

Антиоксиданты в лечении и профилактике сахарного диабета

И.А. Бондарь, В.В. Климонтов

Кафедра эндокринологии (зав. - проф. И.А. Бондарь)
Новосибирской государственной медицинской академии

В патогенезе сахарного диабета (СД) важная роль принадлежит активации процессов свободнорадикального окисления (СРО): дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантами, приводящий к избытку свободных радикалов и накоплению высокотоксичных продуктов СРО («окислительный стресс»). В серии экспериментальных работ показано, что развитие диабета и его осложнений можно предупредить или замедлить с помощью антиоксидантной терапии [9, 12, 49]. В последние годы интенсивно изучалось использование антиоксидантов и у больных СД, что позволило получить сведения о механизме их действия и эффективности.

Под общим названием «антиоксиданты» понимается класс соединений, способных тормозить или устранять радикалопосредованное окисление органических веществ молекулярным кислородом [3]. На смену представлению об антиоксидантах как соединениях, непосредственно взаимодействующих с радикалами и прерывающих цепные реакции СРО, пришло более общее определение: к антиоксидантам стали относить вещества, предотвращающие СРО и снижающие его интенсивность.

Общепринятой номенклатуры антиоксидантов не существует. Различия между ними касаются химической структуры (белки-ферменты, аминокислоты, фенолы, флавоноиды, стероидные гормоны и др.), растворимости (водо- и жирорастворимые), механизма действия (ингибиторы, связывающие радикалы; антиокислители, разрушающие перекиси; хелаторы, взаимодействующие с ионами металлов переменной валентности, и т. д.).

С учетом направленности действия различают внутриклеточные и внеклеточные антиоксиданты. Антиокислительная активность некоторых веществ - лишь часть их действия; таковы никотинамид и α -липовая кислота (α -токоферол является антиоксидантом в классическом понимании термина).

В диабетологии накоплен опыт использования всех антиоксидантов. Принципиально назначение антиоксидантной терапии при СД может преследовать две цели: предупреждение (замедление развития) заболевания; предупреждение (замедление развития) его осложнений. В соответствии с первой целью объектом защитного действия избираются β -клетки.

Антиоксиданты в дебюте СД: стратегия защиты β -клеток

Большинство исследований посвящено применению антиоксидантов в дебюте СД I типа. Диабетогенные факторы (вирусы, химические вещества, интерлейкины) вызывают повреждение β -клеток посредством запуска свободнорадикальных реакций, в дальнейшем происходит цитолиз β -клеток под влиянием Т-лимфоцитов и аутоантител [45]. На этих представлениях основано применение антиоксидантов для торможения деструкции β -клеток у больных СД I типа на этапе клинической манифестации. Никотинамид, помимо антиоксидантного эффекта, участвует в угнетении активности поли(АДФ-рибозо)полимеразы и (моно)АДФ-рибозилтрансфераз. Предотвращается снижение уровня NAD^+ в β -клетках, что имеет значение для синтеза инсулина и контроля аутоиммунных процессов, в частности, экспрессии генов HLA II класса [37]. Препарат подавляет продукцию цитокинов моноцитами и макрофагами [39]. Имеются данные о способности никотинамида тормозить процесс апоптоза β -клеток [46], что оспаривается другими исследователями [25].

Клинические испытания никотинамида у больных с дебютом СД I типа проводятся с середины 80-х годов. Применение больших доз препарата (в десятки раз превышающих физиологические) препятствует снижению функции β -клеток, о чем можно судить по уровню базального и стимулированного С-пептида [2, 37, 50]. По данным ряда авторов [37, 65], терапия никотинамидом приводит к существенному увеличению частоты клинической ремиссии заболевания со снижением потребности в экзогенном инсулине. Применение никотинамида в дебюте СД I способствует сохранению остаточной функции β -клеток, однако нет однозначного вывода о влиянии препарата на потребность в экзогенном инсулине и на уровень гликированного гемоглобина [51].

