

Применение никотинамида и других антиоксидантных препаратов в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа

Н.И. Фадеева, М.И. Балаболкин, Г.Г. Мамаева,
Т.В. Кравченко, Б.П. Мищенко, А.П. Князева

Эндокринологический научный центр
(дир. - академик РАМН И.И. Дедов) РАМН,
поликлиника № 221; КДИ № 1 ЮЗАО, Москва

Прогноз сахарного диабета (СД) во многом определяется временем и тяжестью проявления поздних и, прежде всего, сосудистых осложнений (микро-, макроангиопатий). Диабетическая кома является причиной смерти не более 1-2% больных, в то время как частота летальных исходов от сосудистых нарушений достигает 65-80%. Распространенность диабетических ангиопатий составляет 90-97% [7,8]. До недавнего времени лечение этих осложнений сводилось к симптоматической терапии. Согласно современным представлениям, основная роль в развитии сосудистых осложнений диабета принадлежит неферментативному аутоокислительному гликозилированию и окислительному стрессу [2]. При СД недостаточность инсулина и гипергликемия повышают уровень окислительного стресса при относительном или абсолютном снижении активности антиоксидантной защиты. Система «ПОЛ — антиоксиданты» в норме хорошо сбалансирована и функционирует по принципу обратной связи. Постоянство содержания естественных антиоксидантов служит одним из основных показателей нормального гомеостаза [1]. Итогом недостаточности системы антиоксидантной защиты (АОЗ) является индукция процессов ПОЛ, токсичные продукты которого способны приводить к изменению липидно-белковых связей, прочности комплекса ферментов и других макромолекул мембран, повреждению нуклеиновых кислот, нарушению клеточного метаболизма [3].

Отрицательное влияние повышенной интенсивности ПОЛ на состояние сосудистой системы больных СД определяет необходимость поиска путей усиления антиоксидантной защиты организма. Применение препаратов антиоксидантного действия в комплексной терапии СД и его сосудистых осложнений оказывает протекторное действие, ограничивая интенсивность ПОЛ. Противовоспалительные препараты, спазмолитики, антисептики, противогистаминные, витамины [5], помимо их основного действия, обладают этой способностью.

Облигатные алиментарные биоантиоксиданты (БАО) можно классифицировать следующим образом: биоантиоксиданты прямого действия (витамины — токоферол, аскорбат, биофлавоноиды, ретинол); серосодержащие аминокислоты (цистеин, серосодержащий бетаин — эрготионеин); биоантиоксиданты непрямого дей-

ствия (витамины — рибофлавин, никотиновая кислота), аминокислоты (метионин), микроэлементы (селен, медь, цинк, марганец).

Целью настоящей работы было изучение влияния никотинамида и его комбинаций с витаминами Е и С на систему ПОЛ и антиоксидантной защиты у больных СД 2 типа.

Объем и методы

Под наблюдением находились 78 больных (26 мужчин и 52 женщины) в возрасте от 38 до 70 лет. Длительность заболевания диабетом от полутора до 25 лет. Все больные получали терапию сахароснижающими препаратами, доза которых на протяжении наблюдения не изменялась. У 38 больных выявлена ретинопатия, у 13 — клинические проявления нефропатии. Все больные разделены на 4 группы методом случайной выборки. В 1-й группе (20) больные получали никотинамид в дозе 1800 мг в сутки. Во 2-й группе (18) больным назначали никотинамид в дозе 900 мг/сут в сочетании с α -токоферолом в дозе 400 мг/сут. В 3-й группе (20 чел.) больные получали лечение сочетанием препаратов: никотинамид по 900 мг/сут, α -токоферол по 400 мг/сут и аскорбиновая кислота по 600 мг/сут. Больные 4-й группы (20) получали α -токоферол по 800 мг/сут.

