

# ВИТАМИНЫ. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

## У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Гипергликемия является основной причиной развития осложнений у больных сахарным диабетом (СД). Поскольку оптимальный уровень гликемии достигается лишь у небольшого числа больных СД, велика необходимость использования дополнительных методов профилактики и лечения осложнений. Внимание врачей все больше привлекают вещества, способные повлиять на внутриклеточные патологические процессы, связанные с гипергликемией. К таким веществам или лекарствам можно отнести некоторые витамины и микроэлементы.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, гипергликемия, осложнения, витаминно-минеральный комплекс.

S.V. PODACHINA, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov  
VITAMINS. PREVENTION AND TREATMENT OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Hyperglycemia is a major cause of complications in patients with diabetes mellitus (DM). Since the optimal level of glycemic control is achieved only in a small number of patients with diabetes mellitus, additional methods of prevention and treatment of complications are strongly recommended. The focus of healthcare specialists is increasing on substances that can affect intracellular pathological processes associated with hyperglycemia. Such drugs or agents include certain vitamins and minerals.

**Keywords:** diabetes mellitus, hyperglycemia, complications, vitamin and mineral complex.

Такие ткани, как эндотелий сосудистой стенки (сосуды сетчатки, клубочковый аппарат почек), мезангиальные клетки почек, нейроны и швановские клетки периферических нервов, не способны контролировать поступление глюкозы. При превышении концентрации внутриклеточной глюкозы эти клетки подвергаются функциональным и структурным изменениям, в них активизируются некоторые патологические молекулярные механизмы [7–9]. Активация полиолового пути приводит к накоплению сорбитола и фруктозы, повышается внутриклеточная осмолярность, истощаются запасы НАДФ и, соответственно, такого важного для клетки антиоксиданта, как глутатион. Другим механизмом повреждения клетки является процесс гликирования. В условиях гипергликемии значительно повышается образование конечных продуктов гликирования белков (КПГ). Метилглиоксаль, продукт метаболизма глюкозы в цитоплазме клетки, взаимодействует с аминокислотами в составе белков, образуя внутриклеточные КПГ. Избыточное гликирование белков нарушает активность ферментов, изменяет транскрипцию генов, в результате происходят изменения структуры и функции белков внутриклеточного матрикса, транспортных белков и др. Активация протеинкиназы С через активацию NFκB-фактора подавляет эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), снижая возможность вазорелаксации, и повышает образование и секрецию эндотелина-1, трансформирующего фактора роста β (TGF-β) и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). В результате данных процессов нарушается кровоток, повышается тонус сосудистой стенки и тромбообразование. Причиной всех перечисленных механизмов при гипергликемии является повышенное образование

кислородосодержащих свободных радикалов (супероксид-аниона и образующихся из него активных форм кислорода) [7]. Супероксид-анион повреждает ключевые ферменты гликолитического окисления глюкозы, повышается уровень метаболитов и происходит усиление всех вышеперечисленных патогенетических механизмов, приводящих к развитию осложнений сахарного диабета.

Самой распространенной формой поражения нервной системы у больных сахарным диабетом является дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия (ДПН). У 8% больных проявления нейропатии обнаруживаются на момент постановки диагноза, при длительности заболевания более 20 лет – уже у 40–50% больных [3].

Периферическая форма ДПН часто не имеет клинических проявлений. Ранние проявления ДПН могут быть обнаружены при исследовании проведения возбуждения по нерву с помощью электронейромиографии (ЭНМ) или же при проведении тестов для исследования функции вегетативных нервных волокон, иннервирующих сердце (вариабельность сердечного ритма, проба Вальсальвы, проба Ашнера, ортостатическая проба и др.). Клинические проявления ДПН характеризуются чаще уменьшением или полной потерей чувствительности наиболее удаленных участков тела (пальцы ног), может быть снижено проведение нервного импульса от ахиллова сухожилия, уменьшение или потеря температурной, болевой, тактильной чувствительности. Снижение или потеря вибрационной чувствительности свидетельствует о более глубоком поражении толстых миелиновых нервных волокон. Поражение чувствительных нервных волокон клинически проявляется онемением, парестезиями (ощущение «мурашек», покалывание), болью, болезненностью при прикос-

новении. Поражение двигательных нервных волокон характеризуется мышечной слабостью, атрофией, снижением или отсутствием рефлексов. Пациенты в связи с утратой болевой чувствительности подвергаются риску развития язвы, флегмоны стопы с возможной последующей ампутацией [2, 3].

