

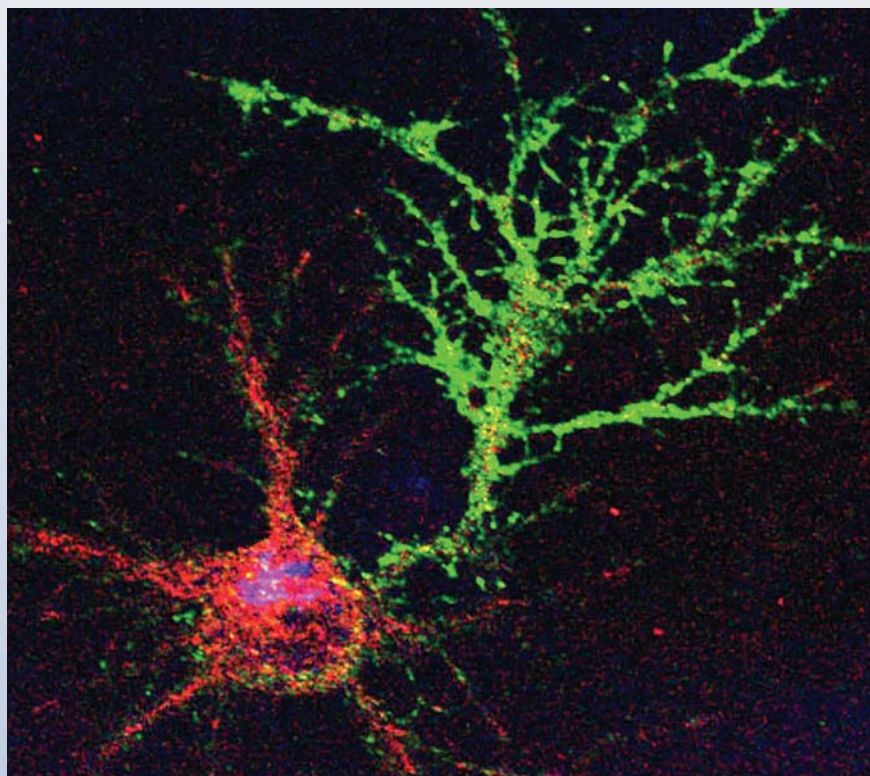
БЕНФОТІАМІН ЗАХИЩАЄ ВІД ЕКЗОГЕННИХ КІНЦЕВИХ ПРОДУКТІВ НАДЛИШКОВОГО ГЛІКУВАННЯ

Костянтин Зуєв

Спеціалісти внутрішньої медицини завжди приділяли велику увагу корекції харчових факторів у раціоні хворих на метаболічний синдром, цукровий діабет (ЦД), а також осіб з групи ризику по цих захворюваннях. Це стосується як первинної, так і вторинної профілактики. Останнім часом, зі зміною харчових уподобань сучасної людини, а також у зв'язку із застосуванням новітніх технологій приготування їжі, збільшилося вживання продуктів, які після термічної обробки містять надлишок небезпечних для здоров'я людини речовин.

Це сполуки, що утворюються під час деградації ліпідів (формальдегід, ацетальдегід, акролеїн, гліоксаль, метилгліоксаль, малоновий альдегід), поліароматичні вуглеводні (PAHs), наприклад бензпірен, гетероциклічні аміни (HCAs) [1]. Шкідливість цих субстанцій неодноразово обговорювалася, зокрема з приводу їх канцерогенності. Проте сьогодні особливий інтерес викликають речовини, що з'являються в результаті реакції Мейларда (Maillard), так звані кінцеві продукти надлишкового глікування (КПНГ, AGEs). У цій реакції з протеїнів і вуглеводів утворюються білково-вуглеводні комплекси. Вміст їх значно зростає при нагріванні харчових продуктів за короткий час від температури тіла до 200 °C і вище. Ідентифіковано вже близько 200 речовин, що відносяться до КПНГ.

Відповідно до сучасних уявлень про патогенез ЦД наслідком підвищеного вмісту глюкози у клітинах-мішенях є посилене неферментативне глікування протеїнів, ліпідів, нуклеїнових кислот з утворенням великої кількості КПНГ. Значення ендогенних КПНГ зараз ретельно вивчається. Рецептори до них (RAGE-рецептори) виявлені на багатьох видах клітин організму, зокрема на ендотеліоцитах судин. При активації RAGE-рецепторів у хворих на ЦД підвищується експресія прозапальних цитокінів: молекул адгезії (VCAM, ICAM), L-селектину, TNF- α і тканинних факторів росту.



