

Добавление богатой водородом воды улучшает метаболизм липидов и глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа или нарушенной толерантностью к глюкозе

Sizuo Kajiyama, годжи Хасегава, МАИ Асано, Хироко Хосодой, Michiaki Фуку, Наото Накамура, Джо Китаваки, Сазко Имаи, Кодзи Накано, Мицухиро Охта, Тецуо Адачи, Хироси Обаяси, Тосиказу Есикава

Клиника, Киото 615-0035, Япония

Отделение эндокринологии и метаболизма, Медицинский университет префектуры Киото, Высшая школа медицинских наук, Киото 602-8566, Япония

Отделение акушерства и гинекологии Медицинского университета префектуры Киото, Высшая школа медицинских наук, Киото 602-8566, Япония

Школа комплексной реабилитации, Университет префектуры Осака, Осака 583-8555, Япония Ямасиро, Киото 619-0214, Япония

кафедра медицинской биохимии, Фармацевтический университет Кобе (Миссури), Кобе 658-8566, Япония

отделение клинической фармацевтики Фармацевтического университета Гифу (ТА), Гифу 502-8585, Япония

Институт информатики биологических реакций (НО), Киото 602-0845, Япония

Получено 5 сентября 2007 г.; пересмотрено 26 декабря 2007 г.; принято 17 января 2008 г.

Аннотация

Широко известно, что окислительный стресс связан с различными заболеваниями, включая диабет, гипертонию и атеросклероз. Хорошо известно, что водород обладает восстанавливающим действием. Поэтому мы исследовали влияние потребления богатой водородом воды на метаболизм липидов и глюкозы у пациентов либо с сахарным диабетом 2 типа (СД2), либо с нарушением толерантности к глюкозе (IGT). Мы провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование с участием 30 пациентов с СД2, получавших диету и физиотерапию, и 6 пациентов с ИГТ. Пациенты потребляли либо 900 мл / сут чистой воды, богатой водородом, либо 900 мл чистой воды, принимавшей плацебо, в течение 8 недель с 12-недельным периодом вымывания. Исходно и через 8 недель оценивали несколько биомаркеров окислительного стресса, резистентности к инсулину и метаболизма глюкозы, оцененных с помощью перорального теста на толерантность к глюкозе. Потребление богатой водородом воды было связано со значительным снижением уровней модифицированного холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (ie, модификации, которые увеличивают чистый отрицательный заряд ЛПНП), ЛПНП малой плотности и 8-изопростанов с мочой на 15,5% (Pb .01), 5,7% (Pb .05) и 6,6% (Pb .05) соответственно. Потребление воды, богатой водородом, также было связано с тенденцией к снижению концентрации окисленных ЛПНП и свободных жирных кислот в сыворотке крови и повышению уровня адипонектина и внеклеточной супероксиддисмутазы в плазме крови. У 4 из 6 пациентов с ИГТ прием богатой водородом воды нормализовал пероральный тест на толерантность к глюкозе. В заключение, эти результаты свидетельствуют о том, что прием воды, богатой водородом, может играть благотворную роль в профилактике СД2 и резистентности к инсулину. © 2008 Elsevier Inc. Все права защищены.

Ключевые слова: вода, богатая водородом; инсулинорезистентность; сахарный диабет 2 типа; Окислительный стресс; Модифицированные ЛПНП; Окисленные ЛПНП;

Сокращения человека: ИМТ, индекс массы тела; EC-SOD, внеклеточная супероксиддисмутазы; ELISA, иммуноферментный анализ; emLDL, суммарный электроотрицательный заряд модифицированных ЛПНП; ERW, вода с восстановлением электролизом; FBS, уровень глюкозы в крови натощак; HbA_{1c}, гемоглобин A_{1c}; HDL-C, холестерин липопротеидов высокой плотности; hsCRP, высокочувствительный С-реактивный белок; IGT, сниженная толерантность к глюкозе; IRI, иммунореактивный инсулин; LDL-C, холестерин липопротеинов низкой плотности; OGTT, пероральный тест на толерантность к глюкозе; oxLDL, окисленные ЛПНП; RLP-C, холестерин остаточных частиц; АФК, активные формы кислорода; СДЛП, небольшие плотные ЛПНП; СД2, сахарный диабет 2 типа; u-ИзоП, 8-изопростан с мочой.

1. Введение

Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) возросла во всем мире и становится серьезной проблемой общественного здравоохранения во многих частях мира [1]. По оценкам, в Японии почти 7 миллионов человек страдают СД2 и еще 7 миллионов страдают преддиабетическим состоянием [2]. Диета и образ жизни являются важными факторами риска развития СД2 [3].

