https://doi.org/10.26442/20751753.2019.12.190677

Оригинальная статья

Место препаратов витамина D в комплексной терапии больных сахарным диабетом 2-го типа и диабетической периферической нейропатией

А.П. Степанова✉[2], Т.Л. Каронова[1,2]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
✉annstepanova12@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Поиск дополнительных возможностей в профилактике и лечении диабетической периферической нейропатии (ДПН).

Цель. Оценка влияния витамина D на клинические проявления ДПН у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2).

Материалы и методы. Были рандомизированы 62 больных СД 2 и ДПН для приема 5 000 МЕ (1-я группа, n=31, 15 женщин) и 40 000 МЕ (2-я группа, n=31, 16 женщин) еженедельно в течение 24 нед. В начале и конце исследования определяли уровни 25(OH)D, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), проводили опрос по шкалам NSS, NDS, NTSS-9 и визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Оценивали разницу (Δ) в группах/между группами по изучаемым показателям.

Результаты. Исходно группы были сопоставимы по уровням 25(OH)D, HbA_{1c} и шкалам NDS, NSS, ВАШ и NTSS-9 (для всех p>0,05). В финале значимое уменьшение выраженности симптомов ДПН произошло только во 2-й группе: NDS Δ=-24,02%, NSS Δ=-19,63%, ВАШ Δ=-11,06%, NTSS-9 Δ=-24,71 (для всех p<0,001). В 1-й группе: NDS Δ=-0,22%, NSS Δ=6,54%, ВАШ Δ=0,84%, NTSS-9 Δ=–1,03% (для всех p>0,05). Значимые корреляции были выявлены во 2-й группе между уровнями 25(OH)D и NDS (r=-0,381; p=0,034), ВАШ (r=0,354; p=0,046), HbA_{1c} (r=-0,381; p=0,034), индекса массы тела (r=-0,388, p=0,031).

Выводы. Прием витамина D в дозе 40 000 МЕ/нед колекальциферола на протяжении 24 нед уменьшал выраженность неврологической симптоматики (шкалы NDS, NSS, ВАШ, NTSS-9) у пациентов с СД 2 и ДПН и способствовал улучшению показателей метаболического обмена (снижение HbA_{1c} и индекса массы тела). Следовательно, добавка 40 000 МЕ/нед колекальциферола пациентам с СД 2 и ДПН может влиять на степень выраженности ДПН.

Ключевые слова: витамин D, сахарный диабет 2-го типа, диабетическая периферическая нейропатия.

Для цитирования: Степанова А.П., Каронова Т.Л. Место препаратов витамина D в комплексной терапии больных сахарным диабетом 2-го типа и диабетической периферической нейропатией. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 59–66. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190677

Original Article

The place of vitamin D supplementation in the complex therapy of type 2 diabetic patients with diabetic peripheral neuropathy

Anna P. Stepanova✉[2], Tatiana L. Karonova[1,2]

[1]Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
[2]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;
✉annstepanova12@gmail.com

Abstract

Relevance. It is urgent to search for additional opportunities in the prevention and treatment of diabetic peripheral neuropathy (DPN).

Aim. To assess the effect of vitamin D on the clinical manifestations of DPN in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. 62 patients with T2DM and DPN were randomized to either to receive 5 000 IU (group 1, n=31, F=15) and 40 000 IU (group 2, n=31, F=16) weekly for 24 weeks. At the beginning and at the end of the study determined the levels of 25(OH)D, HbA_{1c}, conducted a survey on the scales of NSS, NDS, NTSS-9 and VAS. The difference (Δ) in/between the groups according to the studied parameters was estimated.

Results. Initially, the groups were comparable in levels 25(OH)D, HbA_{1c} and the NDS, NSS, VAS and NTSS-9 scales (for all p>0.05). In the final significant reduction of symptoms of DPN occurred only in group 2: NDS Δ=-24.02%, NSS Δ=-19.63%, VAS Δ=-11.06%, NTSS-9 Δ=-24.71 (all p<0.001). In group 1: NDS Δ=-0.22%, NSS Δ=6.54%, VAS Δ=0.84%, NTSS-9 Δ=-1.03% (all p>0.05). Significant correlations were identified in group 2 between levels of 25(OH)D and: NDS (r=-0.381, p=0.034); VAS (r=0.354, p=0.046); with HbA_{1c} (r=-0.381 p=0.034); BMI (r=-0.388, p=0.031).

Conclusions. Taking vitamin D at a dose of 40 000 IU/week of colecalciferol for 24 weeks reduced the severity of neurological symptoms (NDS, NSS, VAS, NTSS-9) in patients with T2DM and DPN and contributed to the improvement of metabolic metabolism (reduction of HbA_{1c} and BMI). Consequently, the addition of 40,000 IU/ week of colecalciferol to patients with T2DM and DPN may affect the severity of DPN.

Key words: vitamin D, type 2 diabetes mellitus, diabetic peripheral neuropathy.