Збільшення секреції цих цитокінів призводить до притягнення до ендотелію лейкоцитів і макрофагів із подальшою стимуляцією локальної запальної реакції, а також до локальної гіперкоагуляції. Дослідженнями I.I. Топчий та співавторів вивчена динаміка збільшення концентрації цитокінів у плазмі крові у постпрандіальний період: на 40-й хвилині після прийому їжі експресія VCAM збільшувалася на 38,8%, ICAM – на 16,5%, L-селектину – на 47,8%, що приводило до збільшення спонтанної адгезії нейтрофільних гранулоцитів на 25,3% ($p < 0,05$). Показники ICAM і VCAM, L-селектину і адгезії нейтрофілів знижувалися до вихідних значень на 120-й хвилині [2].

Неодноразово повідомлялося про превентивну дію тіаміну та бенфотіаміну щодо утворення ендогенних КПНГ [3–5]. У дослідженні А.А. Booth і співавторів

(1997) виявлена здатність тіаміну знижувати вміст ендогенних КПНГ більше, ніж аміногуанідин [6]. Проте дія екзогенних харчових КПНГ, як елементів нутрієнтного впливу досконали не вивчена. На 41-й сесії EASD у вересні 2005 р. в Афінах увазі слухачів була запропонована доповідь, яка розширила наші знання про значення екзогенних харчових КПНГ у патогенезі ЦД і разом з тим висвітлила реальні можливості лікування розладів мікроциркуляції, спричинених ними. Згідно з гіпотезою M. Negrean та співавторів [7], споживання харчових продуктів із високим вмістом КПНГ у постпрандіальний період може спричиняти ендотеліальну дисфункцію у хворих на ЦД. Метою роботи було підтвердити це припущення і вивчити можливість попередження розвитку мікроангіопатії у цих пацієнтів за допомогою жиророзчинного похідного



тіаміну – бенфотіаміну (Мільгама®[®], Вьорваг Фарма, ФРН).

Для дослідження було рандомізовано 21 хворого (віком 57,9±7,9 року) на ЦД 2 типу (HbA1c – 8,8±2,1%, ІМТ=29,6±3,7 кг/м²) із тривалістю захворювання 8,6±7,6 року без серцево-судинних ускладнень за попередні 6 міс, які перебували на лікуванні у

після прийому 0,4 мг нітрогліцерину тринітрату сублінгвально).

Протягом 9 днів пацієнти отримували стандартну діабетичну дієту. На 4-й і 6-й день досліджуваним однієї групи давали їжу з підвищеним вмістом КПНГ, другої – зі зниженим вмістом КПНГ; при цьому на 6-й день раціон в обох групах змінювали

топлі, 100 г моркви, 200 г помідорів, 15 г рослинної олії (580 ккал, 54 г білка, 17 г ліпідів, 48 г вуглеводів). Шляхом зміни способу приготування цих продуктів дослідники склали для хворих меню, відмінне за вмістом КПНГ. Дизайн дослідження: рандомізоване, перехресне, сліпе по відношенню до дослідників. Крім вищевказаних показників вивчали також: рівні холестерину, тригліцеридів, С-реактивного протеїну, фібриногену, ІЛ-6, ІЛ-8, апо-А, апо-В, ТНФ-α.

За результатами дослідження виявлено (рисунки 2, 3):

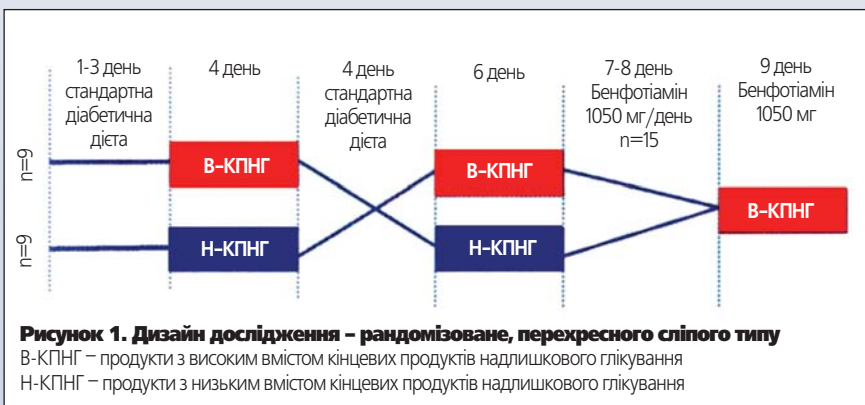
- зниження реактивної гіперемії як показника ендотелійнезалежної вазодилатації у постпрандiальний період було значно більшим (58%) у групі, що отримувала їжу з високим вмістом КПНГ, на відміну від групи із харчуванням із низьким вмістом таких речовин (36%) (p<0,05);