Окислительный стресс представляет собой дисбаланс между выработкой активных форм кислорода (АФК) и активностью систем антиоксидантной защиты [4]. Широко известно, что окислительный стресс связан с различными заболеваниями, включая диабет, гипертонию и атеросклероз. Инсулинорезистентность в настоящее время привлекает все большее внимание не только как предвестник СД2, но и как предиктор повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Сообщалось, что витамины-антиоксиданты, такие как витамины С и Е, оказывают благотворное влияние на гликемический контроль как у людей с СД2 [6,7], так и на животных моделях диабета [8,9]. Shirahata et al [10] сообщили, что вода с восстановлением электролизом (ERW), которая имеет высокий pH, высокое содержание растворенного водорода, низкое содержание растворенного кислорода и крайне отрицательные значения окислительно-восстановительного потенциала, обладает способностью поглощать АФК и, следовательно, защищать ДНК от окислительного повреждения. Недавно Kim и Kim сообщили, что введение ERW улучшило контроль уровня глюкозы в крови на животных моделях дефицита инсулина и инсулинорезистентности [11]. Однако противодиабетический эффект ВПВ у людей пока не продемонстрирован. Совсем недавно Ohsawa и соавт. сообщили, что водород действует как терапевтический антиоксидант, избирательно восстанавливая цитотоксические радикалы кислорода [12]. Эти результаты заставили нас рассмотреть возможность того, что богатая водородом вода может быть полезна в качестве терапевтической добавки. Недавно мы произвели чистую питьевую воду, богатую водородом, путем растворения водорода в воде, очищенной следующими тремя процессами: (1) обратным осмосом/ультрафильтрацией, (2) ионообменной смолой и (3) ультрафильтрационной мембраной.

В настоящем исследовании, чтобы оценить, оказывают ли добавки чистой воды, богатой водородом, благотворное влияние на прогрессирование диабета и инсулинорезистентность у людей, мы измерили метаболизм липидов и глюкозы, а также несколько биомаркеров окислительного стресса и инсулинорезистентности, включая атерогенные липопротеины и адипоцитокينات, у пациентов либо с легкой формой СД2, либо с нарушением толерантности к глюкозе (IGT) после употребления воды, богатой

водородом. План исследования представлял собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование.

2. Методы и материалы

2.1. Субъекты

Протокол исследования был одобрен институциональным наблюдательным советом Медицинского университета префектуры Киото, при этом информированное согласие было получено от всех испытуемых до включения в исследование. Мы включили в исследование 30 пациентов с СД2, контролируемых с помощью диеты и физиотерапии, и 6 пациентов с ИГТ (18 мужчин и 18 женщин; возраст $58,6 \pm 4,7$ года [среднее значение \pm SD]; индекс массы тела [ИМТ] $23,4 \pm 3,5$ кг/м² [mean \pm SD]), которые соответствовали мировым стандартам. Критерии организации здравоохранения [13] для определения диабета. Пациенты были зачислены из амбулаторной клиники Кадзияма, больницы Медицинского университета префектуры Киото и государственной больницы Ямасиро. Критерии исключения были следующими: (1) известная продолжительность сахарного диабета ≥ 3 лет; (2) средний уровень гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}) за последние 6 месяцев $\geq 6,9\%$; (3) концентрация креатинина в сыворотке ≥ 106 μ mol/L; (4) хроническое заболевание печени или клинический анамнез и / или признаки сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярных заболеваний или заболеваний периферических артерий; (5) чрезмерное курение и употребление алкоголя; и (6) прием любых диетических и / или антиоксидантных добавок в течение 3 месяцев до начала исследования. Из 36 пациентов 12 пациентов (33,3%) получали стабильную дозу антигипертензивных препаратов, тогда как 3 пациента (8,3%) получали низкую дозу гиполипидемических препаратов. В ходе исследования не было внесено никаких изменений в эти антигипертензивные и гиполипидемические методы лечения.

2.2. Дизайн исследования

Исследование было рандомизированным, плацебо-контролируемым, 2×8 -недели, двойным слепым перекрестным методом с 12-недельным периодом отмены. Пациенты потребляли либо 900 мл / сут чистой воды, богатой водородом, в течение 8 недель, либо 900 мл / сут чистой воды, принимавшей плацебо, в течение 8 недель с 12-недельным периодом вымывания. Обе воды были предоставлены в 300 мл немаркированных алюминиевых пакетиках, полученных от Tom Pharmaceutical Co Ltd (Токио, Япония). Исходно (0 неделя) и через 8 недель были измерены следующие параметры: общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС

ЛПНП), триацилглицерины, неэтерифицированные жирные кислоты, глюкоза, инсулин, уровень HbA_{1c}, суммарный электроотрицательный заряд модифицированных ЛПНП (emLDL), окисленных ЛПНП (oxLDL), ЛПНП малой плотности (sdLDL), остаточный - как холестерин в виде частиц (RLP-C), общий гомоцистеин, адипонектин, лептин, резистин, высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP), внеклеточная супероксиддисмутаза (EC-SOD) и мочевого 8-изопростан (u-IsoP). Кроме того, пероральный тест на толерантность к глюкозе в дозе 75 г (OGTT) был проведен исходно и после 8 недель потребления чистой воды, богатой водородом, у 6 пациентов с IGT.

2.3. Диета и образ жизни

Всем пациентам было предложено придерживаться плана питания, разработанного с учетом их энергетических потребностей и метаболического контроля зарегистрированным диетологом и / или терапевтом в соответствии с действующими рекомендациями Японского диабетического общества. Пациенты записывали свой ежедневный рацион питания в дневник, используя список калорий и липидов в руководстве по рекомендациям Японского диабетического общества. Диетический дневник велся каждую неделю, а результаты сообщались испытуемым на следующей неделе. Кроме того, ежедневная активность и физическое состояние регистрировались каждые 4 недели с использованием контрольного списка; и в зависимости от отчета врач проверял состояние пациента и давал соответствующие рекомендации.