Вопрос о том, в какой дозе использовать никотинамид у больных СД, не решен. В большинстве исследований применялись дозы 20-25 мг/кг массы тела в сутки. В исследовании IMDIAB VI

установлено, что прием никотинамида в дозе 25 и 50 мг/кг равноценен по влиянию на функцию β -клеток и частоту клинической ремиссии СД [67]. В очень больших дозах (2 г/сут) никотинамид способен снижать периферическую чувствительность к инсулину [22]. Достаточной следует считать дозу 20-25 мг/кг в сутки. В отличие от других препаратов, предложенных для вторичной профилактики СД 1 (циклоsporин А, глюкокортикоиды и др.), никотинамид редко дает побочные эффекты (при лечении 291 пациента лишь в двух случаях отмечено транзиторное повышение уровня трансаминаз, в двух - кожные высыпания и в двух - повторяющиеся гипогликемии) [51].

α -Токоферол является сквенджером свободных радикалов и основным антиоксидантом мембранных структур: одна его молекула защищает от перекисления около 10 000 молекул ненасыщенных жирных кислот. Протективный эффект α -токоферола (15 мг/кг в сут) на функцию β -клеток у пациентов с недавно возникшим СД 1 близок к таковому никотинамида (25 мг/кг в сут): спустя год больные, получавшие токоферол и никотинамид, не различались по уровню базального и стимулированного глюкозного С-пептида, однако потребность в экзогенном инсулине у больных в возрасте до 15 лет была ниже при лечении никотинамидом [52].

Поскольку механизмы протективного действия никотинамида и α -токоферола различны, комбинация этих препаратов может быть более эффективной, чем монотерапия. Так, в исследовании [37] частота клинической ремиссии (включая неполную) на фоне лечения только инсулином составила 17%, при включении в терапию α -токоферола - 34%, никотинамида - 45%; комбинации никотинамида и α -токоферола - 89%.

Данные свидетельствуют о перспективности использования антиоксидантов (в дополнение к инсулинотерапии) у больных СД 1 типа на этапе клинической манифестации с целью защиты β -клеток от опосредованного свободными радикалами аутоиммунного поражения. Единичные сообщения касаются влияния антиоксидантов на функцию β -клеток при СД 2 типа. В исследовании М. И. Балаболкина и соавт. [1] установлено, что двухнедельный прием α -токоферола ацетата в дозе 600 и 1200 мг в день оказывает стимулирующее влияние на секрецию инсулина у больных СД 2 типа.

Антиоксиданты в первичной профилактике СД

Некоторые данные свидетельствуют о том, что развитию СД может способствовать антиоксидантная недостаточность. Проводившееся в Финляндии на

протяжении 21 года проспективное исследование показало, что низкая обеспеченность витамином Е является фактором риска СД 1 типа [36]. На животных (крысы линии BB) продемонстрировано, что прием антиоксидантов способствует снижению частоты развития диабета и отодвигает сроки его проявления [9]. Известно, что риск возникновения СД 1 типа велик у детей и молодых лиц с высоким титром антител к островковым клеткам (более 20 единиц JDF), имеющих родственников 1 степени родства с уже развившимся СД 1. В пилотном исследовании [13] показано, что применение никотинамида у таких детей (доза - 150-300 мг на год жизни, но не более 3 г/сут) задерживает наступление клинической манифестации СД. В исследовании DENIS (Deutsche Nicotinamide Intervention Study) попытка профилактики СД 1 у детей группы высокого риска с помощью никотинамида (1200 мг/м²) оказалась неудачной: изменения частоты и сроков развития заболевания не произошло. У получавших никотинамид отмечено снижение первой фазы секреции инсулина в ответ на внутривенную нагрузку глюкозой [41].

Для оценки эффективности никотинамида в профилактике СД 1 в настоящее время проводится крупное многоцентровое исследование ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial). В него включены 552 человека с высоким титром антиостровковых антител, отобранные путем скрининга 40 000 ближайших родственников больных СД 1 типа в центрах Европы и Северной Америки.

Влияние β -каротина на частоту развития СД 2 типа изучено в США [42]. Исследование продолжалось 12 лет и включало 22 071 мужчину в возрасте от 40 до 84 лет. Оказалось, что частота развития диабета не различалась у принимавших β -каротин (50 мг через день) и плацебо.

Необходимы дальнейшие доказательства того, что прием антиоксидантов может снижать угрозу развития СД как в группах высокого риска, так и в общей популяции.