Особого внимания заслуживает проблема поражения вегетативных нервных волокон. Сердечно-сосудистые осложнения при кардиальной форме нейропатии являются основной причиной летальных исходов у больных СД. При наличии кардиальной формы диабетической нейропатии ожидаемая смертность в течение последующих 5 лет составляет 50% [13]. Высокий риск развития вегетативной нейропатии имеют пациенты с длительным, плохо контролируемым сахарным диабетом. Клиническими проявлениями кардиальной формы нейропатии являются: постоянная форма тахикардии, ортостатическая гипотония, безболевая форма стенокардии и/или инфаркта миокарда. При ЭКГ отмечается депрессия или подъем интервала ST, инверсия положительного зубца T, удлинение интервала Q-T, что является важным предиктором внезапной смерти больных с СД. Клинический симптом «тахикардия» – это признак поражения парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (блуждающего нерва) и преваляирования активности симпатической иннервации сердца. В более тяжелых ситуациях тахикардия может исчезать, что свидетельствует о развитии «денервированного сердца» [14]. Для диагностики более ранних стадий вегетативных нарушений необходимо проводить стандартные диагностические тесты, предложенные D. Ewing [14]. Тесты являются «золотым стандартом» диагностики вегетативной нейропатии. Кроме того, данные тесты помогают заподозрить наличие вегетативных проявлений другой локализации: гастроинтестинальные расстройства, урогенитальные и др.

Исследование ACCORD ставило своей целью изучение влияния контроля гликемии на риск развития сердечно-сосудистых событий у 10 251 пациент на протяжении 40 месяцев исследования. Смертность в группе интенсивной терапии (цель HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%) повысилась почти в 2 раза. При анализе данных результатов оказалось, что смертность была наиболее высокой в группе с выраженными проявлениями вегетативной нейропатии и отсутствием субъективных ощущений гипогликемии [16].

Поражение сосудов при сахарном диабете, обусловленное повреждающим действием гипергликемии, может приводить к слепоте, почечной недостаточности, прогрессированию атеросклеротического процесса в сосудах сердца, мозга, нижних конечностей, к инфаркту и инсульту. Диабетическая ретинопатия остается наиболее частой причиной слепоты. Изменения на глазном дне характеризуются появлением мелких кровоизлияний и микрососудистыми аневризмами. На более поздних стадиях на глазном дне можно увидеть пролиферативные изменения сосудов, отек макулярной области, обширные ретинальные кровоизлияния. Поражение сосудов глаза может привести к развитию глаукомы. В течение многих лет пациент не подозревает о развивающейся патологии

сетчатки. Изменения никак не отражаются на зрении больного, пока не распространятся на макулярную область. И только регулярные осмотры глазного дна и правильно подобранная терапия помогут предотвратить развитие слепоты у больного сахарным диабетом [15].

Другим серьезным сосудистым осложнением сахарного диабета является диабетическая нефропатия (ДН). Первым клиническим проявлением патологического процесса в почке является протеинурия. Появление протеинурии свидетельствует о более чем 50%-ном поражении клубочкового аппарата почки. Все предыдущие изменения в почке, а это гипертрофия почки, гиперфилтрация, микроальбуминурия, не обнаруживаются при рутинных методах обследования. Это так называемые бессимптомные стадии, но только в этот период профилактические и лечебные мероприятия могут оказать протективное влияние на ткань почки. С момента появления протеинурии функция почек прогрессивно снижается, это показывает оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ), снижение составляет примерно 10–15 мл/мин в год. С момента появления протеинурии, уже через 7–10 лет, может развиваться терминальная стадия почечной недостаточности [1].

