением гликемии и уровня кетоновых тел в крови, стимуляцией секреции инсулина и улучшением периферической утилизации глюкозы. У больных сахарным диабетом имеется большая тенденция к развитию недостаточности CoQ_{10} по сравнению с лицами, не страдающими диабетом [13], которая может быть первичной причиной сниженной глюкозо-стимулированной секреции инсулина. Определенная роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа отводится недостаточности CoQ_{10}, имеющейся при диабете и сопровождающейся ухудшением метаболизма митохондрий [14], а также повышением степени выраженности окислительного стресса [15].

Следует указать, что помимо глюкозотоксичности имеющаяся при сахарном диабете липотоксичность снижает экспрессию в β-клетках генов ферментов, и в частности глюкокиназы и глицерол-3-дегидрогеназы, опосре-

дующих недостаточность глюкозо-стимулированной секреции инсулина [11, 16], особенно в условиях относительной недостаточности у них CoQ_{10}. Это еще раз подтверждает необходимость применения у больных сахарным диабетом 2 типа экзогенного CoQ_{10} для улучшения функциональной активности β-клеток и состояния углеводного обмена. Данных о применении CoQ_{10} для лечения больных сахарным диабетом немного. Так, C. B. Andersen и соавт. [17] не выявили у больных сахарным диабетом 1 типа на фоне применения CoQ_{10} значительного изменения показателей углеводного обмена. В другом исследовании J. G. Eriksson и соавт. [18] провели рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование по применению CoQ_{10} (препарат «Bio-Quinone», по 100 мг 2 раза в день в течение 6 мес). На фоне лечения концентрация CoQ_{10} в плазме крови повысилась с 1,2±0,21 до 4,0±1,64 мкг/мл ($p<0,001$), тогда как содержание глюкозы и HbA1c, витамина Е, триглицеридов, общего и холестерина ЛВП практически осталось на базальном уровне. Нормальное содержание CoQ_{10} в цельной крови, по данным A. Kalen и соавт. (19) и M. Soderberg и соавт. [20], составляет 1,0±0,2 мкг/мл, а при его недостаточности – 0,6±0,2 мкг/мл. Уровень CoQ_{10} в крови имеет четкую и постоянную тенденцию к снижению, начиная с 40-летнего возраста. Снижение концентрации CoQ_{10} в крови наблюдается при сердечно-сосудистой недостаточности, причем степень его недостаточности как в крови, так и в сердечной мышце коррелирует со степенью тяжести сердечной недостаточности.

Несмотря на результаты приведенных последних работ, применение CoQ_{10} в комплексной терапии больных сахарным диабетом остается, по нашему мнению, перспективным. Этот оптимизм основывается на биологической значимости CoQ_{10} в процессах митохондриальной дыхательной цепи и в снабжении клеток миокарда и других тканей организма энергией. Именно с этой целью еще в 1990 г. S. Greenberg и H. Frishman [21] предложили применение CoQ_{10} для лечения сердечно-сосудистых, заболеваний нервной системы и болезней периодонта. Известно, что CoQ_{10} является более мощным антиоксидантом по сравнению с витамином Е и более выражено снижает пероксидацию липопротеидов низкой плотности (ЛНП) у человека по сравнению с витамином Е [22]. Более того, при совместном применении витамин Е и CoQ_{10} ликвидирует прооксидантный эффект α-токоферола и повышает резистентность ЛНП к металзависимому их окислению [23].

Исследованиями последних лет показано, что CoQ_{10} улучшает эндотелиальную дисфункцию плечевой артерии у больных сахарным диабетом 2 типа [24]. Проведя плацебо-контролируемое исследование по изучению влияния CoQ_{10} (суточная доза 200 мг или плацебо в течение 12 нед), G. S. Watts и соавт. [24] установили, что CoQ_{10} улучшал эндотелиальную функцию артерий и периферическую циркуляцию у дислипидемических больных сахарным диабетом 2 типа. Механизм действия CoQ_{10}, по мнению авторов исследования, включает увеличение высвобождения эндотелиального оксида натрия и/или повышение его активности, как следствие улучшения состояния окислительного стресса в сосудах. Влияние CoQ_{10} на биодоступность или действие оксида азота может способствовать предупреждению процессов атерогенеза и последующего развития ангиопатий при диабете, и даже не исключается его влияние на уменьшение и обратное развитие сосудистых осложнений. Полученные авторами данные о влиянии CoQ_{10} на дилатацию артерий, наблюдаемую под влиянием кровотока или дилатацию сосудов, обусловленную влиянием глицерилтринитрата, позволяют рекомендовать терапию CoQ_{10} совместно с ингибиторами АПФ, рыбьим жиром или гиполипидемическими препаратами, что, по мнению авторов, должно проявляться более выраженными синергическими эффектами.