Антиоксиданты в лечении и профилактике диабетических ангиопатий (ДА)

У пациентов с уже возникшим СД состояние окислительного стресса поддерживается нарушениями метаболизма. Важнейшую роль при этом играют аутоокисление глюкозы, неферментативное гликирование белков и образование поздних продуктов гликирования (AGE's), усиление NADPH-оксидазной активности, интенсификация сорбитолового пути, недостаточность ряда антиоксидантных ферментов и неферментативных сквенджеров свободных радикалов [10, 56]. С активацией свободноради-

кальных процессов связаны нарушения, лежащие в патогенезе - диабетических ангиопатий: дисфункция эндотелия, дисбаланс прессорных и депрессорных систем, окислительная модификация липопротеидов, внутрисосудистое тромбообразование [20, 33, 56]. Возникло предположение, что антиоксиданты могут контролировать ряд патогенетических блоков формирования ангиопатий.

In vitro и экспериментах на животных обнаружено, что различные по химической структуре антиоксиданты (α -токоферол, аскорбиновая кислота, глутатион, каталаза и супероксиддисмутаза) уменьшают возникающую при гипергликемии дисфункцию эндотелия, ингибируют гиперпродукцию растворимых молекул адгезии (ICAM) и улучшают образование и/или действие эндотелиального фактора релаксации (оксида азота - NO). Это способствует нормализации взаимодействий между эндотелием и клетками крови и улучшает зависимость от эндотелия вазодилатацию [15, 19, 61]. Нарушение ответа на вазодилататоры с эндотелийзависимым эффектом (ацетилхолин, брадикинин) - характерная черта поражения сосудистых бассейнов при СД. В экспериментальных работах установлена способность антиоксидантов блокировать развитие эндотелиальной дисфункции у животных с СД [49]. Показано улучшение эндотелийзависимой дилатации периферических сосудов у больных СД 1 и 2 типа при внутриа-териальном введении аскорбиновой кислоты [62]. Такой же эффект обнаружен при пероральном приеме витамина С у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [26] и ишемической болезнью сердца [21]. Имеются данные [48], что к улучшению эндотелийзависимой реактивности у больных СД 2 приводит двухмесячный курс лечения витамином Е, что не совпадает с результатами других исследователей [18].

Улучшение гемодинамики и функции эндотелия под действием антиоксидантов может быть связано с их способностью снижать активность протеинкиназы С (ПКС) и ее β -изоформы. Активация ПКС при гипергликемии связана с повышением уровня диацилглицерола. ПКС стимулирует ряд митоген-активируемых киназ, осуществляющих фосфорилирование транскрипционных факторов, что приводит к нарушению продукции компонентов базальной мембраны, молекул адгезии и цитокинов, гиперпродукции внеклеточного матрикса, нарушениям проницаемости сосудистой стенки. Исследования на культурах клеток, эксперименты и клинические наблюдения показали, что ингибирование ПКС при гипергликемии и СД может уменьшать дисфункцию сосудов сетчатки, почек и микроциркуляторного русла [6, 27, 63]. Снижать уровень диацилглицерола и предотвращать активацию ПКС в сосудах и гломе-

рулярных клетках может витамин Е [6, 14, 38, 40]. С данным эффектом препарата связана его способность устранять нарушения гемодинамики в почках и сетчатке глаз при СД.

В развитии дисфункции эндотелия при СД важную роль играет активация ядерного транскрипционного фактора карра-В (NF-kB) и других факторов транскрипции, чувствительных к окислительному стрессу [43, 56]. В эндотелиальных клетках NF-kB контролирует экспрессию ряда цитокинов, факторов роста вазопрессора эндотелина-1. Интересным свойством некоторых антиоксидантов оказалась способность ингибировать образование NF-kB. Так, A. Bierhaus и соавт. показали, что α -липоевая кислота (α -ЛК) блокирует активацию и поступление в ядро NF-kB и экспрессию генов, находящихся под его контролем, в клетках эндотелия в условиях вызванного AGE-альбумином окислительного стресса [4]. Имеются данные, что трехдневное введение 600 мг α -ЛК per os приводит к снижению повышенного уровня NF-kB в моноцитах крови у больных СД [24]. Нейтрализуя свободные радикалы, антиоксиданты защищают от окисления сывороточные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП). Исследования in vitro показали, что среди жирорастворимых антиоксидантов наиболее эффективен α -токоферол, среди водорастворимых - аскорбиновая кислота [3]. C. J. Fuller и соавт. [16] подтвердили защитный эффект α -токоферола (доза - 1632 мг/сут в течение 2 мес.) на окисление ЛПНП у больных СД 1 и 2 типа.