Современная оценка состояния функции почек базируется на оценке СКФ. Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа часто имеют другие заболевания, влияющие на функцию почек, такие как гипертоническая болезнь, хронический пиелонефрит, почечнокаменная болезнь. Каждое заболевание вносит свой существенный вклад в патологический процесс в почке, и выделить влияние каждого достаточно проблематично. В связи с этим в 2002 г. Национальный почечный фонд США предложил ввести термин «хроническая болезнь почек» (ХБП). Первые две стадии диагностируются при сохраненном уровне СКФ (≥ 60 мл/мин) и наличии других лабораторных признаков поражения почек (микро- и макроальбуминурии), последние три стадии характеризуются стойким снижением СКФ ≤ 60 мл/мин (в течение 3 месяцев) и более, и это обязательно выносится в диагноз при отсутствии других признаков поражения почек.

Говоря об осложнениях сахарного диабета, необходимо рассмотреть вопрос атерогенеза независимо от типа сахарного диабета. Пациенты с гипергликемией – это пациенты с высоким риском атеросклеротического процесса в сосудах. У больных сахарным диабетом под влиянием хронической гипергликемии в 2–4 раза чаще развиваются сердечно-сосудистые заболевания, чем в общей популяции [1]. Жесткий контроль гликемии рассматривается как мера профилактики развития и прогрессирования сосудистых осложнений. По результатам многоцентрового рандомизированного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998) [13] было отмечено, что именно постпрандиальная гипергликемия ассоциирована с развитием сердечно-сосудистых осложнений. Воздействие гипергликемии на атерогенез в сосудистой стенке реализуется через развитие генерализованной дисфункции эндотелия сосудов и усиление окислительного стресса [5, 6, 9]. Гиперлипидемия

(повышение ХСЛПНП, ХСЛПОНП, ТГ), ожирение, артериальная гипертензия, курение – это факторы риска сердечно-сосудистых катастроф. Гипергликемия – самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Влияние высокого уровня глюкозы в крови на развитие ИБС доказано в многочисленных исследованиях [10, 11, 16]. В результате вышеописанных механизмов, связанных с гипергликемией, повреждается эндотелий сосудистой стенки, что является хорошим субстратом для усиления атеросклеротического процесса в ней. Кроме того, процессы гликирования нарушают молекулярную природу клеток и тем самым способствуют развитию аутоиммунного воспаления в сосудистой стенке. Антиатерогенная функция организма снижается из-за снижения уровня ХСЛПВП. Экзогенная или эндогенная гиперинсулинемия усугубляет инсулинорезистентность, что является мощным патогенетическим механизмом атерогенеза. Инсулин – гормон с множеством метаболических эффектов. Назначение инсулина как лекарства или же развитие гиперинсулинемии в организме в результате развития инсулинорезистентности приводит к усилению анаболических процессов. Наиболее опасные из них для сердечно-сосудистой системы – это гипертрофия миокарда и утолщение мышечного слоя сосудистой стенки. Таким образом, у больных сахарным диабетом сочетание таких тяжелых повреждений, как эндотелиальная дисфункция, дислипидемия, повышение сосудистого тонуса, гипертрофия миокарда, атерогенез, приводит к развитию генерализованного атеросклероза, и в частности ИБС. Установлено, что продолжительность жизни больных сахарным диабетом 2-го типа сокращается в связи с более ранним развитием ИБС [16].

Существуют убедительные доказательства того, что ранний интенсивный контроль гликемии снижает риск возникновения сосудистых осложнений у больных СД (UCPDS, DCCT) [10, 11]. Поскольку оптимальный уровень гликемии достигается лишь у небольшого числа больных СД, велика необходимость использования дополнительных методов лечения. Внимание врачей все больше привлекают вещества, способные повлиять на внутриклеточные патологические процессы, связанные с гипергликемией. К таким веществам или лекарствам можно отнести некоторые витамины и микроэлементы. Остановимся на них подробнее.

