Место биологически-активных добавок в лечении сахарного диабета

А.С. Северина, М.В. Шестакова

ФГУ Эндокринологический Научный Центр Росмедтехнологий (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов)

Сахарный диабет (СД), особенно СД 2 типа представляет собой серьезную проблему во всех странах мира. Он является важнейшей причиной инвалидизации и смертности больных, а также важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на наличие на фармацевтическом рынке множества препаратов для лечения СД, активно проводится поиск новых терапевтических возможностей. Во всем мире достаточно большую часть фармацевтического рынка занимают различные **биологически-активные добавки (БАД)**, широко рекламируемые в средствах массовой информации и бесконтрольно применяемые множеством пациентов. Опасность широкого распространения БАД заключается в том, что в некоторых случаях пациенты принимают подобные препараты вместо обычных фармацевтических средств, что приводит к развитию тяжелых осложнений СД, включая кетоацидоз.

Идеальная альтернативная терапия должна обладать эффективностью, подобной общепринятым фармацевтическим средствам и не иметь их побочных эффектов. Для достижения этого в БАД включают вещества, полученные из различных растений, а также витамины и минералы.

Растительные компоненты биологически активных добавок

Растения, обладающие гипогликемическими свойствами, длительное время используются в народной медицине [9]. Многие фармацевтические средства имеют исходно растительное происхождение. В частности, один из наиболее широко используемых при СД2 препаратов – метформин – был из цветущего растения *Galega officinalis* (Французская лилия). Однако в большинстве случаев достоверная информация относительно эффективности, безопасности и целесообразности применения трав, витаминов, минералов и других компонентов БАД при лечении СД отсутствует [2]. Учитывая все большую распространенность применения таких препаратов без назначения и наблюдения врача, важно рассмотреть место БАД в лечении СД.

В литературе описан целый ряд растительных веществ обладающих гипогликемическим эффектом, однако дизайн исследований, посвященных большинству из них, не соответствует принципам доказательной медицины. Для более объективной оценки имеющихся данных оправдано обращение к метаанализам баз данных [2]. Среди наиболее изученных растительных компонентов можно выделить следующие.

1. *Coccinia indica* (плющевидная тыква) – растение, произрастающее в Индии, используемое в традиционной индийской медицине. Механизм его действия недостаточно изучен; предполагают, что оно обладает инсулиномиметическим действием, за счет чего и происходит снижение гликемии [2].

2. *Женьшень* широко известен как адаптоген и иммуностимулирующее растение. Его гипогликемический эффект был показан на модели СД у крыс. Предполагается что он снижает скорость всасывания углеводов в системе воротной вены, повышает поглощение и транспорт глюкозы, опосредованные оксидом азота, регулирует секрецию инсулина и т. д. В большинстве клинических исследований использовали американский женьшень. Однако эти исследования были незначительными по объему и непродолжительными. Кроме того, применение женьшеня в сочетании с ингибиторами моноаминооксидазы, фенелзином или стимуляторами может обладать эйфорическим эффектом. Выраженная передозировка женьшеня может вызывать артериальную гипертонию, бессонницу и отеки. Кроме того, женьшень ингибирует действие варфарина, что может неблагоприятно сказываться на состоянии пациентов, нуждающихся в постоянном приеме непрямых антикоагулянтов. Из-за опасности его гормоноподобного или гормонстимулирующего действия, многие авторы рекомендуют ограничить непрерывный прием женьшеня тремя месяцами [2, 10].

3. *Чеснок* – член семейства лилейных – обладает антиоксидантными свойствами и микроциркуляторными эффектами. Исследование эффектов чеснока при экспериментальном СД обнаружило умеренное сниже-

ние уровня глюкозы крови. Возможные механизмы его действия включают повышение секреции или замедление деградации инсулина, повышение активности глутатионпероксидазы и др. Результаты клинических исследований (немногочисленных и с небольшим объемом выборки) противоречивы. Кроме того, чеснок может взаимодействовать с препаратами, влияющими на свертываемость крови, например с варфарином, усиливая его действие. Несмотря на доказанный гиполипидемический эффект чеснока, он не показан больным СД с сердечно-сосудистой патологией, так как в этих случаях необходима более агрессивная гиполипидемическая терапия [5, 6].

3. *Ocimum sanctum* (священный базилик) – еще одно растение, широко используемое в индийской медицине. В экспериментальных исследованиях были получены данные о его способности снижать уровень сахара в крови, однако механизм действия до настоящего времени остается неизвестным.

