

综 述

慢性烟酰胺超载与 2 型糖尿病流行的关系

周士胜^{1,*}, 李 达¹, 周一鸣², 孙武平¹, 刘星星¹, 伦永志¹¹大连大学医学院医学研究中心、辽宁省高校生物物理学重点实验室, 大连 116622; ²日本国立自然科学研究所冈崎综合生物科学研究所, 冈崎 444-8787, 日本

摘 要: 2 型糖尿病是全球性日益严重的公共卫生问题。目前人们普遍接受的观点是 2 型糖尿病是基因与环境相互作用的结果, 但二者如何作用尚不清楚。众所周知, 饮食因素在糖尿病发病中起关键作用, 而全球性糖尿病快速流行发生于尼亚新(烟酸或烟酰胺)强化食物之后, 因此不能排除长期尼亚新摄入过量与糖尿病流行有关。我们最近的研究显示烟酰胺超载及解毒减慢均可引起氧化应激和胰岛素抵抗。本文结合相关文献资料, 就尼亚新代谢、糖尿病人烟酰胺代谢特点、皮肤在烟酰胺代谢中的作用、药物对烟酰胺代谢的影响、以及饮食习惯和食品强化等因素与糖尿病流行的可能关系做一概述。我们认为, 糖尿病时基因与环境相互作用的本质可能是长期烟酰胺超载所致的慢性中毒与机体相对较低的解毒/排泄能力的综合反映, 因此, 减少尼亚新摄入可能是遏制糖尿病流行的关键措施。

关键词: 尼亚新; 烟酰胺; 烟酸; 氧化应激; 胰岛素抵抗; 2 型糖尿病

中图分类号: R363.1+3; R363.2+1

Chronic nicotinamide overload and type 2 diabetes

ZHOU Shi-Sheng^{1,*}, LI Da¹, ZHOU Yi-Ming², SUN Wu-Ping¹, LIU Xing-Xing¹, LUN Yong-Zhi¹¹Key Laboratories of Biophysics of Liaoning Province, Institute of Basic Medical Sciences, Medical College, Dalian University, Dalian 116622, China; ²Okazaki Institute for Integrative Bioscience, National Institutes of Natural Sciences, Okazaki 444-8787, Japan

Abstract: Type 2 diabetes is a major global health problem. It is generally accepted that type 2 diabetes is the result of gene-environmental interaction. However, the mechanism underlying the interaction is unclear. Diet change is known to play an important role in type 2 diabetes. The fact that the global high prevalence of type 2 diabetes has occurred following the spread of food fortification worldwide suggests a possible involvement of excess niacin intake. Our recent study found that nicotinamide overload and low nicotinamide detoxification may induce oxidative stress associated with insulin resistance. Based on the relevant facts, this review briefly summarized the relationship between the prevalence of type 2 diabetes and the nicotinamide metabolism changes induced by excess niacin intake, aldehyde oxidase inhibitors, liver diseases and functional defects of skin. We speculate that the gene-environmental interaction in type 2 diabetes may be a reflection of the outcome of the association of chronic nicotinamide overload-induced toxicity and the relatively low detoxification/excretion capacity of the body. Reducing the content of niacin in foods may be a promising strategy for the control of type 2 diabetes.

Key words: niacin; nicotinamide; nicotinic acid; oxidative stress; insulin resistance; type 2 diabetes mellitus

1 引言

众所周知, 2 型糖尿病是一种以外周胰岛素抵

抗和胰岛 β 细胞功能衰竭为特征的代谢性疾病。尽管该病发病的分子生物学机制尚未阐明, 但是, 越

Received 2009-11-13 Accepted 2009-12-21

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30570665), the Foundation of Dalian Technology Bureau (No. 2008E13SF182) and the Key Laboratory Foundation of Education Department of Liaoning Province (No. 2009S005).