- ендотелійнезалежна вазодилатація не змінювалася в обох групах;

- не відмічено значних змін вмісту рівнів С-реактивного протеїну, фібриногену, ІЛ-6, ІЛ-8, апо-А, апо-В, ТНФ-α, а також рівня постпрандiальної гіперглікемії та гіпертригліцеридемії;

- призначення бенфотіаміну (Мільгама®[®]) значно зменшує дисфункцію ендотелію в постпрандiальний період, індуковану споживанням продуктів із високим вмістом КПНГ.

Отже, наведені дані дозволяють зробити такі висновки. Навіть однократне споживання продуктів із високим вмістом



стаціонарі: 15 з них отримували пероральні цукрознижуючі препарати (ПЦП), 2 – інсулінотерапію, 4 – ПЦП + інсулінотерапію. Дисфункцію ендотелію оцінювали методом гелій-неонової лазер-доплер флоуометрії. Досліджували: базальний кровотік; ендотелійзалежну вазодилатацію у тесті реактивної гіперемії (збільшення кровотоку за збільшенням діаметру судин передпліччя (%) після 4,5-хвилинного перетискання плечової артерії манжетю із тиском 250 мм рт. ст.), ендотелійнезалежну вазодилатацію (рівень збільшення діаметру судин передпліччя (%) через 5 хв

на протилежний, а на 9-й день обидві групи отримували тільки харчування з високим вмістом КПНГ (рисунок 1). Усі пацієнти протягом 7–9 дня приймали бенфотіамін (Мільгама®[®]) 350 мг 3 рази на добу.

Кількість КПНГ у продуктах харчування залежить від температури, часу і способу приготування (таблиця). Наприклад, 1 г курячої грудинки після варіння або приготування на пару (10 хв при температурі 100 °C) містить 12 кілоодиниць (кОд) КПНГ, а після смаження (15 хв при 230 °C) – 61 кОд КПНГ. Раціон складався з таких продуктів: 200 г курячої грудинки, 250 г кар-

Вміст кінцевих продуктів надлишкового глікування у деяких продуктах (Koschinsky et al., 1997. PNAS 94: 6474)

Продукт	Нутрієнтний склад г/100 г			Умови приготування		Вміст КПНГ	
	Білки	Вуглеводи	Жири	Температура, °C	Час приготування, хв	До термічної обробки, кОд/г	Після термічної обробки, кОд/г
Хліб	10	43	29	175	25	4,73	19,34
Тістечко донат	7	46	14	160	5	2,59	60,82
Торт "Берлін"	6,4	45	18	200	50	2,22	131,0
Качина шкіра	35	67	4	220	110	2,35	236,18

КПНГ може спричиняти гостру, але транзитну дисфункцію ендотелію, більш значну, ніж після прийому їжі з тих самих інгредієнтів, проте з низьким вмістом КПНГ. Такі порушення можуть частково пояснити підвищення ризику виникнення кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу в постпрандіальний період. Тривалий вплив цих чинників може призводити до стійких порушень і розвитку мікроангіопатії. Виявлений зв'язок між концентрацією КПНГ у певних продуктах і розладами мікроциркуляції сприятиме внесенню змін до дієтичних рекомендацій. Призначення жиророзчинного деривату тіаміну – бенфотіаміну – здатне попереджувати розвиток ендотеліальної дисфункції та мікроангіопатії у хворих на ЦД 2 типу.