4. *Trigonella foenum graecum* (пажитник греческий) – широко культивируется в Индии, Северной Африке и Средиземноморье. Возможными механизмами его действия при СД являются замедление всасывания углеводов, ингибирование транспорта глюкозы и др. Клинические исследования проведены без достаточного контроля, и в них участвовало небольшое количество пациентов с СД. Кроме того, это растение может усиливать эффект варфарина [7].

5. *Ficus carica* (фиговый лист) – широко рекламируется в качестве средства лечения СД. Активный компонент его и механизм действия неизвестны; предполагают, что он облегчает периферическое поглощение глюкозы. Клинические исследования этого растения немногочисленны и незначительны по объему.

6. *Opuntia streptacantha* (мексиканский кактус) – часто используется больными СД мексиканского происхождения. Одним из предполагаемых механизмов действия является влияние на всасывание глюкозы в кишечнике. Существующие клинические исследования кратковременны и проведены на небольшом количестве пациентов. Для этого растения не установлены точные дозировки и способы применения.

7. *Silibum marianum* (молочный чертополох) – богат антиоксидантами, что может способствовать улучшению чувствительности к инсулину при печеночном генезе инсулинорезистентности. Уровень проводимых клинических исследований недостаточен [8].

8. *Gymnema sylvestre* – также используется в индийской медицине. Его сахароснижающий эффект известен достаточно давно, однако точный механизм действия остается неясным. Предполагают, что *Gymnema sylvestre* увеличивает поглощение и утилизацию глюкозы, увеличивает выброс инсулина и стимулирует регенерацию островков Лангерганса (в модели СД на кроликах). Клинические исследования малочисленны (2 исследования одной группы авторов). Кроме того препараты, содержащие *Gymnema*, не могут использоваться бесконтрольно.

9. *Aloe vera* (алоэ) широко используется в народной медицине в качестве противоожогового и ранозаживляющего средства. В единичных экспериментальных и клинических исследованиях был показан его эффект при СД, однако данные достаточно противоречивы. Механизм его действия и активный компонент неизвестны. Кроме того, он может взаимодействовать с гликозидами, диуретиками и кортикостероидами, поскольку обладает гипокалиемическим действием и способен вызывать клинически значимую гипокалиемию.

10. *Bitter melon* (горькая дыня) содержит несколько химических соединений, включая гликозиды момордин и гарантин. Предполагаемым механизмом действия является повышение поглощения глюкозы тканями, влияние на гликолиз и глюконеогенез. Большинство клинических исследований включает небольшое число пациентов, проведены кратковременно, а информация о дизайне исследования весьма скудна. Тем не менее гипогликемический эффект этого растения подтвержден. Важно отметить, что совместное применение горькой дыни с диуретиками и другими препаратами, снижающими уровень калия, повышает риск гипокалиемии [8].

11. *Gingko biloba* – одно из наиболее древних лекарственных растений. При СД оно может облегчать периферические циркуляторные нарушения за счет антиоксидантной активности и подавления агрегации тромбоцитов. Однако роль гингко в лечении СД и его осложнений является спорной [8].

Комбинированные растительные формы

Как в индийской, так и в тибетской медицине для лечения СД широко применяются комбинации различных трав. Клинические исследования эффекта таких комбинаций крайне немногочисленны, и их дизайн не соответствует современным принципам доказательной медицины. В исследование, как правило, включается малое число больных, а результаты трактуются достаточно вольно. Кроме того, такие композиции трудно стандартизировать, так как практически невозможно предусмотреть одинаковые условия произрастания, сбора и обработки различных растений, компоненты которых к тому же могут взаимодействовать друг с другом [2].

Витамины и микроэлементы

Неотъемлемым компонентом БАД являются витамины и микроэлементы. Однако определить истинную потребность в каждом микроэлементе весьма трудно, так как его содержание в сыворотке не отражает истинного его количества в организме. Среди наиболее изученных микроэлементов и витаминов можно выделить следующие.

1. *Хром* – необходим для поддержания нормального метаболизма глюкозы. Он увеличивает количество рецепторов к инсулину и усиливает связывание инсулина с рецептором, чем потенцирует действие гормона. В эксперименте дефицит хрома приводит к нарушению толерантности к глюкозе. Изучение действия хрома на углеводный обмен представляется достаточно перспективным, однако клинические исследования дают очень противоречивые результаты (возможно, из-за различий в диете пациентов). Точных методов оценки содержания хрома для определения потребности в нем и адекватности применения добавок не существует. В отсутствие эффекта добавок хрома целесообразно прекратить их использование. Шестивалентная форма хрома является ингаляционным канцерогеном, и хотя трехвалентная его форма не обладает таким эффектом, применение этого микроэлемента в составе БАД требует тщательного мониторинга функций печени, почек и легких [9].