Важным свойством антиоксидантов является способность ингибировать гиперфункцию тромбоцитов и пристеночное тромбообразование. Об этом свидетельствуют результаты экспериментов и контролируемого клинического испытания [30], в котором пациенты с СД получали α -токоферол в дозе 100 МЕ/сут в течение трех месяцев. Антиагрегантный эффект в данном случае связан с ингибированием образования тромбоксана A_2 и торможением перекисного окисления липидов. По некоторым данным [10, 29], антиоксиданты могут уменьшать процессы неферментативного гликирования белков. В 1991 г. A. Ceriello и соавт. сообщили, что назначение больным СД витамина Е в дозе 600 и 1200 мг/сут в течение 2 мес. приводит к снижению интенсивности гликирования белков, причем этот эффект не связан с изменениями гликемии [8]. Однако данные о торможении процессов гликирования под влиянием α -токоферола были подтверждены не во всех исследованиях [16].

Необычным свойством некоторых антиоксидантов оказалась способность улучшать утилизацию глюкозы тканями. Данный эффект обнаружен у α -ЛК - антиоксиданта с высокой метаболической активностью; α -ЛК выполняет роль коэнзима мульти-

ферментных комплексов окислительного декарбоксилирования пирувата и α -кетокислот и играет важную роль в процессе образования энергии. Ее стимулирующий эффект на утилизацию глюкозы связан с фосфорилированием тирозиновых остатков инсулиновых рецепторов, активацией транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4 и рядом других эффектов в инсулинзависимых тканях [34, 68]. В плацебоконтролируемом исследовании S. Jacob и соавт. показали, что улучшение чувствительности к инсулину у больных СД 2 типа наблюдается через 4 нед. после перорального приема α -ЛК (600 мг 1, 2 или 3 раза в день) [28]. Способность улучшать утилизацию глюкозы приписывается и α -токоферолу [58].

Антиоксидантная терапия (витамины С и Е) у животных с индуцированным диабетом предупреждает появление и уменьшает выраженность ранних морфологических и гемодинамических изменений в почках и нарастание альбуминурии [12, 38]. В 8-месячном исследовании S. Bursell и соавт. [5] установлено, что α -токоферола ацетат в дозе 1800 мг/сут корригирует гемодинамические изменения в почках и сетчатке глаза у больных СД 1 типа. Снижение величины экскреции альбумина с мочой при СД наблюдалось при трехмесячном применении α -токоферола (1200 мг/сут), α -ЛК (600 мг/сут) или селёна (100 мкг/сут) [32]. Все описанные эффекты являются следствием влияния препаратов на биохимические или патофизиологические параметры («суррогатные точки»). С клинических позиций наибольшее значение имеет вопрос: может ли антиоксидантная терапия предотвратить или замедлить развитие сосудистых осложнений СД? Ответ на него может быть получен только в плацебоконтролируемых испытаниях с достаточной статистической достоверностью и длительностью наблюдения.

Особый интерес представляют результаты исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation). Стояла задача: определить, приводит ли терапия ингибиторами АПФ и антиоксидантами к снижению частоты инфарктов и инсультов, а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в группах высокого риска. В исследование включены 9540 человек в возрасте 55 лет и старше с кардиоваскулярной патологией или с наличием факторов ее риска, в том числе 3657 больных СД (субпроект MICRO-HOPE, в котором оценивалась также частота развития нефропатии). В соответствии с рандомизацией пациенты получали рамиприл в дозе 10 мг/сут (либо плацебо), витамин Е в дозе 400 МЕ/сут (плацебо дизайн «2×2»). Исследование было завершено на полгода раньше планируемого срока в связи с очевидным преимуществом лечения рамиприлом: в группе пациентов с СД достигнуто снижение смертности от сердечно-сосудистых болезней на

37%, числа инфарктов - на 22%, инсультов - на 33%, нефропатии - на 24%; не обнаружено достоверной разницы между показателями при применении витамина Е и плацебо [23, 69, 70].