*Corresponding author. Tel: +86-411-87402740; Fax: +86-411-87402053; E-mail: zhouss@ymail.com

来越多的证据显示，胰岛功能衰竭实际上只是糖尿病的一个并发症，其发生主要是在某些不利因素如氧化应激的长期作用下，机体组织对胰岛素的敏感性降低(即胰岛素抵抗)，胰岛细胞为了对抗胰岛素抵抗，必须增加胰岛素分泌，最终发生功能衰竭^[1]。

目前普遍认为2型糖尿病是遗传因素和生活方式相互作用的结果^[2,3]。在生活方式改变中，饮食因素是关键，特别是西方饮食习惯与糖尿病高发有密切关系，但迄今为止，食物危险关系的本质尚未明确。长期以来，在研究食物危险因素时，人们总是认为维生素对机体有益，因而很少关注长期维生素过量与糖尿病流行的关系。事实上，美国全国性糖尿病快速流行始发于强制性向谷类食物中添加尼亚新(即用烟酸或烟酰胺强化食品)实施约20年之后，同样现象也见于那些效仿美国而实施尼亚新强化的国家，其中包括我国；而那些还没有实施食物强化的发展中国家以及禁止尼亚新强化的发达国家如挪威^[4-6]，则糖尿病的发病率低而平稳。这些事实提示，食品强化有可能与全球性糖尿病快速流行有关。我们最近的研究证据显示，这种可能性是存在的^[7]。本文将就尼亚新代谢、糖尿病人烟酰胺代谢特点、皮肤在烟酰胺代谢中的作用、药物对烟酰胺代谢影响、以及饮食习惯和食品强化等因素与糖尿病流行的可能关系做一概述。

2 尼亚新代谢特点

尼亚新(亦称维生素PP，维生素B₃)属于水溶性维生素，其有效形式为烟酸和烟酰胺(尼克酰胺)，二者的化学性质十分稳定，不受酸、碱及温度变化的影响。烟酰胺是烟酸的氨基化衍生物，是人体合成辅酶I(NAD)和辅酶II(NADP)的前体物质。由于NAD和NADP是数百种酶的辅酶^[8]，在维持细胞的正常生命活动中起着重要作用，包括参与氧化-还原反应、能量代谢、DNA修复、衰老以及氧化应激反应等^[9]。因此，体内烟酰胺稳态对于细胞的正常生命活动至关重要，如果烟酰胺代谢障碍则有可能引起体内物质及能量代谢紊乱。

烟酰胺可以直接由食物中获取，也可以由食物中的烟酸经肝脏转化而来，亦可经色氨酸-烟酰胺途径由机体合成，但效率较低，一般认为，60 mg色氨酸可以合成1 mg尼亚新^[10]。当烟酰胺摄入量超过机体需要时，必须通过转化才能随尿排出，而体内转化酶活性的强弱直接决定体内多余烟酰胺的

清除速率，这些酶主要有烟酰胺N-甲基转移酶和醛氧化酶1(AOX1)。前者将烟酰胺甲基化生成N¹-甲基烟酰胺(N¹-methylnicotinamide)，后者再将N¹-甲基烟酰胺进一步氧化成2-吡啶酮(N¹-methyl-2-pyridone-5-carboxamide)和4-吡啶酮(N¹-methyl-4-pyridone-5-carboxamide)。在人类，经尿排出的烟酰胺代谢产物主要为N¹-甲基烟酰胺和2-吡啶酮^[11,12]，此外还有6-羟烟酰胺和烟酰胺-N-氧化物(nicotinamide-N-oxide)(图1)。烟酰胺及其代谢产物还可以经汗液排泄，但这一途径是条件性的，即需要汗腺活动和汗液分泌。另外，与肉食动物不同，由于人的肾小管对烟酰胺的重吸收作用，烟酰胺极少以原型从尿中排出，即使在大的药理剂量情况下也是如此^[13]。由此可见，机体能否及时清除进入体内多余的尼亚新，主要取决于各个体的烟酰胺解毒酶活性的高低以及汗液排泄的有无。