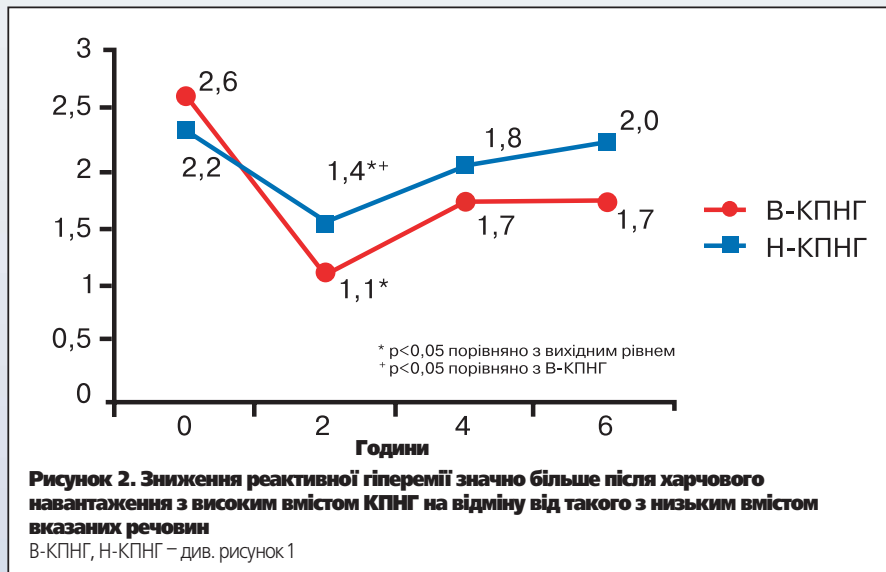


Рисунок 2. Зниження реактивної гіперемії значно більше після харчового навантаження з високим вмістом КПНГ на відміну від такого з низьким вмістом вказаних речовин
В-КПНГ, Н-КПНГ – див. рисунок 1

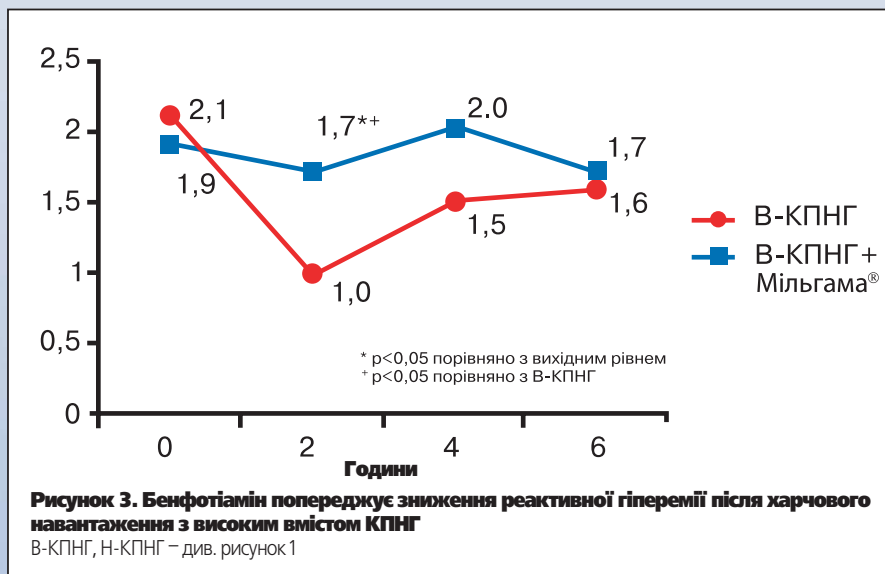


Рисунок 3. Бенфотіамін попереджує зниження реактивної гіперемії після харчового навантаження з високим вмістом КПНГ
В-КПНГ, Н-КПНГ – див. рисунок 1

Література

1. MIFT-IUFoST Conference Focus: Food Science & Technology Updates. Food Processing: Heat-Formed Compounds and Food Safety. Subang Jaya, Malaysia. March 23, 2005.
2. Топчий І.І. Диабетическая нефропатия – патогенетические лабиринты и возможные терапевтические подходы. Журнал "Здоровье Украины" № 10, 2005.
3. Brawnlee M. Nature 2001; 414(6865): 813–820.
4. La Selva M., Bertramo E., Pagnozzi F. et al. Diabetologia 1996 ; 39: 1263–1268.
5. Booth A.A., Khalifah R.G., Hudson B.G. Biochem Res Comm 1996; 220: 1084–1088.
6. Booth A.A., Khalifah, R.G., Todd, P. et al. J Biol Chem 1997; 272(9): 5430–5437.
7. Negrean M. et al. Food advanced glycation endproducts (AGE) acutely induce vascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), an effect reduced by benfotiamine. 41st EASD Annual Meeting Athens, Greece, 10-15 September 2005, posters 1151, 1159.