За 1 месяц до начала лечения отменялись препараты, способные повлиять на результаты исследования: антиоксидантные препараты, препараты, влияющие на липидный обмен и систему гомеостаза. Эффект лечения оценивался на основании исследований, проведенных до начала лечения и после окончания курса лечения (через 15 дней). Наряду с общепринятыми методами обследования определяли HbA_{1c}, проводился расчет индекса массы тела; определяли концентрацию малонового диальдегида (МДА) [4]; активность супероксиддисмутазы (СОД) измеряли по реакции восстановления нитросинего тетразолия; активность глутатионпероксидазы (ГП) в эритроцитах определяли по методу Paglia и Valentine [10] (использовались реактивы Randox Laboratories Ltd. USA).

Определение общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП) проводилось на анализаторе "Abbot Spectrum" (фирма "Abbot Laboratories", США).

Определение показателей коагулограммы (активированного времени рекальцификации, активированного парциального тромбoplastинового времени, протромбинового индекса, тромбинового времени), тромбоэластограммы, фибриногена, фибринолитической активности проводилось в биохимической лаборатории ЭНЦ РАМН на коагулометре фирмы «Schnitger and Gross» (Германия) и тромбоэластографе фирмы "Hellige" (Германия).

У всех больных проводили измерение АД, электрокардиографию, консультацию окулиста-эндокринолога: проверку остроты зрения, биомикроскопию, офтальмоскопию, топографию глазного дна на сканирующей лазерной фундускамере. Всем больным проводилось исследование вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных СД 2 типа получавших антиоксидантные препараты

Показатель	Группы больных			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Пол, м/ж	7/13	5/13	7/13	7/13
Возраст, г.	51,9±	59,4±	56,7±	54,9±
Длительность диабета, лет	8,2±	6,9±	8,2±	9,9±
Наследственность по СД, +/-	12/8	9/9	10/10	12/8
ИБС, +/-	9/11	10/8	8/12	8/12
ГБ, 0/I/II/III	4/3/12/1	6/3/7/2	0/6/12/2	4/4/11/1
ДР, I,II,III	7/1/2	4/3/0	8/2/0	6/4/1
ДН, +/-	16/4	17/1	16/4	6/4

Примечание: ГБ- гипертоническая болезнь 0, I, II, III стадии.

ДН - диабетическая нефропатия: (-) - нет клинических проявлений, (+) - клиническая нефропатия.

ДР - диабетическая ретинопатия: I-непролиферативная, II-препролиферативная, III-пролиферативная.

Таблица 2

Динамика показателей ПОЛ и системы АОЗ у больных СД, получавших антиоксидантные препараты (M±m)

Группы больных	Показатели					
	МДА, ммоль/л		СОД, ед/мл		ГП, ед/мл	
	исходный уровень	через 2 нед	исходный уровень	через 2 нед	исходный уровень	через 2 нед
1-я	5,9±0,31	4,8±0,27**	134,2±10,4	157,9±9,3	6698,5±596,7	6677,8±419,13
2-я	5,68±0,43	4,41±0,27*	140,5±7,54	164,8±8,5*	4441,8±482,7	4753,0±416,24
3-я	6,07±0,31	4,58±0,27***	143,3±10,4	179,0±9,3**	4979,9±596,7	4659,9±419,1
4-я	4,65±0,39	3,66±0,25*	161,1±9,7	191,0±10,5*	4466,2±300,7	4852,2±283,8

Примечание: НА - никотинамид. *p<0,05, **p<0,02, ***p<0,01 по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 3

Динамика показателей липидного и углеводного обмена на фоне лечения антиоксидантными препаратами у больных СД 2 типа (M±m)

Показатель	Группы больных			
	1-я	2-я	3-я	4-я
НвА1с, % исх.	8,83 ± 0,29	7,83 ± 0,31	7,96 ± 0,29	8,44 ± 0,3
2 нед.	8,48 ± 0,26	7,68 ± 0,30	7,61 ± 0,26	8,25 ± 0,32
ОХ, ммоль/л исх.	6,40 ± 0,35	6,62 ± 0,36	6,99 ± 0,35	6,37 ± 0,34
2 нед.	6,09 ± 0,27	6,34 ± 0,30	6,54 ± 0,27	6,12 ± 0,28
ТГ, ммоль/л исх.	3,2 ± 0,26	2,08 ± 0,28	2,57 ± 0,26	2,35 ± 0,32
2 нед.	2,9 ± 0,19	2,04 ± 0,26	2,22 ± 0,19	2,11 ± 0,29
ЛПВП, ммоль/л исх.	1,20 ± 0,06	1,03 ± 0,05	1,01 ± 0,06	1,12 ± 0,06
2 нед.	1,35 ± 0,06	1,16 ± 0,04	1,18 ± 0,06	1,25 ± 0,07
ЛПНП, ммоль/л исх.	3,96 ± 0,24	4,46 ± 0,20	4,47 ± 0,24	4,22 ± 0,29
2 нед.	3,96 ± 0,24	4,31 ± 0,19	4,32 ± 0,24	4,12 ± 0,27