2.4. Получение чистой воды, богатой водородом

Для приготовления плацебо и тестовых вод использовали сырую воду питьевого качества. Сырую воду очищали с помощью следующих 3 процессов: пропускания через (1) обратный осмос/ультрафильтрацию, (2) ионообменную смолу и (3) ультрафильтрационную мембрану (вода-плацебо: pH 6,9±0,05; электропроводность 0,7±0,2 мкмС/см). Затем тестируемую воду получали путем растворения газообразного водорода непосредственно в чистой воде. Богатая водородом чистая вода обладала следующими физическими свойствами: pH 6,7 ± 0,1, низкая электропроводность (0,9 ± 0,2 мкмС/см), высокое содержание растворенного водорода (1,2 ± 0,1 мг/л), низкое содержание растворенного кислорода (0,8 ± 0,2 мг/л) и крайне отрицательный окислительно-восстановительный потенциал (-600 ± 20 мВ). Мы измерили концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе после употребления 300 мл этой богатой водородом чистой воды у 10 здоровых, голодающих взрослых добровольцев. Концентрация водорода в выдыхаемом воздухе достигла максимума (56,8 ± 27,8

промилле) через 15 минут, а затем постепенно снижалась, возвращаясь к исходному уровню (11,2 ± 6,5 промилле) через 150 минут.

2.5. Лабораторные исследования

Образцы крови и мочи были взяты утром после ночного голодания. Уровни глюкозы в плазме крови измеряли глюкозооксидазным методом, HbA_{1c} - методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Arkay Inc, Киото, Япония), а уровни инсулина в сыворотке крови - иммунорадиометрическим методом (InsulinRIAbead II; Abbott Japan, Токио, Япония). Общий холестерин сыворотки крови, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триацилглицерины и неэтерифицированные жирные кислоты измеряли ферментативными методами на химическом автоанализаторе (Hitachi Co, Токио, Япония).

В emLDL была проанализирована с помощью агарозного гель-электрофореза фракции липопротеинов системы в соответствии с инструкцией производителя (Chol/Trig Combo System; Helena Laboratories, Saitama, Japan). Относительную долю лпОНП в образцах сыворотки рассчитывали на компьютере по следующей формуле: плотность лпОНП = (b-,a/a)×100%, где b - расстояние миграции фракции ЛПНП в тестируемых образцах, а a - расстояние миграции нормальных контрольных сывороток. RLP-C определяли методом иммунной приверженности (Japan Immunoresearch Laboratories Co, Ltd, Tokyo, Japan) [14]. Уровень ЛПНП измеряли в супернатанте, оставшемся после осаждения гепарином магния, при этом липопротеины плотностью v1,044 определяли прямым гомогенным анализом ХС-ЛПНП (Denka Seiken Co, Ltd, Tokyo, Japan), как описано Хирано и др [15]. Уровень oxLDL в плазме крови измеряли с помощью набора для иммуноферментного анализа (ELISA) (Kyowa Medex Co, Ltd, Tokyo, Japan), который обеспечивал специфическое определение oxLDL с использованием комбинации моноклонального антитела против oxLDL (FON1a/DHL) и антитела против- аполипопротеина В, как описано Itabe и коллегами [16,17]. Уровни общего гомоцистеина в плазме крови измеряли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии и флуоресцентной детекции, как описано в другом месте [18]. Уровни лептина в сыворотке крови измеряли с помощью радиоиммунологического анализа (Linco Resarch Inc, St Charles, MO); а уровни EC-SOD и резистина измеряли методом ELISA, как описано в наших предыдущих отчетах [19,20]. Методы ELISA также использовались для измерения сывороточных уровней адипонектина (Otsuka Pharmaceutical, Tokyo, Japan), hsCRP (Angiopharma, O'Fallon, MO) и u-IsoP (Cayman Chemicals, Ann Arbor, MI), в соответствии с инструкциями производителя.

OGTTs проводили с использованием углеводной нагрузки, эквивалентной 75 г глюкозы (Trelan G; Shimizu Pharmaceutical, Симидзу, Япония). Субъекты были классифицированы как имеющие нормальную толерантность к глюкозе, нарушение уровня глюкозы натощак, IGT или СД2 в соответствии с пересмотренными диагностическими критериями Всемирной организации здравоохранения 1998 года [13].

2.6. Статистический анализ

Все данные выражены в виде средних значений \pm SD. Для оценки влияния группы и времени на изменения потребления воды использовался дисперсионный анализ повторных измерений. Когда взаимодействие было значительным, для оценки изменений в группе со временем использовался парный t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для сравнений внутри 2 групп.

Таблица 1

Изменения липидов, липопротеидов, глюкозы и инсулина в плазме крови после употребления чистой воды, богатой водородом, или чистой воды-плацебо в течение 8 недель у пациентов с СД2 или IGT