3 尼亚新超载引起胰岛素抵抗——中毒与机体解毒能力的综合反映

尼亚新的两种形式烟酸和烟酰胺均有升高血糖的作用^[14-16]。研究发现，烟酰胺有刺激胰岛素分泌的作用，根据这一发现，烟酰胺曾被试用于预防和治疗1型糖尿病，然而，在欧洲进行的一项历时5年的烟酰胺干预试验最终的结论是，烟酰胺对1型糖尿病没有预防作用^[17]。尼亚新的另一个突出特点是诱发胰岛素抵抗。有人认为，尼亚新促胰岛素分泌作用实际上是胰岛β细胞为了对抗尼亚新诱发的胰岛素抵抗，而产生的一种代偿性作用^[15,16]。Polo等为了研究烟酰胺的作用，将2型糖尿病人群分成胰岛素+烟酰胺组、胰岛素+安慰剂组和磺脲类降糖药+烟酰胺组，实验发现用烟酰胺的两组都使C肽水平增加，而各组间的HbA_{1c}、空腹血糖以及日平均血糖水平改善程度均无明显差异，因此，他们的结论是烟酰胺增加胰岛素分泌和改善代谢^[18]。然而，他们观察的实际上是典型的烟酰胺所致的胰岛素抵抗现象，因为用烟酰胺后，其它糖代谢指标不变，而唯独C肽增加，这只能说明为了维持相同的血糖水平，用烟酰胺的两组需要更多的胰岛素(C肽增加)。

最近，我们用烟酰胺负荷试验方法，发现糖尿病患者血中N¹-甲基烟酰胺浓度明显高于对照组，而代谢终产物2-吡啶酮的尿排出量明显减少，提示2型糖尿病患者体内由N¹-甲基烟酰胺向2-吡啶酮转

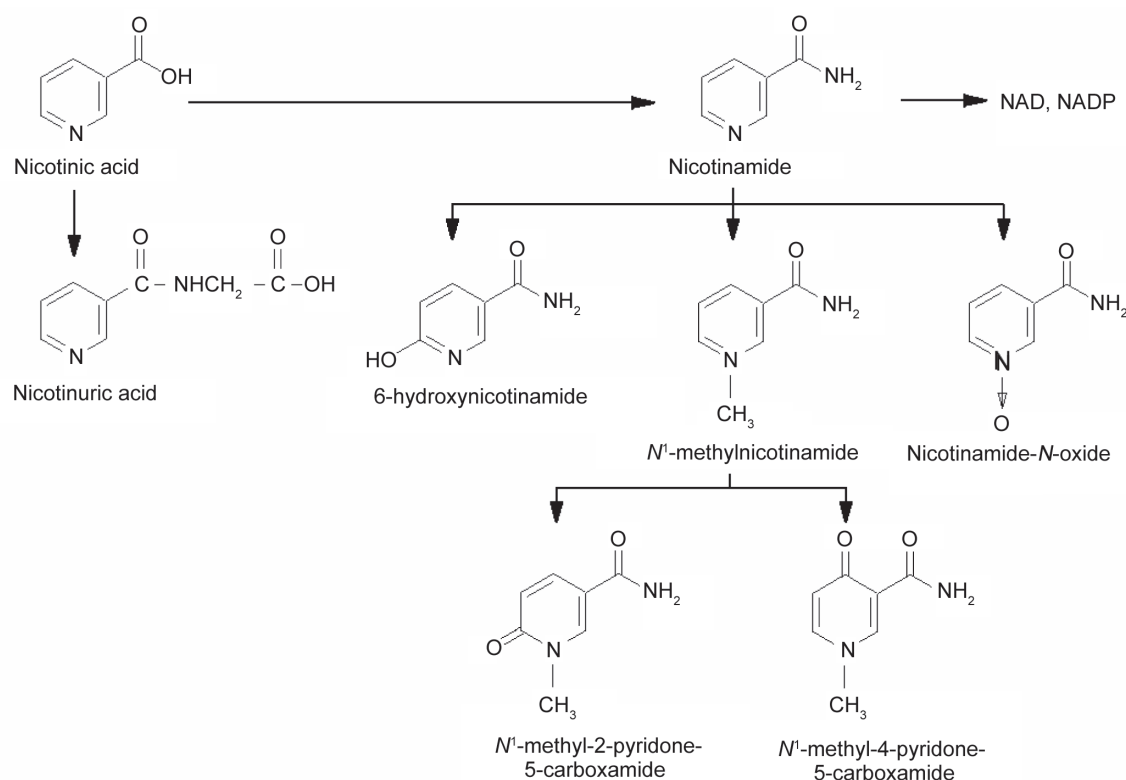


图 1. 尼亚新在人体内代谢的基本过程

Fig. 1. Niacin metabolism in human.