Витамин В1, или тиамин (тиаминдифосфат (ТПФ), или тиаминпирофосфат, – внутриклеточная форма витамина), является коферментом пируватдекарбоксилазного и  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназного комплексов, а также транскетолазы. Первые два фермента участвуют в метаболизме углеводов, транскетолаза фермент, лимитирующий пентозофосфатный путь с образованием пентоз, рибоз из глюкозы, участвует в переносе гликоальдегидного радикала между кето- и альдосахарами. ТПФ синтезируется ферментом тиаминпирофосфокиназой, главным образом в печени и в ткани мозга. Реакция требует присутствия свободного тиамин, ионов  $Mg^{2+}$  и АТФ. Также ТПФ выступает коферментом дегидрогеназы  $\gamma$ -оксиглутаровой кислоты и пируватдекарбоксилазы кле-

ток. Системный дефицит тиамин является причинным фактором развития ряда тяжелых расстройств, ведущее место в которых занимают поражения нервной системы. Комплекс последствий недостаточности тиамин известен под названием болезни «бери-бери» и синдрома Корсакова – Вернике. При нарушении обмена тиамин в первую очередь возникает расстройство окислительного декарбоксилирования  $\alpha$ -кетокислот и нарушается метаболизм углеводов. Проведенные на эритроцитах человека исследования подтверждают теоретические предположения, что тиамин в терапевтических дозах активизирует фермент транскетолазу, повышает активность пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы и тем самым «разгружает» основной путь анаэробного гликолиза и патологических путей утилизации глюкозы. Такое влияние тиамин может рассматриваться как способ профилактики развития и прогрессирования осложнений у больных с хронической гипергликемией.

### **Сердечно-сосудистые осложнения при кардиальной форме нейропатии являются основной причиной летальных исходов у больных СД**

Другой витамин – витамин В6 (пиридоксальфосфат) – кофактор ферментов, которые катализируют декарбоксилирование и трансаминирование аминокислот, в том числе и в тканях, повреждаемых гликемией. Участвует во многих аспектах метаболизма макроэлементов, синтезе нейротрансмиттеров (серотонина, дофамина, адреналина, норадреналина, ГАМК), гистамина, синтезе и функции гемоглобина, липидном синтезе, глюконеогенезе, экспрессии генов, образовании эритроцитов. Участвует в процессах метаболизма глюкозы нервными клетками, необходим для белкового обмена и трансаминирования аминокислот. Принимает участие в обмене жиров, оказывает гипохолестеринемический эффект, липотропный эффект, достаточное количество пиридоксина необходимо для нормального функционирования печени. Исследования последних лет показали, что назначение витамина В6 вызывает тормозящее влияние на вторичный нейрон и, таким образом, притупление боли при болевой форме диабетической нейропатии. Медиатором в данном случае выступает серотонин [6]. Тиамин при этом играет важную роль в его депонировании и транспорте. Именно здесь, возможно, находится точка реализации анальгетического действия фармакологических доз тиамин и пиридоксина [6].

Витамин В12 (цианокобаламин). Активные формы витамина В12 обеспечивают нормальную работу ферментов из класса редуктаз, которые, в свою очередь, превращают фолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую. А тетрагидрофолиевая кислота активизирует процесс деления клеток и восстановление тканей при их повреждении. Образование миелиновой оболочки на нервных волокнах невозможно без достаточного количества витамина В12, поскольку его активная форма обеспечивает

превращение метилмалоновой кислоты в янтарную, которая является необходимым структурным компонентом миелина. Если витамина В12 недостаточно, то янтарная кислота не образуется в необходимом количестве, вследствие чего нервное волокно остается демиелинизированным. Отсутствие миелина приводит к нарушению чувствительности, плохому проведению импульсов от головного мозга к мышцам и обратно, следствием чего является онемение конечностей, пощипывание, ощущение «мурашек» и другие симптомы дегенерации нервного волокна. Профилактика жирового перерождения различных органов обеспечивается за счет способности витамина В12 активировать превращение гомоцистеина в метионин. Метионин, в свою очередь, необходим для процесса удаления избыточного количества жиров печенью. Очень важная роль витамина В12 именно в нейтрализации такого токсического вещества, как гомоцистеин.

Накапливаясь в организме, гомоцистеин начинает «атаковать» внутреннюю стенку артерий – интиму, покрытую эндотелием. Образуются повреждения эндотелия, провоцирующие образование тромбов и атеросклеротических бляшек. Повышение уровня гомоцистеина крови на 5 мкмоль/л приводит к увеличению риска атеросклеротического поражения сосудов на 80% у женщин и на 60% у мужчин. У людей с повышенным уровнем гомоцистеина повышается риск возникновения болезни Альцгеймера и старческого слабоумия. При сочетании гипергомоцистеинемии и сахарного диабета чаще возникают сосудистые осложнения – заболевания периферических сосудов (нефропатия, ретинопатия и др.)