	Hydrogen-rich water arm (n = 36)		Placebo water arm (n = 36)	
	0 wk	8 wk	0 wk	8 wk
Cholesterol				
Total (mmol/L)	5.52 \pm 0.99	5.45 \pm 0.87	5.49 \pm 0.99	5.50 \pm 0.92
HDL (mmol/L)	1.59 \pm 0.38	1.63 \pm 0.37	1.61 \pm 0.36	1.60 \pm 0.37
LDL (mmol/L)	3.43 \pm 0.84	3.35 \pm 0.73	3.42 \pm 0.83	3.42 \pm 0.78
sdLDL (mmol/L)	1.05 \pm 0.25	0.99 \pm 0.17*	1.05 \pm 0.22	1.04 \pm 0.27
RLPs (μ mol/L)	111 \pm 47	109 \pm 41	110 \pm 44	109 \pm 44
Triacylglycerols (mmol/L)	11.5 \pm 4.9	10.8 \pm 4.0	11.1 \pm 4.4	11.3 \pm 4.4
Nonesterified fatty acids (mmol/L)	0.62 \pm 0.21	0.58 \pm 0.17	0.64 \pm 0.17	0.62 \pm 0.17
Electronegative charge-modified LDL (ecd)	8.4 \pm 7.2	7.1 \pm 5.6**	8.2 \pm 6.0	8.0 \pm 6.2
oxLDL (unit/mL)	13.0 \pm 2.1	12.7 \pm 1.7	13.0 \pm 1.9	12.9 \pm 2.2
Fasting glucose (mmol/L)	6.03 \pm 0.48	5.99 \pm 0.57	6.05 \pm 0.44	6.03 \pm 0.54
Fasting insulin (pmol/L)	28.0 \pm 16.6	30.2 \pm 15.0	28.3 \pm 15.2	29.0 \pm 15.5
HOMA-IR	1.26 \pm 0.75	1.34 \pm 0.68	1.27 \pm 0.71	1.30 \pm 0.75
HbA _{1c} (%)	6.0 \pm 0.4	5.9 \pm 0.5	6.0 \pm 0.4	6.0 \pm 0.5

Значения представлены в виде среднего \pm SD. Для оценки влияния группы и времени на изменения в потреблении воды использовался дисперсионный анализ с повторными измерениями. Когда взаимодействие было значительным, для оценки внутригрупповых изменений с течением времени использовался парный t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для сравнений внутри 2 групп. HOMA-IR показывает индекс инсулинорезистентности для оценки модели гомеостаза; ecd, плотность электроотрицательного заряда.

* Значительно отличается от 0-й недели (P b .05).

** Значительно отличается от 0-й недели (P b .01).

Таблица 2

Изменения биомаркеров инсулинорезистентности и окислительного стресса, ИМТ и артериального давления после употребления чистой воды, богатой водородом, или чистой воды, принимавшей плацебо, в течение 8 недель

	Hydrogen-rich water arm (n = 36)		Placebo water arm (n = 36)	
	0 wk	8 wk	0 wk	8 wk
Homocysteine (nmol/mL)	9.4 \pm 3.7	8.9 \pm 2.4	9.2 \pm 3.2	9.1 \pm 3.5
EC-SOD (ng/mL)	87.3 \pm 8.5	88.7 \pm 8.3	87.9 \pm 7.7	87.0 \pm 8.3
u-IsoP (pg/mg creatinine)	257 \pm 154	240 \pm 127*	260 \pm 142	256 \pm 158
Adiponectin (μ g/mL)	6.3 \pm 0.6	6.5 \pm 0.6	6.4 \pm 0.6	6.5 \pm 0.5
Leptin (ng/mL)	5.4 \pm 2.5	5.2 \pm 2.3	5.5 \pm 2.7	5.4 \pm 2.5
Resistin (ng/mL)	5.3 \pm 2.2	5.1 \pm 2.0	5.3 \pm 1.9	5.3 \pm 1.8
hsCRP (ng/mL)	546 \pm 312	541 \pm 467	554 \pm 359	564 \pm 399
BMI (kg/m ²)	23.4 \pm 3.3	23.5 \pm 3.3	23.4 \pm 3.4	23.5 \pm 3.3
Systolic blood pressure (mm Hg)	119 \pm 10	119 \pm 8	119 \pm 9	119 \pm 9
Diastolic blood pressure (mm Hg)	70 \pm 7	71 \pm 6	71 \pm 7	70 \pm 9

Значения представлены в виде среднего значения \pm SD.

* Значительно отличается от 0-й недели (P b .05).

Корреляцию определяли с помощью корреляционного анализа Пирсона. Статистический анализ проводили с использованием Stat View версии 5.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC). Значение P менее 0,05 считалось статистически значимым.

3. Результаты

3.1. Влияние богатой водородом воды и воды-плацебо на клинические показатели метаболизма глюкозы и липидов

Средние уровни липидов/липопротеидов, глюкозы, инсулина и концентрации HbA_{1c} в крови на исходном этапе (0 неделя) и в конце каждой фазы потребления воды (т.е. через 8 недель) приведены в таблице 1. Уровни emLDL и sdLDL в сыворотке крови были значительно снижены после употребления воды, богатой водородом (15,5%, P <0,01 и 5,7%, P <0,05 соответственно), но существенно не изменились при употреблении чистой воды плацебо. Потребление богатой водородом воды имело тенденцию к снижению уровня ЛПНП (P = 0,0567), в то время как эти уровни оставались неизменными после приема воды, получавшей плацебо. Не было никакого существенного влияния дозы либо водородной воды или плацебо воды на общий холестерин, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, РЛП-с, триглицериды, или неэстерифицированные жирные кислоты концентрацией. Уровень глюкозы в крови натощак (FBS), инсулина натощак, индекс инсулинорезистентности для оценки модели гомеостаза

и уровни HbA_{1c} также существенно не изменялись при приеме воды.