化的过程发生障碍, 这一过程可能涉及 AOX1 功能降低。的确, 用药物抑制大鼠 AOX1 后, 血浆 N¹-甲基烟酰胺水平增高同时伴有糖代谢异常和血中胰岛素水平增高的胰岛素抵抗现象。实验进一步证明烟酰胺超载可以增加血中活性氧而引起氧化应激, 组织细胞内 NAD/NADH 比值降低。烟酰胺的这种毒性作用可能是触发 2 型糖尿病的重要因素^[7]。现代人的饮食特点是尼亚新强化食物及富含尼亚新的肉类食物的摄入量增多, 因而普遍存在长期烟酰胺摄入量超标现象(详见后叙), 即慢性烟酰胺超载。综合各种现象及实验证据, 我们提出了 2 型糖尿病发病可能是由于长期烟酰胺超载和机体解毒/排泄能力相对较低两种因素综合作用的结果, 该假说可以比较合理地解释 2 型糖尿病发病的各种特征。

4 食物危险因素促发糖尿病——与食物烟酰胺含量有关

食物危险因素是触发糖尿病发病的关键因素, 即通常所说的糖尿病是吃出来的。然而, 何种食物成分起关键作用, 迄今尚无定论。研究证明, 动

物性食物触发糖尿病的风险比植物性食物要高的多^[19], 尤其是红肉和加工肉制品为甚。事实上, 肉类特别是红肉都是富含烟酰胺食物; 制造商为了提高食品的色感, 利用烟酰胺能与肉中的血红蛋白和肌红蛋白反应呈现稳定的粉红色这一特点, 在加工过程使用了大量的烟酰胺^[20], 这可能是食用加工肉风险更高的原因所在。

与糖尿病流行有关的另一食物因素可能是用尼亚新强化食物。食物强化引起的慢性尼亚新超载可能是导致糖尿病在普通人群中快速流行的关键因素。20 世纪早期, 在美国东南部的以玉米粉为主食的重体力劳动者中, 发生了糙皮病流行。该病主要表现为食欲减退、倦怠乏力、体重下降、腹痛不适、消化不良、容易兴奋、注意力不集中、失眠等非特异性病征。据不完全统计, 1907 年至 1912 年期间美国有约 25 000 例发病, 在流行高峰期(1928 年至 1930 年), 每年近 7 000 人死于该病^[21]。后来研究发现糙皮病与尼亚新缺乏有关。为了预防糙皮病, 美国于 1939 年起开始在面粉和谷类中添加尼亚新, 并在 1940 年代早期开始实施强制性尼

亚新强化标准^[21,22]。到20世纪50年代中期,美国的糙皮病发病已经基本销声匿迹^[23]。在实施尼亚新强化前的20世纪30年代,美国的人均尼亚新摄入量为15.7 mg/d,随着尼亚新强化的实施,人均摄入量一直保持持续增长趋势,到2000年时已经到达33 mg/d^[22],是美国食品与营养委员会(Food and Nutrition Board)推荐的每日膳食中营养素供给量(RDA)的两倍多(RDA:成人男性为16 mg/d,女性为14 mg/d^[10])。尼亚新强化的最主要载体是面粉和谷类(统称谷类食物),尼亚新强化的结果使谷类食物对尼亚新的贡献率由20世纪30年代的22.5%猛增到2000年的44.8%^[22],已经超过肉类食物的贡献而居于首位;在没有实施尼亚新强化的20世纪30年代前,肉类食物对尼亚新的贡献约在41%~43%之间,居于各种食物贡献之首,而到了2000年肉类贡献的比例降到了35.7%^[22]。由此可见,美国人均尼亚新消费增加的量主要来自于强化的谷物^[22]。尼亚新强化实施20年后,美国的糖尿病发病率开始快速增加^[24],糖尿病流行取代了糙皮病的流行,成为美国的主要流行病。