2. *Магний*. При СД содержание магния в сыворотке снижено, и его снижение ассоциируется с инсулинорезистентностью. Магний стимулирует секрецию инсулина и/или влияет на чувствительность к нему и утилизацию глюкозы периферическими тканями. Однако передозировка магния, связанная с невозможностью точной оценки его дефицита, грозит гипотонией, головной болью, тошнотой, нарушением функций сердца, центральной нервной системы и т. д. Американская диабетическая ассоциация рекомендует назначать добавки с магнием только пациентам с документированным его дефицитом. Положительные результаты клинических исследований получены лишь на малых выборках (8–10 человек) [2, 10].

3. *Витамин Е*. СД характеризуется окислительным стрессом, поэтому витамин Е, антиоксидантные свойства которого широко известны, предлагается многими авторами для лечения при СД. Однако при соблюдении принципов доказательной медицины не было показано влияния витамина Е на контроль гликемии. Антикоагулянтные свойства витамина Е требует осторожного его назначения пациентам, получающим одновременно средства, снижающие свертываемость крови (варфарин, аспирин, гингко билоба и др.). Кроме того, применении витамина Е у курильщиков, повышает риск геморрагического инсульта. Американская диабетическая ассоциация не рекомендует постоянный прием витамина Е пациентам с СД [10].

4. *L-карнитин.* Предполагается, что *L-карнитин* играет некоторую роль в утилизации энергетических субстратов клетками. В небольшом клиническом исследовании было показано, что внутривенное введение карнитина повышает чувствительность к инсулину и усиливает поглощение глюкозы тканями. Продолжительные исследования эффектов пероральных препаратов карнитина отсутствуют.

5. *Ванадий* в эксперименте облегчает утилизацию и метаболизм глюкозы, увеличивает чувствительность к инсулину и обладает инсулиномиметическим действием. Однако клинические исследования малочисленны и неубедительны. Кроме того, даже относительно небольшие дозы ванадия при длительном применении могут быть токсичными [10].

6. *Никотинамид* необходим для функционирования множества ферментов и нормального обмена углеводов, белков и жиров. В исследованиях на животных никотинамид защищал β-клетки поджелудочной железы от аутоиммунного повреждения. Клинические исследования противоречивы, некоторые данные указывают на то, что никотинамид способствует остаточной функции β-клеток при СД 1 типа, но лишь слабо улучшает метаболический контроль. Никотинамид взаимодействует с противосудорожными средствами, увеличивая их концентрацию в сыворотке и противопоказан при острых заболеваниях печени и желчного пузыря, подагре, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и аллергических реакциях [10].

В заключение можно констатировать, что в большинстве клинических исследований БАД при СД оценивались как дополнительные к традиционной терапии средства. Каждому конкретному веществу или добавке посвящено относительно малое количество работ, что не позволяет сделать окончательные выводы. Кроме того, дизайн большинства исследований не соответствует принципам доказательной медицины; размер выборок недостаточен для получения значимых результатов (часто менее 10 пациентов в группе). Доказательность клинических исследований, как правило, не превышает уровня С (т. е. не соответствуют согласованному мнению специалистов), что не позволяет рекомендовать широкое использование таких препаратов при СД [2].

Для большинства растительных продуктов одной из основных проблем является стандартизация компонентов [3]. Предполагаемые эффекты отдельных компонентов во многом зависят от возраста растения (особенно его корней), места сбора, времени года, способа сушки, получения и хранения исходного вещества, формы продукта (капсулы, водные экстракты, настойки и т. п.). Во многих исследованиях использовали «самодельные» композиции. Вследствие этого воспроизводимость результатов не доказана, что не позволяет прогнозировать возможный эффект [8]. Действующее вещество многих растений остается неизвестным, и поэтому еще труднее предсказать его возможные эффекты. Иногда эффект может определяться дополняющим или синергическим действием нескольких ингредиентов, ни один из которых порознь не обладает действием целого растения. Отрицательно влиять на эффективность БАД могут и такие факторы, как неправильная маркировка или загрязнение токсичными веществами (тяжелые металлы, стероиды, микроорганизмы, пестициды и радиоактивные продукты) [8].

Таким образом, вопрос стандартизации состава БАД остается открытым, хотя в отношении микроэлементов и витаминов положение несколько лучше.