Изменения биомаркеров инсулинорезистентности, ИМТ и артериального давления до (исходного уровня) и

после 8 недель употребления каждой воды показаны в таблице 2. Средний уровень u-IsoP значительно снижало после потребления воды, богатой водородом (6,6%, $P < .05$), но не изменялся

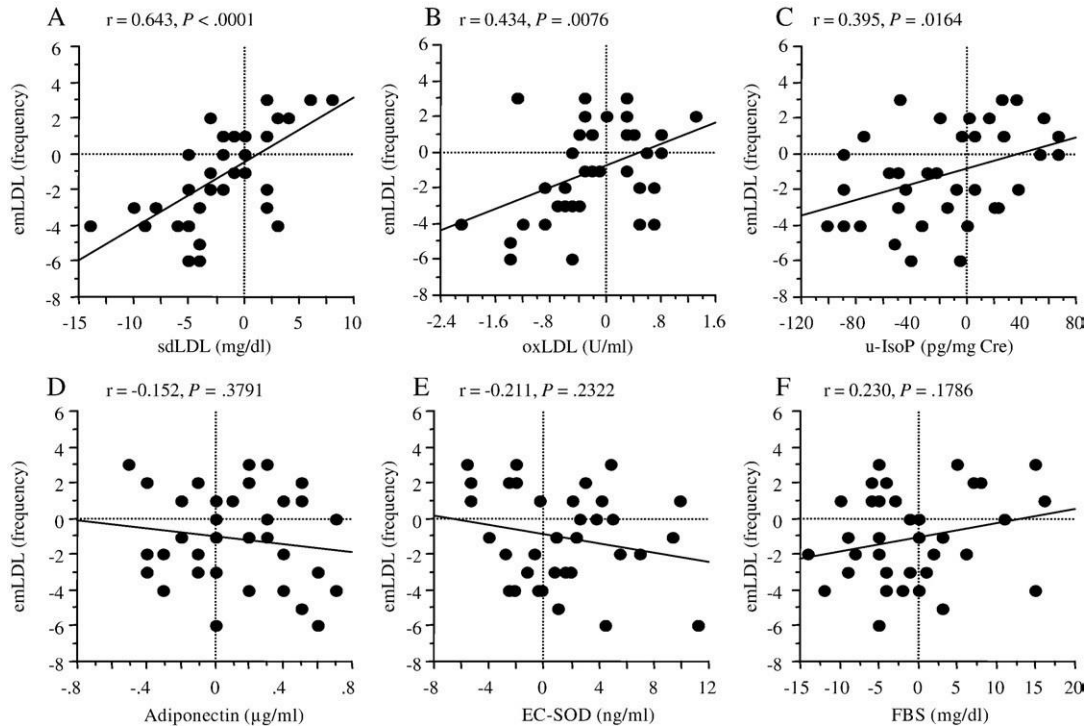


Рис. 1. Корреляция между изменениями (A) концентраций emLDL и sdLDL в сыворотке крови, (B) концентраций emLDL и oxLDL в сыворотке крови, (C) концентраций emLDL и u-IsoP в сыворотке крови, (D) концентраций emLDL и адипонектина в сыворотке крови, (E) концентраций emLDL и EC-SOD в сыворотке крови и (F) концентрации emLDL и FBS в сыворотке крови после употребления обогащенной водородом чистой воды в течение 8 недель у пациентов либо с СД2, либо с IGT. Корреляции были определены с помощью корреляционного анализа Пирсона ($n = 36$).

Таблица 3

Изменения концентрации глюкозы и инсулина во время приема 75 г ОГТТ до и после употребления чистой воды, богатой водородом, в течение 8

	0 min		30 min		60 min		120 min		Δ IRI/ Δ Bs ratio
	Glucose (mmol/L)	Insulin (pmol/L)	Glucose (mmol/L)	Insulin (pmol/L)	Glucose (mmol/L)	Insulin (pmol/L)	Glucose (mmol/L)	Insulin (pmol/L)	
Case 1									
0 wk	6.00	22.8	9.27	127.0	11.81	433.2	9.33	399.0	0.30
8 wk	6.05	36.6	8.94	182.4	11.77	778.8	6.49	221.4	0.38
Case 2									
0 wk	5.82	10.8	11.32	42.0	15.03	97.2	8.66	175.8	0.06
8 wk	5.66	11.4	11.55	85.8	13.77	337.2	6.72	168.0	0.12
Case 3									
0 wk	5.61	12.6	9.05	29.4	10.29	93.0	8.94	163.2	0.05
8 wk	5.44	12.6	8.05	47.4	9.88	291.6	6.16	267.0	0.12
Case 4									
0 wk	6.05	62.4	9.60	256.4	10.66	600.6	8.33	594.6	0.51
8 wk	5.82	57.0	9.83	307.8	10.32	682.2	7.05	533.4	0.57
Case 5									
0 wk	5.82	23.4	9.49	152.8	12.16	255.6	10.21	195.6	0.33
8 wk	5.55	20.4	10.16	160.8	11.82	288.0	9.05	366.6	0.28
Case 6									
0 wk	5.16	16.2	10.10	178.6	12.82	141.0	10.66	108.0	0.30
8 wk	5.33	27.0	8.94	159.8	10.99	165.0	8.49	108.0	0.37

Δ IRI/ Δ Bs рассчитывали следующим образом: (инсулин через 30 минут – инсулин через 0 минут)/(глюкоза через 30 минут – глюкоза через 0 минут).