我国效仿美国,于20世纪80年代初期引入食品强化。我国实行强化的国家标准是:尼亚新40 mg/kg面粉。如果一个人每日食用500 g面粉的话,由此进入人体的尼亚新量就达到20 mg/d,仅此一项就已经超过RDA标准。在尼亚新强化实施前的1980年,我国的糖尿病发病率只有1%,而到了2000年,即尼亚新强化食品20年之后,糖尿病发病率已经猛增到了5.5%^[25],其滞后期与美国20世纪40年代初实施强化到20世纪60年代开始糖尿病流行的滞后期基本相同。由此可见,糖尿病的全球流行的规律——先从发达国家开始流行然后到发展中国家的这一规律实际上与各国实施尼亚新强化的先后顺序是一致的;而那些未实施尼亚新强化的国家,包括一些发达的西方国家,则糖尿病的发病率低而平稳。因此,食物强化引起的尼亚新超载可能是糖尿病流行的最危险因素。

5 运动防治糖尿病——皮肤解毒和汗腺排毒作用

运动具有预防和治疗糖尿病的作用已经得到充分肯定,一般认为运动时,肌肉活动增加能量消耗,导致血糖降低。然而,还有一个更重要而长期被忽视的因素——皮肤功能。皮肤在尼亚新的代谢中起一定作用,一是皮肤中有AOX1表达,参与

N^1 -甲基烟酰胺的代谢;二是汗腺可以直接排出体内多余的烟酰胺。我们让受试者接受烟酰胺负荷试验后进行桑拿出汗,结果显示烟酰胺可以经汗液排出^[7],表明进入体内多余的烟酰胺不需要机体进行任何转化就可以经汗液直接排出,因此,这一作用不仅弥补了肾脏不能有效排泄烟酰胺的不足,而且对烟酰胺甲基化障碍或有AOX1活性降低的人将尤为重要。

以下事实将进一步提示皮肤解毒和排泄作用与调节糖代谢有密切关系:(1)大面积皮肤烧伤的病人常伴严重的胰岛素抵抗。烧伤引起的糖代谢紊乱即可发生,人们一直认为烧伤后胰岛素抵抗是一种应激反应,但是,最近有研究者对烧伤患者随访时发现,烧伤愈合数年后仍存在胰岛素抵抗现象^[26],很显然,应激假说无法解释这种长期存在的现象。我们在实验中发现,烧伤大鼠血液中的 N^1 -甲基烟酰胺的水平明显增高,证明皮肤功能丧失导致烟酰胺解毒障碍^[7]。(2)糖尿病发病及血糖水平存在明显的季节性差异,表现为冬季糖尿病的发病率增高,糖化血红蛋白水平增高,而夏季糖尿病症状缓解^[27-29],这种现象可能与冬季皮肤血管收缩,供血减少,汗腺活动停止,对烟酰胺的转化和排泄减少有关。(3)坐着工作的人易得糖尿病。在发达国家,工作和居室环境温度常年保持在22~25℃,由于这一环境温度限制了汗液的排泄作用,当摄入过量尼亚新时,将会导致血中烟酰胺及其代谢产物增加而产生氧化应激。(4)糙皮病多发生在重体力劳动且饮食较差的人群^[30],而糖尿病多发生在营养过剩且坐着工作的人^[31,32],二者之间的主要差异之一是有无汗腺活动。前者是尼亚新摄入不足而又经汗液排出过多,后者是尼亚新摄入过多而无法经汗液排出。由此可见,皮肤汗腺对维持尼亚新稳态起到极其重要的作用。

6 肝脏疾病与糖尿病发病的关系——烟酰胺解毒速率的降低

肝脏功能与糖尿病发生关系密切,主要表现为以下几个方面:(1)严重肝脏疾病常伴胰岛素抵抗和糖代谢紊乱^[33,34];(2)非酒精性脂肪肝是目前在西方国家流行的肝脏疾病,该病常伴胰岛素抵抗和糖尿病^[35];(3)有肝脏毒性的药物可以引起糖代谢紊乱甚至糖尿病,典型代表是他莫昔芬(tamoxifen),长期服用他莫昔芬可以导致非酒精性脂肪肝和糖代谢紊