В настоящее время перед выходом на рынок БАД не проходят установленной процедуры сертификации, регулируемой специальными органами. Индустрия пищевых добавок является саморегулирующейся областью, лишенной необходимого контроля [2].

Важной проблемой при назначения БАД являются лекарственные взаимодействия. Пациенты часто принимают БАД бесконтрольно, не обращая внимания на их состав, и свободно комбинируют их друг с другом и с другими фармацевтичесикми препаратами. Поэтому прием БАД должен быть согласован с врачом, способным оценить потенциальные лекарственные взаимодействия.

Учитывая возможную безопасность широкого применения таких препаратов, Американская диабетическая ассоциация рекомендует следующее. Пациент должен:

1) получить всю доступную информацию о продуктах и обсудить возможность их применения с лечащим врачом;
2) вести записи начала приема каждого препарата, его эффектов и др.; не рекомендуется начинать прием более чем одного препарата одновременно;
3) продолжительное применение большинства БАД не рекомендуется, т. е. при отсутствии эффекта препарат следует отменить;
4) четко следовать дозировкам, указанным в инструкциях;
5) совместное применение с другими фармацевтическими препаратами возможно только после консультации с лечащим врачом. Никогда не прекращать прием фармацевтических предписанных препаратов без одобрения лечащего врача;
6) прекратить прием БАД при развитии каких-либо побочных эффектов;
7) не использовать БАД во время беременности и кормления грудью и не применять их у маленьких детей;
8) прекратить использование БАД перед плановым хирургическим вмешательством и другими медицинскими процедурами;
9) использовать продукты с узнаваемыми общепринятыми маркировками качества (USP, NF и др.);
10) обращать внимание на срок годности и условия хранения;
11) не принимать продукты иностранного производства, ненадлежащего качества;
12) избегать продуктов компаний, сенсационно заявляющих об излечении заболевания или выпускающих средства с непонятной маркировкой;
13) использовать добавки со стандартизированным содержанием действующих веществ [11].

Из всего вышеуказанного можно сделать вывод о том, что в настоящее время не существует убедительных причин для рекомендации широкого назначения каких-либо БАД пациентам с СД. Очевидно, что врач общей практики должен иметь хотя бы некоторое представление о наиболее часто применяемых БАД и их основных компонентах и назначать их только на ранних стадиях нарушений углеводного обмена при тщательном контроле за состоянием пациента. При отсутствии компенсации углеводного обмена необходимо переводить пациента на прием традиционных сахароснижающих средств.

Литература

1. Song F, Chen W, Jia W, Yao P, Nussler AK, Sun X, Liu L. A natural sweetener, Momordica grosvenori, attenuates the imbalance of cellular immune functions in alloxan-induced diabetic mice. // Phytother Res. 2006 Jul;20(7):552-60
2. Yeh G., Eisenberg D., Kaptchuk T., Philips R. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes // Diabetes Care 26: 1277-1294, 2003.
3. Dey L., Attele A.S. Alternative therapies for type 2 diabetes // Alternative medicine review, Vol.7, Number 1, 2002, P. 45-54.
4. Vuksan V, Sievenpiper JL, Xu Z, Wong EY, Jenkins AL, Beljan-Zdravkovic U, Leiter LA, Josse RG, Stavro MP. Konjac-Mannan and American ginsing: emerging alternative therapies for type 2 diabetes mellitus. // J Am Coll Nutr. 2001 Oct;20(5 Suppl):370S-380S
5. Ashraf R, Aamir K, Shaikh AR, Ahmed T. Effects of garlic on dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. // J Ayub Med Coll Abbottabad. 2005 Jul-Sep;17(3):60-4.
6. Eidi A, Eidi M, Esmaeili E. Antidiabetic effect of garlic (Allium sativum L.) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. // Phytomedicine. 2006 Nov;13(9-10):624-9.
7. Jung M, Park M, Lee HC, Kang YH, Kang ES, Kim SK Antidiabetic agents from medicinal plants. // Curr Med Chem. 2006;13(10):1203-18
8. Shane-McWhorter L. Biological complementary therapies: a focus on botanical products in diabetes // Diabetes Spectrum 14: 199-208, 2001.
9. Mark DA. Chromium picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2006 Dec;29(12):2764
10. O'Connel B.S. Select vitamins and minerals in the management of diabetes // Diabetes Spectrum 14: 133-148, 2001.
11. Guidelines for using vitamin, mineral and herbal supplements // Diabetes Spectrum 14: 160, 2001.