значительно при потреблении чистой воды, принимавшей плацебо. Прием воды, богатой водородом, имел тенденцию к повышению уровней EC-SOD и адипонектина в сыворотке крови ($P = 0,0871$ и $P = 0,0577$ соответственно), в то время как прием воды, получавшей плацебо, не оказывал влияния на уровень этих двух переменных. Не было отмечено существенного влияния приема воды, богатой водородом, или воды, получавшей плацебо, на уровни гомоцистеина, лептина, резистина и hsCRP, а также на ИМТ или артериальное давление в сыворотке крови.

Затем мы оценили взаимосвязь между изменением уровней emLDL и изменениями уровней sdLDL, oxLDL, u-IsoP, адипонектина, EC-SOD и FBS после 8 недель употребления воды, богатой водородом. Как показано на рис. 1, изменение уровня emLDL значительно коррелировало с изменениями sdLDL ($r=0,643$, $P < 0,0001$; Рис. 1A), oxLDL ($r = 0,434$, $P = 0,0076$; рис. 1B), и u-IsoP ($r = 0,395$, $P = 0,0164$; фиг. 1B) концентрации. В отличие от него, не было никакой корреляции между изменением emLDL уровень и динамика адипонектина ($R = -0,152$, $P = .3791$; на фиг. 1D), EC-SOD ($r = -0,211$, $P = 0,2322$; рис. 1E), или FBS ($r = 0,230$, $P = 0,1786$; рис. 1F) концентрации.

3.2. Результаты 75-граммового OGTT

Результаты 75-граммовой OGTT у 6 пациентов с IGT до и после 8 недель потребления воды, богатой водородом, обобщены в таблице 3. Из 6 пациентов, получавших IGT исходно, у 4 пациентов была восстановлена нормальная толерантность к глюкозе. Как показано на рис. 2, после 8 недель приема воды, богатой водородом, 2-часовой уровень глюкозы в плазме крови был значительно снижен по сравнению с исходным уровнем ($9,36 \pm 0,91$ против $7,33 \pm 1,17$ ммоль/л, $P = .0010$).

Напротив, уровень инсулина в плазме крови через 1 час значительно увеличился по сравнению с исходным уровнем ($270,1 \pm 206,9$ против $423,8 \pm 246,2$ пмоль/л, $P = 0,0329$). Не было обнаружено существенных изменений инсулиногенного индекса ($\Delta\text{IRI}_{30 \text{ минут}}/\Delta\text{BS}_{30 \text{ минут}}$) по сравнению с исходными значениями.

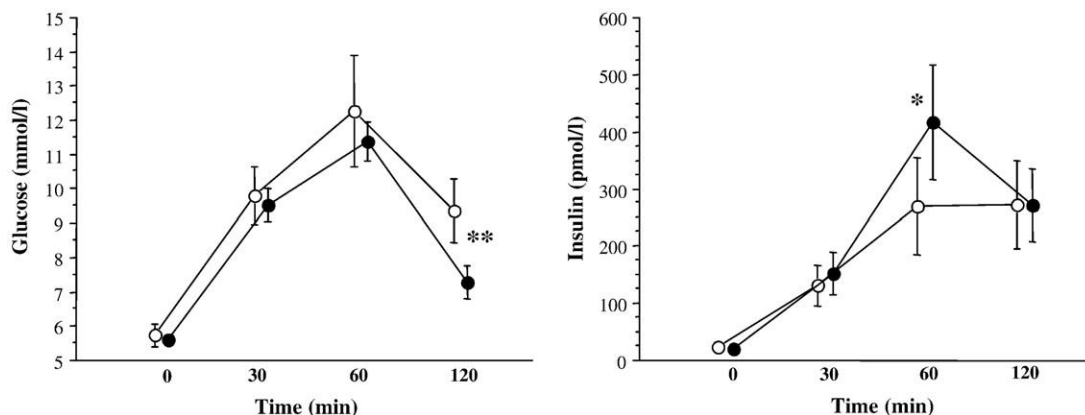


Рис. 2. Концентрации глюкозы и инсулина в плазме крови в ответ на 75-граммовую OGTT до (○) and after (●) потребления чистой воды, богатой водородом, в течение 8 недель у 6 пациентов с IGT. Значения представлены в виде среднего значения \pm SD. *, значительно отличающегося от того, что было до употребления богатой водородом воды ($P < .05$). **Значительно отличается от того, что было до употребления воды, богатой водородом ($P < .01$).