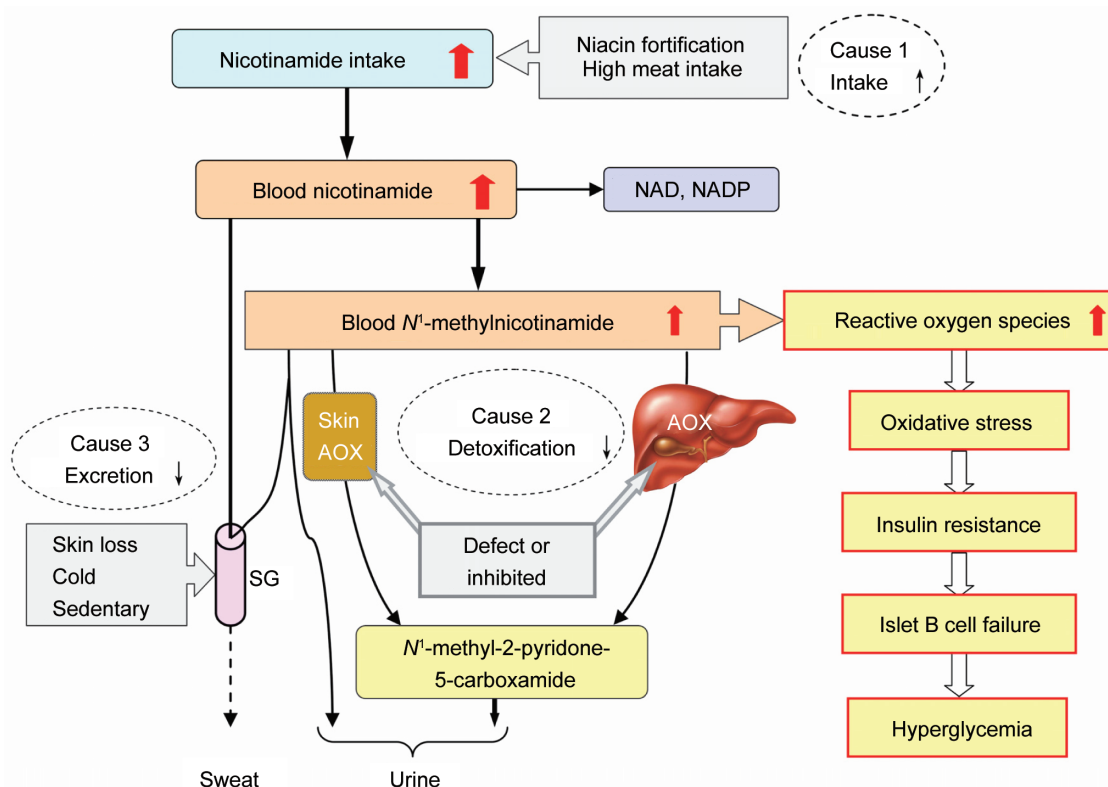


图 2. 糖尿病发病机制模式图

Fig. 2. Proposed pathogenesis of type 2 diabetes. Abnormal nicotinamide metabolism may be a primary cause in type 2 diabetes, which may involve excess niacin and/or decrease in nicotinamide detoxification and/or excretion. See text for more detail. AOX: aldehyde oxidase 1. SG: sweat gland. This figure is adopted and modified from Zhou *et al*^[7].

乱^[35]; (4)来自外科回顾性研究表明, 肝脏移植可以治疗糖尿病, 也可以导致糖尿病^[36]。上述现象可以从肝脏解毒功能方面加以阐明, 烟酰胺代谢酶 AOX1 主要在肝脏表达, 因此, 肝脏疾病以及有肝脏毒性药物都将会影响烟酰胺代谢。的确, 有人发现肝硬化时, 无论是基础状态, 还是烟酰胺负荷实验, 血中 N^1 -甲基烟酰胺水平均有升高^[37], 这可能与肝脏疾病时易发生胰岛素抵抗和糖代谢紊乱有关。他莫昔芬就有很强地抑制 AOX1 的作用^[38], 我们的研究发现他莫昔芬还有抑制大鼠肝脏 AOX1 表达的作用^[7]。因此, 尼亚新代谢异常可能与肝脏损伤时出现的代谢紊乱有密切关系。