Витамины С, Е, никотинамид обладают важным антиоксидантным действием. Пациенты с СД, с хронической гипергликемией имеют повышенную продукцию свободнорадикального супероксид-аниона и образующихся из него активных форм кислорода (АФК). Супероксид-анион образуется в качестве побочного продукта окисления глюкозы в цепи электронного транспорта митохондрий. Внутриклеточная гипергликемия увеличивает количество доноров электронов в митохондриях. Терапевтические мероприятия должны быть направлены на нейтрализацию АФК и усиление антиоксидантной защиты клеток [8, 9].

Немалое значение в поддержании метаболизма имеют микроэлементы.

Так, цинк необходим в процессах синтеза и секреции инсулина в бета-клетке, входит в состав жизненно важных ферментных систем, участвующих в процессах метаболизма глюкозы. Процессы в иммунокомпетентных клетках, процессы регенерации тканей, антиоксидантная защита нуждаются в достаточном поступлении этого микроэлемента в организм человека, тем более пациента с СД.

Хром – микроэлемент, участвующий в процессах регуляции углеводного обмена и уровня глюкозы в крови, поскольку хром является компонентом низкомолекулярного органического комплекса. Он нормализует проницаемость клеточных мембран для глюкозы. Хром является микроэлементом в составе ферментных комплексов, участвующих в процессах метаболизма глюкозы. Предполагают, что хром образует с инсулином комплекс, регулирующий уровень глюкозы в крови. Хром увеличивает чувствительность клеточных рецепторов тканей к инсулину, облегчая их взаимодействие и уменьшая потребность организма в инсулине. Он способен усиливать действие инсулина во всех метаболических процессах, регулируемых этим гормоном. Поэтому хром необходим больным сахарным диабетом, прежде всего 2-го типа, поскольку уровень его в крови у таких больных снижен. Хром влияет на липидный обмен, вызывая расщепление избыточного жира в организме, что приводит к нормализации массы тела и препятствует ожирению. Влияние хрома на липидный обмен также опосредуется его регулирующим действием на функционирование инсулина. Учитывая изложенное, хром имеет большое значение для профилактики сахарного диабета, ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний.

Дефицит хрома в организме, помимо повышения уровня глюкозы в крови, приводит к повышению концентрации триглицеридов и холестерина в плазме крови и, наконец, к атеросклерозу [4].

Таким образом, применение витаминно-минеральных комплексов, содержащих перечисленные выше компоненты, патогенетически обосновано для профилактики и лечения гиповитаминозов, особенно у пациентов, страдающих сахарным диабетом.



## ЛИТЕРАТУРА

- Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2011. 480 с.
- Богданов Э.И., Талантов В.В., Мухамедзянов Р.З. Диабетические нейропатии. *Вестник неврологии*, 2000, 3-4: 59-67.
- Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В. и др. Диабетическая периферическая сенсорная нейропатия. Методические рекомендации. М., 2000.
- Коновалова Е.Ю. Классификация природных соединений. Новые подходы на современном этапе. *Фундаментальные исследования*, 2012, 8(Часть 1): 197-203.
- Мирошниченко И.И., Птицына С.Н., Кузнецова Н.Н., Калмыков Ю.М. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека. *РМЖ*, 2009, 4.
- Маев И.В., Казюлин А.Н., Белый П.А. Витамины. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 544 с.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes*, 2005, 54: 1615-1625.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 2001, 414: 813-820.
- Thornalley PJ. Glyoxalase I. Structure, function, and a critical role in the enzymatic defence against glycation. *Biochem Soc Trans*, 2003, 31: 1343-1348.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.(DCCT)The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, 329: 977-86.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 352: 837-5.
- Du X, Edelstein D, Brownlee M. Oral benfotiamine plus  $\alpha$ -lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2008, 51: 1930-1932.
- Dyck PJ, Kratz KM, Kames JL et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort. The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*, 1993, 43: 817-30.
- Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*, 1985, 8(5): 491-498.
- The ACCORD-EYE study results. *Сахарный диабет*, 2010, 2.
- The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*, 2011, 364: 818-828.