4. Обсуждение

В этом исследовании мы впервые продемонстрировали, что потребление богатой водородом чистой воды в течение 8 недель (900 мл / сут) у людей приводило к значительному снижению уровней модифицированных ЛПНП в сыворотке крови, особенно emLDL и u-IsoP. Циркулирующие частицы ЛПНП проявляют значительную неоднородность по плотности, размеру, химическому составу и электрическому заряду на поверхности частицы [21]. Эта разница в плотности электрического заряда частиц ЛПНП может влиять на липидный обмен. Выработка ЛПНП с повышенным суммарным отрицательным зарядом в результате модификации остатков лизина путем ацетилирования, карбамилрования, гликирования, глиокисления или окисления - все это приводило к повышенному поглощению макрофагами через систему мусорных рецепторов [22–24]. Считается, что эти изменения являются ключевыми процессами в образовании пенных клеток, отличительной чертой ранних атеросклеротических поражений. Хотя точные механизмы того, как богатая водородом вода уменьшает emLDL, sdLDL и u-IsoP, остаются неясными, хорошо известно, что водород является донором электронов и, следовательно, обладает высокой восстановительной способностью. Поэтому мы предполагаем, что водород может подавлять химические модификации сывороточных липопротеидов в плазматической мембране, вызванные гликоокислацией, окислением и перекисным окислением липидов. В этом исследовании мы продемонстрировали, что изменения концентрации emLDL после добавления обогащенной водородом чистой воды значительно коррелируют с изменениями концентраций sdLDL, oxLDL и u-IsoP. Эти результаты позволяют предположить, что повышенная выработка emLDL тесно связана с повышением уровней sdLDL, oxLDL и u-IsoP, и что эти повышения потенциально могут ускорять друг друга. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить регуляцию этих биомаркеров.

Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить регуляцию этих биомаркеров. Другим

примечательным выводом этого исследования стало наблюдение, что прием воды, богатой водородом, нормализовал толерантность к глюкозе у 4 из 6 пациентов с IGT. Мы считаем, что эта нормализация была обусловлена увеличением секреции инсулина после нагрузки глюкозой. Мы предположили, что постпрандиальная гипергликемия у пациентов с СД2 также улучшилась, хотя такая возможность должна быть подтверждена 75-граммовым OGTT и / или тестом приема пищи.

Сообщалось, что антиоксиданты оказывают благотворное действие при диабетических мышьях, с сохранением естественных условий в β -клеточной функции [8]. Ким и Kim [11] недавно сообщили, что введение электролизованной восстановленной воды мышьями модели СД2 улучшало функцию островковых β клеток, что приводило к повышенному высвобождению циркулирующего инсулина, а также улучшало чувствительность к инсулину у обеих мышьяных моделей диабета как 1-го, так и 2-го типа. Точные механизмы, с помощью которых антиоксидантные добавки оказывают это благотворное воздействие на функцию β клеток при сахарном диабете, очень сложны. Поскольку водород может легко проходить через клеточную мембрану, потребление богатой водородом воды может влиять на внутриклеточные события, такие как защита ДНК от повреждения АФК, тем самым влияя на транскрипцию генов [12].

Наконец, в этом исследовании мы показали, что добавки чистой воды, богатой водородом, имели тенденцию повышать уровни адипонектина и EC-SOD в сыворотке крови независимо от изменения уровня emLDL в сыворотке крови. Ожидается, что повышение уровня адипонектина в сыворотке крови и EC-SOD также будет способствовать улучшению резистентности к инсулину.

В заключение, результаты этого исследования впервые показывают, что добавки чистой воды, богатой водородом, оказывают благотворное влияние на метаболизм липидов и глюкозы у людей. На основании этих результатов мы приходим к выводу, что достаточное количество этой воды может предотвратить или отсрочить развитие и прогрессирование СД2 и резистентности к инсулину, обеспечивая защиту от окислительного стресса. Однако из-за небольшой выборки пациентов, участвовавших в данном исследовании, результаты следует интерпретировать с осторожностью. Поэтому для подтверждения наших результатов необходимо надлежащим образом спланированное крупномасштабное проспективное клиническое исследование.

Признание

Мы хотим искренне поблагодарить Hiroshige Itakura (Ibaraki Christian University) за руководство и консультации во время обучения.