7 结束语

来自于不同学科的大量事实以及我们的实验证据均表明, 2 型糖尿病可能是一个长期尼亚新超载引起的慢性中毒反应, 所谓的糖尿病发病的基因与环境因素相互作用, 实际上可能反映了长期尼亚新超载与机体的转化、解毒和排泄能力之间的矛盾。

前者与饮食习惯和食物强化有关, 后者则取决于先天(遗传)和后天(肝脏功能, 药物抑制等)诸因素所决定的酶的活性高低, 以及由生活方式决定的皮肤汗腺排泄情况。我们将上述诸因素概括为图 2。这一假说可以比较合理地解释糖尿病的各种特点, 为研究糖尿病的发病机制以及寻找防治策略提供了新的思路。同时也提出了一个问题, 对于那些人均维生素摄入量已经明显超标的国家, 是否还需要继续维生素强化?

参考文献

- 1 Chang-Chen KJ, Mullur R, Bernal-Mizrachi E. β -cell failure as a complication of diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9(4): 329-343.
- 2 Hamman RF. Genetic and environmental determinants of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Diabetes Metab Rev* 1992; 8(4): 287-338.
- 3 Andreassi MG. Metabolic syndrome, diabetes and atherosclerosis: Influence of gene-environment interaction. *Mutat Res* 2009; 667(1-2): 35-43.