For citation: Stepanova A.P., Karonova T.L. The place of vitamin D supplementation in the complex therapy of type 2 diabetic patients with diabetic peripheral neuropathy. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 59–66. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190677

Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) и дефицита витамина D имеет все признаки пандемии, и поэтому неудивительно, что сочетание этих двух заболеваний у одного пациента встречается довольно часто [1, 2]. Хроническая гипергликемия при СД является причиной целого ряда нарушений обменных процессов, в том числе и активации воспалительных реакций, участвующих в появлении и прогрессировании диабетической периферической нейропатии (ДПН) [3]. В то же время было доказано, что только улучшение гликемического контроля у пациентов с СД 2-го типа (СД 2) не приводит к достаточной профилактике прогрессирования нейропатии, что говорит о наличии других факторов риска [4]. Одним из таких факторов может быть дефицит/недостаток витамина D. Так, все больше данных указывает на роль витамина D не только в нарушении метаболизма глюкозы, но и в иммуноопосредованном повреждении нервной ткани посредством влияния на активность и выработку некоторых маркеров воспаления [3]. Некоторые исследователи полагают, что применение добавок витамина D указывает на снижение выраженности проявлений диабетической нейропатии у пациентов с СД 2 и дефицитом витамина D [5].

Необходимо отметить, что ДПН является одним из распространенных осложнений СД, возникновение и прогрессирование которого сказывается на прогнозе и качестве жизни больных. По данным Российского регистра, в Санкт-Петербурге на начало 2015 г. наличие диабетической нейропатии зарегистрировано у 32,64% пациентов с СД 1-го типа и 17,2% пациентов с СД 2 [6]. Важно и то, что ДПН является предиктором синдрома диабетической стопы, а также ассоциируется с ухудшением прогноза заболевания и высоким риском нетравматических ампутаций [7], что, в конечном итоге, повышает смертность больных СД 2 [8]. В то же время некоторые авторы указывают на «значительную распространенность тяжелого сенсорного дефицита (до 12%) и относительно небольшую частоту регистрации болевых форм ДПН (6,4%)» [9]. Исследователи связывают полученные данные с поздней диагностикой СД 2 и использованием различных методик диагностики и критериев диагноза ДНП. В этой связи при клиническом обследовании пациентов с СД 2 важно использование различных неврологических шкал. В настоящее время наиболее распространенными являются: шкала симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS); визуальная аналоговая шкала (ВАШ) для оценки болевого синдрома; Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (The Michigan Neuropath Screening Instrument, MNSI); опросник DN4 для диагностики болевой нейропатии [10].

Учитывая приведенные результаты клинических исследований, очевидным становится комплексный подход в лечении ДПН, чтобы все известные на сегодня аспекты патогенеза этого осложнения СД 2 были учтены при подборе индивидуальной терапии.

Целью настоящего исследования было изучить влияние терапии стандартными и супрафизиологическими дозами колекальциферола в течение 24 нед на динамику клинических проявлений ДПН у больных СД 2.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое проспективное открытое рандомизированное исследование.

Критерии включения:
- мужчины и женщины с СД 2 в возрасте от 18 до 65 лет;
- длительностью заболевания более 5 лет;
- наличие ДПН с выраженностью неврологического дефицита более 4 баллов согласно шкале NDS;
- уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c})<9%;
- стабильная сахароснижающая, гипотензивная и гиполипидемическая терапия;
- отсутствие инфекционных заболеваний за последний месяц, предшествовавший включению в исследование;
- желание и возможность пациента принять участие в исследовании;
- наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:
- пациенты с СД 1-го типа, гипотиреозом;
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин/1,73 м^2;
- HbA_{1c}≥9%;
- курящие в настоящее время или в анамнезе;
- имеющие облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей;
- прием глюкокортикоидов, препаратов витамина D, антикоагулянтов, антидепрессантов, трициклических антидепрессантов, противосудорожных, анальгетических и нестероидных противовоспалительных препаратов, а также ангиопротекторов, антиоксидантов, витаминов группы В на момент включения в исследование;
- наличие синдрома диабетической стопы, хронических заболеваний суставов;
- онкологические заболевания;
- инфекционные заболевания за последний месяц; алкогольная и наркотическая зависимость;
- указание в анамнезе на наличие B_{12}-дефицитной анемии и/или текущая терапия препаратами витамина B_{12}.

Критерии исключения:
- любое острое воспалительное заболевание в ходе исследования;
- гиперпаратиреоз и гиперкальциемия;
- решение пациента отказаться от дальнейшего участия в исследовании или неявка в запланированные сроки.

Исследование выполнено в Санкт-Петербурге на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с ноября 2017 г. по декабрь 2018 г., продолжительность исследования для одного больного составила 28 нед, включая 24 нед периода лечения. В исследование включены 67 больных СД 2 и ДПН, полностью завершили исследование 62 человека.