В рандомизированном исследовании D. A. Playford и соавт. [25] была проведена оценка эффективности CoQ_{10} в виде монотерапии и в сочетании с фенофибратом. Больные сахарным диабетом 2 типа в сочетании с дислипидемией в течение 12 нед получали фенофибрат по 200 мг в день (20 больных), CoQ_{10} по 200 мг в день (20 больных), фенофибрат + CoQ_{10} по 200 мг + 200 мг в день (20 больных) и плацебо (20 больных). У больных на фоне приема фенофибрата отмечалось статистически значимое снижение в сыворотке крови общего холестерина, триглицеридов и фибриногена ($p<0,001$). Терапия CoQ_{10} сопровождалась статистически значимым снижением АД и уровня HbA1c ($p<0,05$), но при этом содержание изопростанов в плазме крови сохранялось практически на исходном уровне. Комбинированное применение фенофибрата + CoQ_{10} сопровождалось статистически значимым ответом микроциркуляторной функции на ацетилхолин, брадикинин, нитропруссид натрия без статистически значимого изменения в ответ на введение **L-NMMA** (N^G-monomethyl-L arginine). Монотерапия фенофибратом или CoQ_{10} статистически значимо не изменяла кровоток. Проведенные исследования показали, что только комбинированная терапия фенофибратом и CoQ_{10} сопровождается улучшением эндотелиальной и неэндотелиальной дилатацией сосудов предплечья у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с дислипидемией. Этот эффект, по мнению авторов, обусловлен повышением биодоступности и/или ответа эндотелий-производных релаксирующих факторов, включая оксид азота, а также, возможно, дополнительным влиянием стимуляции пероксисом пролифератора активирующих рецепторов.

Данные об эффективности применения CoQ_{10} в клинической практике, и в частности у больных сахарным диабетом, неоднозначны. Тем не менее его влияние на состояние углеводного обмена положительное и сопровождается значительным снижением концентрации HbA1c, тогда как его эффекты на уровень глике-

мии натощак – неоднозначны. По нашему мнению, это незначительное различие в содержании гликемии и гликогемоглобина может быть следствием его антиоксидантной активности, что и проявляется более выраженным снижением уровня HbA1c в крови. Различными исследователями представлены убедительные данные о положительном влиянии CoQ_{10} на состояние сердечно-сосудистой системы и артериальной гипертензии, которые часто имеют место у больных сахарным диабетом 2 типа. С учетом того, что эндогенный синтез CoQ_{10} снижается начиная с 40-летнего возраста, его применение в качестве пищевой добавки или лекарственного препарата у больных сахарным диабетом 2 типа не вызывает сомнений.

Помимо этого, CoQ_{10} отводится важная роль в энергетическом метаболизме β-клеток, функция которых у больных сахарным диабетом 2 типа в различной степени снижена. Поэтому применение CoQ_{10} может быть рекомендовано больным сахарным диабетом 2 типа, а также больным ожирением и метаболическим синдромом, которые являются «предтечей» сахарного диабета 2 типа. С целью улучшения функционального состояния β-клеток целесообразно его применение с биотином, который является серосодержащим соединением, участвующим в качестве коэнзима в процессах карбоксилирования. Биотин также повышает экспрессию глюкокиназы в β-клетках, что, естественно, улучшает функциональную активность глицерол-3-дегидрогеназного шунта в β-клетках [26, 27]. Не исключено, что применение биотина и CoQ_{10} в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа будет способствовать также и снижению степени выраженности, а может быть и исчезновению так называемой резистентности β-клеток к сульфонилмочевинным препаратам (вторичная резистентность к сульфонилмочевинным препаратам), что часто наблюдается у больных сахарным диабетом 2 типа при длительном их применении.

Следует иметь в виду, что улучшение функциональной активности β-клеток лучше происходит на фоне снижения массы тела и снижения повышенного уровня свободных жирных кислот в крови. Поэтому обязательными компонентами комплексной терапии сахарного диабета 2 типа должны быть диета и физическая активность, способствующая снижению жирового компонента массы тела.