Данные об эффективности антиоксидантов при сердечно-сосудистой патологии противоречивы. Эпидемиологические исследования показали, что лица, употребляющие с пищей большое количество антиоксидантных витаминов (Е, А и С), имеют меньший риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. У лиц, принимавших в качестве добавки к пище витамин Е более 2 лет, риск ИБС снижался на 40%. Терапевтический эффект отсутствовал при небольшой длительности приема и дозах витамина Е менее 100 МЕ/сут [59]. Результаты контролируемых испытаний оказались не столь однозначны. В исследовании CHAOS (Cambridge Heart Antioxidant Study) установлено, что терапия витамином Е в дозе 800 или 400 МЕ/сут приводит к снижению (66%) частоты нефатального инфаркта миокарда у больных с ангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом, однако не сопровождается снижением общей смертности от сердечно-сосудистых причин [60]. Другие исследования дали противоречивые данные [14, 17, 53]. В настоящее время продолжается изучение использования антиоксидантов при сердечно-сосудистой патологии как в виде монотерапии, так и в различных сочетаниях. До получения результатов широкомасштабных исследований большинство специалистов избегает делать выводы о целесообразности приема антиоксидантов для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Следует подчеркнуть, что антиоксиданты можно рассматривать как перспективные в лечении сосудистых осложнений СД.

Антиоксиданты в лечении диабетической нейропатии

В последние годы получены убедительные доказательства участия процессов СРО в развитии диабетической нейропатии. Повышенная генерация свободных радикалов оказывает как прямой повреждающий эффект на нейроны и шванновские клетки нервных волокон, так и опосредованный, связанный с нарушениями кровотока и эндоневральной гипоксией. В экспериментах показано, что витамин Е, пробукол, ацетилцистеин и α -ЛК предупреждают нарушения функций нервных волокон при СД [7, 44]. Большинство клинических работ в данной области посвящено применению α -ЛК; нейропротективный эффект связан с антиоксидантными свойствами [47], важное значение имеют также улучшение утилизации глюкозы и повышение уровня миоинозитола и креатинфосфата в нервах [35]. Несмотря

ря на то, что опыт эмпирического применения α -ЛК в диабетологии насчитывает уже несколько десятилетий, доказательства ее терапевтической эффективности получены недавно. В исследованиях ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) и DECAN (Deutsche Kardiologie Autonome Neuropathie) установлена высокая эффективность больших доз α -липоевой (тиоктовой) кислоты в лечении диабетической нейропатии. Исследование ALADIN показало, что внутривенное введение больным СД 2 типа α -ЛК (600 и 1200 мг в течение 3 нед.) уменьшает клинические симптомы нейропатии: боль, жжение, онемение, парестезии [72]. В исследовании DECAN доказана способность α -ЛК (800 мг/сут per os в течение 4 мес.) контролировать проявления кардиальной автономной нейропатии, в частности, улучшать сердечный ритм [71]. Позже опубликованы результаты других клинических испытаний и постмаркетинговых исследований, подтверждавших эффективность α -ЛК. Важные данные получены в исследовании ALADIN-II. В рамках данного проекта было показано, что длительная пероральная терапия α -ЛК (600 или 1200 мг в течение 2 лет) позволяет не только контролировать симптомы периферической нейропатии, но и улучшать электрофизиологические показатели функции нервов [54]. Показан профиль безопасности α -ЛК: частота побочных эффектов у принимавших препарат и плацебо была одинаковой. Очевидным недостатком ALADIN-II стал высокий процент выбывания больных и выбраковки данных (в окончательный анализ включено лишь 65 из 299 пациентов).

Обычно лечение α -ЛК рекомендуют начинать с 3-4-недельного курса внутривенных инфузий с последующим длительным пероральным приемом препарата. Представляют интерес результаты исследования ALADIN-III, завершено к настоящему времени (509 больных СД 2 типа с периферической нейропатией). Продолжение приема α -ЛК per os (1800 мг/сут в течение 6 мес.) после курса внутривенных инъекций (600 мг в течение 3 нед.) способствует закреплению достигнутого эффекта и дальнейшему улучшению неврологических показателей [73]. По предварительным данным (исследование OPRIL: ORal PIlot Study), пероральный прием больших доз α -ЛК (1800 мг/сут в течение 3 нед.) эффективно контролирует

симптомы периферической нейропатии и без предшествующего внутривенного введения препарата. Для оценки влияния длительной пероральной терапии тиоктовой кислотой на прогрессирование диабетической нейропатии в настоящее время проводится исследование NATHAN I, в которое включены больные из североамериканских и европейских центров.