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с использованием параметрических и непараметрических методов с помощью программной системы "Statgraphics". Оценка достоверности различий средних величин для независимых переменных осуществлялась по t- критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Анализ динамики показателей ПОЛ и системы АОЗ на фоне лечения показал, что во всех группах больных, принимавших антиоксидантные препараты, отмечалось снижение показателей

МДА и увеличение показателей СОД, в то время как показатели ГП оставались практически без изменений (табл. 2).

Наибольший эффект был достигнут при сочетании никотинамида, витамина Е и витамина С. У этой группы больных отмечается наибольшее снижение уровня МДА и усиление активности СОД, что связано с потенцирующим эффектом витаминных препаратов и их воздействием на различные звенья системы антиоксидантной защиты. В группах больных, получавших никотинамид с витамином Е и только витамин Е, отмечалось почти одинаковое антиоксидантное действие, несколько более выраженное в группе комбинированного применения никотинамида и витамина Е. В группе больных, получавших только ни-

Таблица 4

Влияние антиоксидантных препаратов на сосуды глазного дна у больных СД 2 типа				
Показатель	Группы			
	1-я (n=10)	2-я (n=7)	3-я (n=10)	4-я (n=11)
Улучшение, %	20	28,5	50	36,3
Стабилизация, %	80	71,5	50	63,7

Таблица 5

Динамика показателей вибрационной чувствительности у больных СД с изначально вибрационной чувствительностью <4/8 после терапии антиоксидантами				
Показатель	Группы			
	1(n=8)	2(n=4)	3(n=5)	4(n=5)
Больные с улучшением вибрационной чувствит., %	37,5	75	80	80

котинамид, отмечалось достоверное снижение концентрации МДА ($p < 0,02$); не было увеличения показателей СОД, хотя и отмечалась их положительная динамика.

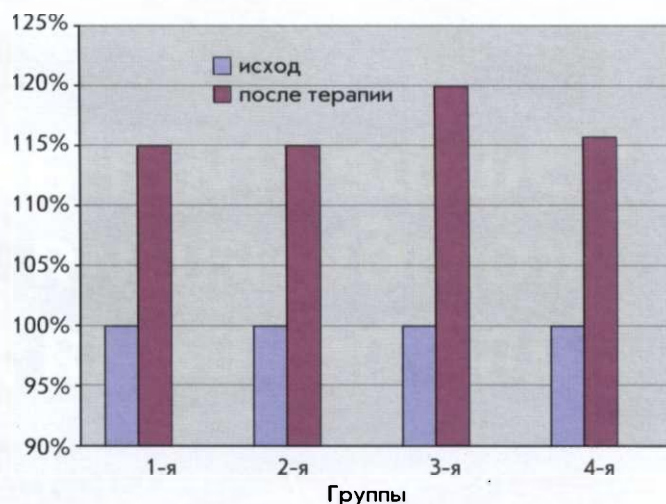
В 1-й группе больных, получавших только никотинамид, отмечалось снижение показателя МДА на 18,7% по сравнению с исходным, во 2-й группе, получавшей терапию никотинамидом с витамином Е, уровень МДА снижался на 22,3%, в 3-й группе больных, получавших лечение тремя препаратами, отмечался наибольший эффект и содержание МДА снижалось на 24,5% от исходного, в 4-й группе больных, принимавших только витамин Е, уровень МДА снижался на 21,2%.