Литература

1. Bloomgarden Z. T, Developments in diabetes and insulin resistance // Diabetes Care – 2006 – Vol. 29 – P. 161-167
2. International Diabetes Federation: Diabetes Atlas, 2003
3. International Diabetes Federation: Diabetes Atlas, 2006
4. Malaisse W.J., Glucose-sensing by the pancreatic -cell: the mitochondrial part // Int J Biochem – 1992 – Vol. 24 – P.693-701
5. Newgard C.B., McGarry J.D., Metabolic coupling factors in pancreatic -cell signal transduction // Ann Rev Biochem – 1995 – Vol. 64 – P.689-719
6. Hopkins W.F., Fatherazi S., Peter-Riesch B. et al., Two sites for adenine-nucleotide regulation of ATP-sensitive potassium channels in mouse -cells and HIT cells // J Membrane Biol – 1992 – Vol. 129 – P. 287-295
7. MacDonald M.J., Fahien L.A., Insulin release in pancreatic islets by a glycolytic and a Krebs cycle intermediate: contrasting patterns of glyceraldehydes phosphate and succinate // Arch Biochem Biophys – 1990 – Vol. 279 – P. 104-108
8. Sener A., Malaisse W.J., Hexose metabolism in pancreatic islets. Ca2+-dependent activation of the glycerol phosphate shuttle by nutrient secretagogues // J Biol Chem – 1992 – Vol. 267 – P. 13251-13256
9. Sener A., Herberg L., Malaisse W.J., FAD-linked glycerophosphate dehydrogenase deficiency in pancreatic islets of mice with hereditary diabetes // FEBS Lett – 1993 – Vol. 40 – P. 224-227
10. Giroix M.H., Rasschaert J., Bailbe D. et al., Impairment of glycerol phoaphate shuttle in islets from rats with diabetes induced by neonatal streptozocin // Diabetes – 1991 – Vol. 40 – P. 227-232
11. Fernandez-Alvarez J., Conget I., Rasschaert J et al., Enzymatic, metabolic and secretory patterns in human islets of type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients // Diabetologia – 1994 – Vol. 37 – P. 177-181
12. McCarty M.F., Can correction of sub-optimal coenzyme Q status improve -cell function in type II diabetics? // Medical Hypotheses – 1999 – Vol. 52 – P. 397-400
13. McDonnell M.R., Archbold G.P.R., Plasma ubiquinol/cholesterol ratios in patients requiring dialysis // Clin Chim Acta – 1996 – Vol. 91 – P. 10878-10882
14. DeFronzo R.A., Bonadonna R., Ferrannini E., Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview // Diabetes Care – 1992 – Vol. 15 – P. 318-368
15. Watts G.F., Playford D., Dislipoproteinemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in NIDDM: an hypothesis // Atherosclerosis – 1998 – Vol. 141 – P. 17-31
16. KimY., Iwashita S., Tamura T. et al., Effect of high-fat diet on the gene expression of pancreatic GLUT2 and glucokinase in rats // Biochem Biophys Res Comm – 1996 – Vol. 208 – P. 1092-1098
17. Andersen C.B., henriksen J.E., Hother-Nielsen O. et al., The effect of coenzyme Q10 onblood glucose and insulin requirement in patients with insulin dependent diabetes mellitus // Mol Aspects Med - 1997 – Vol. 18 – Suppl – P. 307-309
18. Eriksson J.G., Forsen T.J., Mortensen S.A., Rohde M., The effect of coenzyme Q10 administration on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus // BioFactoes – 1999 – Vol. 9 – P. 315-318
19. Kalen A., Appelkvist E.L., Dallner G., Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues // Lipids – 1989 – Vol. 24 – P. 579-584
20. Soderberg M., Edlund C., Kristensson K., Dallner G., Lipid composition of different regions of the human brain during aging // J Neurochem – 1990 – Vol. 54 – P. 415-423
21. Greenberg S., Frishman H., Co-enzyme Q10; a new drug for cardiovascular disease // J Clin Pharmacol – 1990 – Vol. 30 – P.596-608
22. Stocker R., Bowry V.W., Frei B., Ubiquinol-10 protects human low-density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does -tocopherol // Proc Natl Acad Sci USA – 1991 – Vol. 88 – P. 1646-1650
23. Thomas S.R., Neuzil J., Stocker R., Cosupplementation with coenzymeQ prevents the prooxidant effect of -tocopherol and increase the resistance of LDL to transition metal-dependent oxidation initiation // Arterioscler Thromb Vasc Biol – 1996 – Vol. 16 – P. 687-696
24. Watts G.F., Playford D.A., Croft K.D. et al., Coenzyme Q10 improves endothelial dysfunction of the brachial artery in type II diabetes mellitus // Diabetologia – 2002 – Vol. 45 – P. 420-426
25. Playford D.A., Watts G.F., Croft K.D., Burke V., Combined effect of coenzyme Q10 and fenofibrate on forearm microcirculatory function in type 2 diabetes // Atherosclerosis – 2003 – Vol. 168 – P. 169-179
26. Maebashi M., Makino Y., Furukawa Y. et al., Therapeutic evaluation of the effect of biotin on hyperglycemia in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus // J Clin Biochem Nutr – 1993 – Vol. 14 – P. 211-218
27. Bordoni P., Magnaterra R., Rabini R.A. et al., Effect of biotin on glucokinase activity, mRNA expression and insulin release in cultured beta-cells // Acta Diabetol – 1996 – Vol. 33 – P. 154-158