В одном из недавних пилотных исследований [64] показано, что улучшение электрофизиологических параметров у больных СД 2 типа наблюдается на фоне лечения α -токоферолом (900 мг/сут в течение 6 мес.).

В последние годы намечены подходы к профилактике и лечению других осложнений СД с помощью антиоксидантов. Установлено, что свободные радикалы вносят важный вклад в развитие диабетической фетопатии. М. Viana и соавт. [66] в плацебоконтролируемом исследовании показали, что назначение α -токоферола крысам со стрептозотоциновым диабетом с первого дня беременности позволяет уменьшить частоту пороков развития плода с 24,3 до 4,6%. Другим антиоксидантом, оказывающим антиатерогенный эффект у крыс с СД, оказался витамин С [57].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные позволяют рассматривать антиоксиданты как весьма перспективные препараты, способные оказывать протективное действие как на функцию β -клеток и секрецию инсулина, так и на механизмы развития ангио-, нейропатий и других осложнений диабета. Еще недостаточно контролируемых испытаний данных препаратов у больных СД с длительным сроком наблюдения и оценкой клинических исходов. Нерешенными остаются вопросы об адекватных дозах различных антиоксидантов, длительности их применения, критериях эффективности. Большинство авторов подчеркивает, что реальным средством профилактики окислительного стресса при СД является поддержание стабильной нормогликемии. Некоторые сахароснижающие вещества обладают определенными антиоксидантными свойствами (гликлазид) [31, 55]. Данные экспериментов свидетельствуют о наличии антиоксидантных свойств у троглитазона [11]. Достижение стабильной компенсации заболевания и использование патогенетических средств являются необходимыми методами коррекции окислительного стресса у больных СД.