Ссылки

- [1] Кинг Х., Обер PE, Герман У. Глобальное бремя диабета, 1995-2025 годы: распространенность, численные оценки и прогнозы. *Лечение диабета* 1998;21:1414-31.
- [2] Акадзава Ю., Акадзава С. Диабет в Японии и глобальное бремя диабета. *Ниппон Риншо* 2002;60 (Дополнение 8):93-102 [на японском языке].В
- [3] Ху Ф.Б., Мэнсон Дж.Е., Стэмпер М.Дж., Колдиц Г., Лью С., Соломон К.Г. и др. Диета, образ жизни и риск развития сахарного диабета 2 типа у женщин. На английском языке и в *Медицине* 2001;345:790-7.
- [4] Беттеридж Д.Дж. Что такое окислительный стресс? *Метаболизм* 2000;49 (Дополнение 1): 3-8.
- [5] Хаффнер С.М. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца: роль фибриновых кислот. *Тираж* 2000;102:2-4.
- [6] Paolisso G, Di Maro G, Pizza G, D'Amore A, Sgambato S, Tesaro P, et al. GSH/GSSG плазмы влияет на гомеостаз глюкозы у здоровых субъектов и не инсулинозависимых диабетиков. *Am J Physiol* 1992;263 (Pt 1): E435-40.
- [7] Паолиссо Г., Бальби В., Вольпе С., Варриккьо Г., Гамбарделла А., Саккомано Ф. и др. Метаболические преимущества, обусловленные постоянным приемом витамина С у пожилых людей с инсулинозависимым диабетом, не . *Джей Эм Колл Нутр* 1995;14:387-92.
- [8] Кането Х., Кадзимото У, Миягава Дж., Мацуока Т., Фудзитани У, Умаяхара У и др. Благотворное действие антиоксидантов при сахарном диабете: возможная защита бета-клеток поджелудочной железы от токсичности глюкозы. *Диабет* 1999;48:238-406.
- [9] Ихара Ю., Ямада Ю., Тоекуни С., Мияваки К., Бан Н., Адачи Т. и др. Антиоксидант альфа-токоферол улучшает гликемический контроль у крыс ГК, на модели сахарного диабета 2 типа. *Февраль-лето 2000;473:24-6.*
- [10] Сирахата С., Кабаяма С., Накано М., Миура Т., Кусумото К., Гото М. и др. Вода с восстановленным электролизом поглощает активные формы кислорода и защищает ДНК от окислительного повреждения. *Биохимия Биофизика Res Commun* 1997;234:269-74.
- [11] Ким М.Дж., Ким Х.К. антидиабетические эффекты электролизованной восстановленной воды у мышьях со стрептозотоцином и генетическим диабетом. *Наука о жизни* 2006;79: 2288-92.
- [12] Осава I, Исикава М., Такахаси К., Ватанабэ М., Нисимаки К., Ямагата К. и др. Водород действует как терапевтический антиоксидант, избирательно уменьшая цитотоксические радикалы кислорода. *Nat Med* 2007;13: 688-94.
- [13] Alberti KG, Zimmet PZ. Определение, диагностика и классификация сахарного диабета и его осложнений. Часть 1: диагностика и классификация сахарного диабета предварительный отчет о консультациях ВОЗ. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
- [14] Накадзима К., Сайто Т., Тамура А., Судзуки М., Накано Т., Адачи М. и др. Содержание холестерина в остаточных липопротеидах в сыворотке крови человека с использованием моноклональных иммуноаффинных смешанных гелей против апо В-100 и против апо А-I. *Клинический акт* 1993;223:53-71.
- [15] Хирано Т., Ито Ю., Саэгуса Х., Есино Г. Новый и простой метод количественного определения небольшого количества плотных ЛПНП. *Джей Липид Рез* 2003;44:2193-201.
- [16] Итабе Х., Такэсима Е., Ивасаки Х., Кимура Дж., Йошида У., Иманака Т. и др. Моноклональное антитело против окисленного липопротеина распознает пенные клетки в атеросклеротических поражениях. Комплексное образование окисленных фосфатидилхолинов и полипептидов. *J Biol Chem* 1994;269: 15274-9.
- [17] Кохно Х., Суэсигэ Н., Огури К., Изумидате Х., Масунари Т., Кавамура М. и др. Простой и практичный иммуоферментный анализ сэндвич-типа для определения окислительно-

- модифицированных липопротеинов низкой плотности с использованием антиоксидантных фосфатидилхолиновых моноклональных антител и античеловеческих антител к аполипопротеину-В. *Clin Biochem* 2000;33:243-53.
- [18] Хасэгава Г., Обаяси Х., Камиути К., Накаи М., Канацуна Т., Ямагути М. и др. Связь между терминальной стадией диабетической нефропатии и генотипом метилентетрагидрофолатредуктазы с макроангиопатией при сахарном диабете 2 типа. *Клинический эндокринологический диабет* 2003;111:132-8.
- [19] Адачи Т., Охта Х., Ямада Х., Футенма А., Като К., Хирано К. Количественный анализ внеклеточной супероксиддисмутазы в сыворотке крови и моче методом ELISA с моноклональными антителами. *Клинический акт* 1992; 212:89-102.
- [20] Фудзинами А., Обаяси Х., Охта К., Итикура Т., Нисимура М., Мацуи Х. и др. Иммуноферментный анализ циркулирующего в крови человека резистина: resistin в крови у нормальных субъектов и пациентов с типом 2. *Клинический акт* 2004;339:57-63.
- [21] Красавица М., Бланш П.Дж., Краусс Р.М. Заряжающие свойства подклассов липопротеинов низкой плотности. *J Lipid Res* 1997;38:690-700.
- [22] Стейнбрехер АП, Витцгум Дж.Л., Партасарати С., Стейнберг Д. Снижение реакционноспособных аминогрупп при окислении или модификации ЛПНП эндотелиальными клетками: корреляция с изменениями в катаболизме, опосредуемом рецепторами. *Атеросклероз* 1987;7:135-43.
- [23] Стейнбрехер АП. Окисление липопротеина низкой плотности человека приводит к дериватизации остатков лизина аполипопротеина В продуктами распада перекиси липидов. *J Biol Chem* 1987;262:3603-8.
- [24] Миядзаки А., Сакаи М., Сугинохара Y, Хакамата Н, Сакамото Y, Морикава W и др. Ацетилованный липопротеин низкой плотности снижает свою лигандную активность в отношении мусорного рецептора после взаимодействия с восстановленным липопротеином высокой плотности. *J Biol Chem* 1994;269: 5264-9.

Перевод на русский язык осуществлен при помощи сервиса ЯндексПереводчик. Приносим извинения за возможные неточности перевода.

Оригинал размещен адресу: National Library of Medicine, National Center for Biotechnological Information <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19083400/>

Национальный центр биотехнологической информации способствует развитию науки и здравоохранения, предоставляя доступ к биомедицинской и геномной информации.

Для цитирования:

Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, Hosoda H, Fukui M, Nakamura N, Kitawaki J, Imai S, Nakano K, Ohta M, Adachi T, Obayashi H, Yoshikawa T. Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Nutr Res.* 2008 Mar;28(3):137-43. doi: 10.1016/j.nutres.2008.01.008. PMID: 19083400.