При исследовании и сравнении динамики показателей супероксиддисмутазы (СОД) в 4 группах больных были получены следующие данные (см. рисунок).

В 1-й и 2-й группах больных отмечалось почти одинаковое увеличение показателей СОД на 15% и на 14,7% соответственно. Несколько выше были показатели в 4-й группе активность СОД увеличивалась на 15,7%. Наибольшее увеличение показателей СОД отмечалось в группе больных, получавших комбинированное лечение никотинамидом и витаминами Е и С.

Не было выявлено каких-либо значительных изменений в показателях глутатионпероксидазы, которые колебались в пределах нормальных значений (4 171-10 881 ед/мл) и достоверно не изменялись после проведенного лечения, что согласуется с данными ряда авторов [6,9].

В процессе лечения антиоксидантными препаратами больных СД 2 типа оценивалось также влияние различных препаратов на углеводный и липидный обмен по динамике показателей гликированного гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП и ЛПНП. Назначение антиоксидантных препаратов не оказывает отрицательного действия на показатели углеводного и липидного обмена, кроме того, отмечается отчетливая тенденция к нормализации этих показателей (табл.3).



Сравнение динамики показателей СОД у разных групп больных.

При исследовании влияния антиоксидантных препаратов на систему гемокоагуляции оценивали показатели коагулограммы и тромбоэластограммы у больных СД 2 типа и их динамику в ходе лечения. Проведенный в течение 2 недель курс лечения антиоксидантами не оказал существенного влияния на систему гемостаза, хотя и отмечалась некоторая тенденция к нормализации (снижению) свертывающей активности крови.

Было исследовано влияние антиоксидантов и на сосуды глазного дна у больных СД. Во всех 4 группах больных с диабетической ретинопатией отмечалось улучшение или стабилизация процесса; ухудшения состояния сосудов сетчатки не было выявлено ни в одной группе (табл.4).

Во всех группах больных отмечалось также улучшение вибрационной чувствительности, наиболее выраженное в 3-й группе, получавшей комбинацию 3 препаратов, а также в 4-й группе больных, получавших только витамин Е по 800 мг (табл. 5.).

Многие больные отмечали субъективное улучшение течения диабетической полинейропатии: уменьшение интенсивности ночных болей, онемения, чувства «ползания мурашек».

Выводы

1. У больных СД 2 типа, принимавших никотинамид, витамин Е, С в течение 2 недель, выявлено снижение активности процессов ПОЛ, а также усиление системы антиоксидантной защиты, максимальный антиоксидантный эффект отмечается при сочетании никотинамида с витаминами.

2. На фоне приема препаратов выявлена положительная тенденция к нормализации показателей углеводного, липидного обмена и коагулограммы, улучшение состояния сосудов глазного дна и дистальной нейропатии. Применение никотинамида и его комбинаций с витаминами Е и С может входить в комплексную терапию больных СД 2 типа.

Литература

1. Долина О.А., Галеев Ф.С., Фархутдинов Р.Р./Анестезиология и реанимация.- 1987-№5-с.71-75.
2. Ефимов А.С./Диабетические ангиопатии.-М.-1988.
3. Зелинский Б.А., Власенко М.В./ Проблемы эндокринологии.-1990-т.36 №1 с.37-40.
4. Коробейников О.Н./ Лаб. Дело-1989-№7 с.8-10.
5. Петрусович Ю.М., Славинский Я.С./ сб. «Сверхслабые свечения в биологии» т.39,Наука, Москва,1972
6. Bono A.,Caimi G.,Catonio A.et al/ Horm.Metab.Res.-1987-vol .19-P.264-266.
7. Brand F. N.,Abbott R. D.,Kannel W. B./Diabetes-1989-vol 38 №4-P.504-509.
8. Frenzel H.,Refschneider G.,/Therapiewoche-1983-Bd 33 №6-P.2228-2230, 2235-2237.
9. Jos J.,Rybak M.,Patin P. et al./ Diabet. Metab. -1990-vol.16- P. 498-503.
10. Paglia D.E.,Valentine W. N./ J. Lab. Clin. Med. -1967(70), p.158.