Литература

1. Балаболкин М. И., Михайлова Е. В., Князева А. П., Панкова С. С. // Пробл. эндокринол. - 1994. - Т. 40, № 3. - С. 10-12.
2. Горелышева В. А., Смирнова О. М., Дедов И. И. // Пробл. эндокринол. - 1996. - Т. 42, № 6. - С. 26-30.
3. Зенков И. К., Меньщикова Е. Б., Шергин С. М. Окислительный стресс. Диагностика, терапия, профилактика. - Новосибирск, 1993. - 181 с.
4. Bierhaus A., Chevon S., Chevon M. et al. // Diabetes. - 1997. - Vol. 46, N 9. - P. 1481-1490.
5. Bursell S. E., Clermont A. C., Aiello L. P. et al. // Diabetes Care. - 1999. - Vol. 22, N 8. - P. 1245-51.
6. Bursell S. E., King G. L. // Diabetes Res. Clin. Pract. - 1999. - Vol. 45, N 2-3. - P. 169-182.
7. Cameron N. E., Cotter M. A. // Diabetes Res. Clin. Pract. - 1999. - Vol. 45, N 2-3. - P. 137-146.
8. Ceriello A., Giugliano D., Quattraro A. et al. // Diabetes Care. - 1991. - Vol. 14, N 1. - P. 68-72.
9. Ceriello A. // Diabet. Med. - 1997. - Vol. 14, Suppl. 3. - P. S45-S49.
10. Ceriello A. // Diabetes Nutr. Metab. - 1999. - Vol. 12, N 1. - P. 42-46.
11. Cominacini L., Garbin U., Pastorino A. M. // Diabetologia. - 1997. - Vol. 40, N 2. - P. 165-172.
12. Craven P. A., DeRubertis F. R., Kagan V. E. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. - 1997. - Vol. 8, N 9. - P. 1405-1414.
13. Elliot R. B., Chase H. P. // Diabetologia. - 1991. - Vol. 34, N 3. - P. 362-365.
14. Emmert D. H., Kirchner J. T. // Arch. Fam. Med. - 1999. - Vol. 8, N 6. - P. 537-542.
15. Frei B. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1999. - Vol. 222, N 3. - P. 196-204.
16. Fuller C. J., Chandalia M., Garg A. et al. // Am. J. Clin. Nutr. - 1996. - Vol. 63, N 5. - P. 753-759.
17. Gaziano J. M. // Nutrition. - 1996. - Vol. 12, N 9. - P. 583-588.
18. Gazis A., White D. J., Page S. R., Cockcroft J. R. // Diabet. Med. - 1999. - Vol. 16, N 4. - P. 304-311.
19. Giugliano D., Acampora R., D'Onofrio F. // Diabete Metab. - 1994. - Vol. 20, N 5. - P. 445-453.
20. Giugliano D., Ceriello A., Paolisso G. // Diabetes Care. - 1996. - Vol. 19, N 3. - P. 257-267.
21. Gokce N., Keaney J. F. Jr., Frei B. et al. // Circulation. - 1999. - Vol. 99, N 25. - P. 3234-3240.
22. Greenbaum C. J., Kahn S. E., Palmer J. P. // Diabetes. - 1996. - Vol. 45, N 11. - P. 1631-1634.
23. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. // Lancet. - 2000. - Vol. 355, N 9255. - P. 253-259.
24. Hofmann M. A., Schiekofer S., Isermann B. et al. // Diabetologia. - 1999. - Vol. 42, N 2. - P. 222-232.
25. Hoorens A., Pipeleers D. // Diabetologia. - 1999. - Vol. 42, N 1. - P. 55-59.
26. Hornig B., Arakawa N., Kohler C., Drexler H. // Circulation. - 1998. - Vol. 97, N 4. - P. 363-368.
27. Ishii H., Koya D., King G. L. // J. Mol. Med. - 1998. - Vol. 76, N 1. - P. 21-31.
28. Jacob S., Ruus P., Hermann R. et al. // Free Radic. Biol. Med. - 1999. - Vol. 27, N 3-4. - P. 309-314.
29. Jain S. K., Palmer M. // Free Radic. Biol. Med. - 1997. - Vol. 22, N 4. - P. 593-596.
30. Jain S. K., Krueger K. S., McVie R. et al. // Diabetes Care. - 1998. - Vol. 21, N 9. - P. 1511-1516.
31. Jennings P. E., Belch J. J. // Metabolism. - 2000. - Vol. 49, N 2, Suppl. 1. - P. 23-26.
32. Kahler W., Kuklinski B., Ruhlmann C., Plotz C. // Z. Gesamte Inn. Med. - 1993. - Vol. 48, N 5. - P. 223-232.
33. Kennedy A. L., Lyons T. J. // Metabolism. - 1997. - Vol. 46, N 12, Suppl. 1. - P. 14-21.
34. Khamaisi M., Potashnik R., Tirosh A. et al. // Metabolism. - 1997. - Vol. 46, N 7. - P. 763-768.
35. Kishi Y., Schmelzer J. D., Yao J. K. et al. // Diabetes. - 1999. - Vol. 48, N 10. - P. 2045-2051.
36. Knekt P., Reunanen A., Marniemi J. et al. // J. Intern. Med. - 1999. - Vol. 245, N 1. - P. 99-102.
37. Kolb H., Burkart V. // Diabetes Care. - 1999. - Vol. 22, Suppl. 2. - P. B16-B20.