- 4 Ustvedt HJ, Olsen E. Incidence of diabetes mellitus in Oslo, Norway 1956-65. *Br J Prev Soc Med* 1977; 31(4): 251-257.
- 5 Bergrem H, Leivestad T. Diabetic nephropathy and end-stage renal failure: the Norwegian story. *Adv Ren Replace Ther* 2001; 8(1): 4-12.
- 6 Phipps SA, Burton PS, Osberg LS, Lethbridge LN. Poverty and the extent of child obesity in Canada, Norway and the United States. *Obes Rev* 2006; 7(1): 5-12.
- 7 Zhou SS, Li D, Sun WP, Guo M, Lun YZ, Zhou YM, Xiao FC, Jing LX, Sun SX, Zhang LB, Luo N, Bian FN, Zou W, Dong LB, Zhao ZG, Li SF, Gong XJ, Yu ZG, Sun CB, Zheng CL, Jiang DJ, Li ZN. Nicotinamide overload may play a role in the development of type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5674-5684.
- 8 Okamoto H, Ishikawa A, Yoshitake Y, Kodama N, Nishimuta M, Fukuwatari T, Shibata K. Diurnal variations in human urinary excretion of nicotinamide catabolites: effects of stress on the metabolism of nicotinamide. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(2): 406-410.
- 9 Li F, Chong ZZ, Maiese K. Cell Life versus cell longevity: the mysteries surrounding the NAD⁺ precursor nicotinamide. *Curr Med Chem* 2006; 13(8): 883-895.
- 10 Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, D.C.: National Academy Press, 1998, 123-149.
- 11 Shibata K, Kawada T, Iwai K. Microdetermination of N¹-methyl-2-pyridone-5-carboxamide, a major metabolite of nicotinic acid and nicotinamide, in urine by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1987; 417(1): 173-177.
- 12 Shibata K, Kawada T, Iwai K. Simultaneous micro-determination of nicotinamide and its major metabolites, N¹-methyl-2-pyridone-5-carboxamide and N¹-methyl-4-pyridone-3-carboxamide, by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1988; 424(1): 23-28.
- 13 Knip M, Douek IF, Moore WP, Gillmor HA, McLean AE, Bingley PJ, Gale EA. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial Group. Safety of high-dose nicotinamide: a review. *Diabetologia* 2000; 43(11): 1337-1345.
- 14 Chang AM, Smith MJ, Galecki AT, Bloem CJ, Halter JB. Impaired β -cell function in human aging: response to nicotinic acid-induced insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9): 3303-3309.
- 15 Greenbaum CJ, Kahn SE, Palmer JP. Nicotinamide's effects on glucose metabolism in subjects at risk for IDDM. *Diabetes* 1996; 45(11): 1631-1634.
- 16 Kahn SE, Beard JC, Schwartz MW, Ward WK, Ding HL, Bergman RN, Taborsky GJ Jr, Porte D Jr. Increased β -cell secretory capacity as mechanism for islet adaptation to nicotinic acid-induced insulin resistance. *Diabetes* 1989; 38(5): 562-568.
- 17 Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T; European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004; 363(9413): 925-931.
- 18 Polo V, Saibene A, Pontiroli AE. Nicotinamide improves insulin secretion and metabolic control in lean type 2 diabetic patients with secondary failure to sulphonylureas. *Acta Diabetol* 1998; 35(1): 61-64.
- 19 van Dam RM, Rimm EB, Wallett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med* 2002; 136(3): 201-209.
- 20 Kendrick JL, Watts BM. Nicotinamide and nicotinic acid in color preservation of fresh meat. *J Food Sci* 1969; 34: 292.
- 21 Backstrand JR. The history and future of food fortification in the United States: a public health perspective. *Nutr Rev* 2002; 60(1): 15-26.
- 22 Gerrior S, Bente L, Hiza H. Nutrient content of the U.S. food supply, 1909-2000. US Department of Agriculture, Center for Nutrition Policy and Promotion. Home Economics research report 56, 2004.
- 23 Park YK, Sempos CT, Barton CN, Vanderveen JE, Yetley EA. Effectiveness of food fortification in the United States: the case of pellagra. *Am J Public Health* 2000; 90(5): 727-738.
- 24 Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes surveillance 1999. Atlanta: US Department of Health and Human Services, 1999.
- 25 Gu D, Reynolds K, Duan X, Xin X, Chen J, Wu X, Mo J, Whelton PK, He J; InterASIA Collaborative Group. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in the Chinese adult population: International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia (InterASIA). *Diabetologia* 2003; 46(9): 1190-1198.
- 26 Gauglitz GG, Herndon DN, Kulp GA, Meyer WJ 3rd, Jeschke MG. Abnormal insulin sensitivity persists up to three years in pediatric patients post-burn. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(5): 1656-1664.
- 27 Liang WW. Seasonal changes in preprandial glucose, A1C, and blood pressure in diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30(10): 2501-2502.
- 28 Tseng CL, Brimacombe M, Xie M, Rajan M, Wang H, Kolassa J, Crystal S, Chen TC, Pogach L, Safford M. Seasonal patterns in monthly hemoglobin A1c values. *Am J Epidemiol* 2005; 161(6): 565-574.
- 29 Sohmiya M, Kanazawa I, Kato Y. Seasonal changes in body composition and blood HbA1c levels without weight change in male patients with type 2 diabetes treated with insulin.

- Diabetes Care 2004; 27(5): 1238-1239.
- 30 Williams A, Ramsden D. Nicotinamide: a double edged sword. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11(7): 413-420.
- 31 Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA* 2003; 289(14): 1785-1791.
- 32 Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007; 56(11): 2655-2667.
- 33 Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 280-288.
- 34 Watanabe S, Yaginuma R, Ikejima K, Miyazaki A. Liver diseases and metabolic syndrome. *J Gastroenterol* 2008; 43: 509-518.
- 35 Ahmed MH, Osman KA. Tamoxifen induced-non-alcoholic steatohepatitis (NASH): has the time come for the oncologist to be diabetologist. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97(2): 223-224.
- 36 Steinmüller TH, Stockmann M, Bechstein WO, Settmacher U, Jonas S, Neuhaus P. Liver transplantation and diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108(6): 401-405.
- 37 Pumpo R, Sarnelli G, Spinella A, Budillon G, Cuomo R. The metabolism of nicotinamide in human liver cirrhosis: a study on N-methylnicotinamide and 2-pyridone-5-carboxamide production. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(4): 1183-1187.
- 38 Obach RS, Huynh P, Allen MC, Beedham C. Human liver aldehyde oxidase: inhibition by 239 drugs. *J Clin Pharmacol* 2004; 44(1): 7-19.