38. Koya D., Lee I. K., Ishii H. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. - 1997. - Vol. 8, N 3. - P. 426-435.
39. Kretowski A., Mysliwiec J., Szlachowska M. et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. - 2000. - Vol. 47, N 2. - P. 81-86.
40. Kunisaki M., Bursell S. E., Umeda F. et al. // Biofactors. - 1998. - Vol. 7, N 1-2. - P. 55-67.
41. Lampeter E. F., Klinghammer A., Scherbaum W. A. et al. // Diabetes. - 1998. - Vol. 47, N 6. - P. 980-984.
42. Liu S., Ajani U., Chae C. et al. // JAMA. - 1999. - Vol. 282, N 11. - P. 1073-1075.
43. Mohamed A. K., Bierhaus A., Schiekofer S. et al. // Biofactors. - 1999. - Vol. 10, N 2-3. - P. 157-167.
44. Nagamatsu M., Nickander K. K., Schmelzer J. D. et al. // Diabetes Care. - 1995. - Vol. 18, N 8. - P. 1160-1167.
45. Nerup J. // Diabetologia. - 1994. - Vol. 37, Suppl. 2. - P. S82-S89.
46. O'Brien B. A., Harmon B. V., Cameron D. P., Allan D. J. // J. Pathol. - 2000. - Vol. 191, N 1. - P. 86-92.
47. Pieper G., Tritschler H. J., Wessel K. // Free Radic. Biol. Med. - 1997. - Vol. 22, N 1-2. - P. 359-378.
48. Paolisso G., Tagliamonte M. R., Barbieri M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2000. - Vol. 85, N 1. - P. 109-115.
49. Pieper G., Siebeneich W. J. // Cardiovasc. Pharmacol. - 1998. - Vol. 32, N 1. - P. 101-105.
50. Pozzilli P., Visalli N., Signore A. et al. // Diabetologia. - 1995. - Vol. 38, N 7. - P. 848-852.
51. Pozzilli P., Browne P. D., Kolb H. // Diabetes Care. - 1996. - Vol. 19, N 12. - P. 1357-1363.
52. Pozzilli P., Visalli N., Cavallo M. G. et al. // Eur. J. Endocrinol. - 1997. - Vol. 137, N 3. - P. 234-239.
53. Pryor W. A. // Free Radic. Biol. Med. - 2000. - Vol. 28, N 1. - P. 141-164.
54. Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al. // Free Radic. Res. - 1999. - Vol. 31, N 3. - P. 171-179.
55. Renier G., Desfaits A. C., Serri O. // Metabolism. - 2000. - Vol. 49, N 2, Suppl. 1. - P. 17-22.
56. Rosen P., Du X., Tschope D. // Mol. Cell. Biochem. - 1998. - Vol. 188, N 1-2. - P. 103-111.
57. Siman C. M., Eriksson U. J. // Diabetologia. - 1997. - Vol. 40, N 12. - P. 1416-1424.
58. Skrha J., Sindelka G., Hilgertova T. // J. Ann. N.-Y. Acad. Sci. - 1997. - Vol. 827. - P. 556-560.
59. Stampfer M. J., Rimm E. B. // Am. J. Clin. Nutr. - 1995. - Vol. 62, N 6, Suppl. 1. - P. 1365S-1369S.
60. Stephens N. G., Parsons A., Schofield P. M. et al. // Lancet. - 1996. - Vol. 347, N 9004. - P. 781-786.
61. Tesfamariam B., Cohen R. A. // Am. J. Physiol. - 1992. - Vol. 263. - P. H1153-H1161.
62. Timimi F. K., Ting H. H., Haley E. A. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 1998. - Vol. 31, N 3. - P. 552-557.
63. Tomlinson D. R. // Diabetologia. - 1999. - Vol. 42, N 11. - P. 1271-1281.
64. Tutuncu N. B., Bayraktar M., Varli K. // Diabetes Care. - 1998. - Vol. 21, N 11. - P. 1915-1918.
65. Vague P., Viallettes B., Lassmann-Vague V. // Lancet. - 1987. - Vol. 1. - P. 619-620.
66. Viana M., Herrera E., Bonet B. // Diabetologia. - 1996. - Vol. 39, N 9. - P. 1041-1046.
67. Visalli N., Cavallo M. G., Signore A. et al. // Diabetes Metab. Res. Rev. - 1999. - Vol. 15, N 3. - P. 181-185.
68. Yaworsky K., Somwar R., Ramlat T. // Diabetologia. - 2000. - Vol. 43, N 3. - P. 294-303.
69. Yusuf S., Dagenais G., Pogue J. et al. // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 342, N 3. - P. 154-160.
70. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 342, N 3. - P. 145-153.
71. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J. et al. // Diabetologia. - 1995. - Vol. 38, N 12. - P. 1425-1433.
72. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. // Diabetes Care. - 1997. - Vol. 20, N 3. - P. 369-373.
73. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J. et al. // Diabetes Care. - 1999. - Vol. 22, N 8. - P. 1296-1301.