В ходе исследования изучали демографические (пол, возраст), анамнестические (длительность СД, наличие осложнений, сопутствующие заболевания, вредные привычки, прием медицинских препаратов), антропометрические (рост, масса тела, индекс массы тела – ИМТ), гемодинамические (артериальное давление) данные. Для оценки степени выраженности неврологического дефицита и выраженности болевого синдрома использовали шкалы:
- NSS (шкала невропатического симптоматического счета), где 3–4 балла свидетельствовали о наличии незначительно выраженных симптомов, 5–6 баллов – об умеренно выраженных симптомах, 7–9 баллов – о выраженных симптомах;
- NDS (шкала нейропатического дисфункционального счета), где значение от 0 до 4 расценено как наличие слабовыраженного неврологического дефицита, 5–13 – умеренно выраженного, 14–28 – сильно выраженного дефицита;
- ВАШ, по данным которой значение 0–4 мм свидетельствовало об отсутствии боли, за наличие слабой боли принималось значение 5–44 мм, умеренной боли – 45–75 мм и о сильной боли свидетельствовали значения 75–100 мм;
- NTSS-9 (шкала общей оценки симптомов нейропатии за последние 24 ч), где отсутствие жалоб принималось за 0, а выраженность симптомов оценивали как слабовыраженные – 1 балл, умеренно – 2 балла, сильно – 3 балла; частоту возникновения жалоб оценивали как редко – 0, часто – 0,33 и постоянно – 0,66; выраженность симптомов оценивали как от 0 до 9 баллов – слабовыраженные, от 9,33 до 18 – умеренно выраженные, от 18,33 до 32,94 – сильно выраженные [10–12]. Для анализируемых числовых данных рассчитывалась Δ – величина относительного изменения показателя:

$$\Delta x = \frac{x2 - x1}{x1} \times 100\% \quad (1)$$

где x1 – исходное значение, x2 – значение через 24 нед с указанием точного значения уровня значимости *p* [13].

Контрольные визиты осуществлялись каждые 3 мес от момента включения больного в исследование. Лабораторные исследования проводились дважды, до и спустя 24 нед приема колекальциферола. Определяли в сыворотке крови уровни сывороточного 25-гидроксивитамина D – 25(OH)D и HbA_{1c}.

Основным результатом исследования были значения показателей 25(OH)D, шкал ВАШ, NSS, NDS, NTSS-9 у больных СД 2 и ДПН через 24 нед приема колекальциферола в разных дозах. Вторичными конечными точками в исследовании были изменение ИМТ, уровня HbA_{1c} на фоне приема колекальциферола в разных дозах.

После получения результатов визита скрининга больные СД 2 и ДПН были рандомизированы в 2 группы: 1-я группа получала однократно жирорастворимую форму колекаль-

Таблица 1. Общая характеристика больных
Table 1. General characteristics of patients

Параметр	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=31)	*p*
Пол			
Мужчины, n (%)	15 (48,4)	16 (51,6)	0,800
Женщины, n (%)	16 (51,6)	15 (48,4)	
Возраст, лет	57 [48; 62]	55 [52; 60]	0,756
ИМТ, кг/м^2	30 [28,3; 31,8]	31 [29,5; 32,7]	0,155
<25,0	2 (6,5%)	1 (3,2%)	0,554
25,0–29,9	8 (25,8%)	10 (32,3%)	0,576
30,0–34,9	15 (48,3%)	17 (54,8%)	0,701
35,0–39,9	6 (19,4%)	3 (9,7%)	0,280
Длительность СД 2, годы	6 [5; 8,5]	7 [5; 11]	0,733
ДПН, n (%)	31 (100)	31 (100)	1,000
Оценка невропатии, NSS, баллы	5 [4; 6]	5 [4; 6]	0,799
Выраженность неврологического дефицита, NDS, баллы	8 [7; 9]	8 [7; 9]	0,857
Степень интенсивности ощущений, ВАШ, мм	50 [40; 60]	50 [42,5; 55]	0,744
Оценка изменений симптомов за 24 ч, NTSS-9, баллы	12,6 [10,1; 17,8]	15,3 [10,4; 18,6]	0,358
Диабетическая ретинопатия, n (%)	21 (68)	24 (77)	0,394
Диабетическая нефропатия, n (%)	11 (35)	9 (29)	0,584
СКФ<45 мл/мин/1,73 м^2, n (%)	31 (100)	31 (100)	1,000
Артериальная гипертензия, n (%)	23 (74)	25 (81)	0,544
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	17 (55)	15 (48)	0,701
Сахароснижающие препараты			
Инсулинотерапия, n (%)	11 (35)	9 (29)	0,587
Бигуаниды, n (%)	29 (94)	25 (81)	0,130
Производные сульфонилмочевины, n (%)	4 (13)	5 (16)	0,719
Другие группы сахароснижающих препаратов, n (%)	6 (19)	9 (29)	0,374
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4	5(16)	5(16)	1,000
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа	1(3)	3(10)	0,302
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1	-	1(3)	0,314
Комбинированное лечение, n (%)	21 (68)	18 (58)	0,431
Сопутствующая терапия			
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	23 (74)	25 (81)	0,544
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	5 (16)	7 (22)	0,521
β-Адреноблокаторы, n (%)	21 (68)	23 (74)	0,576
Сартаны, n (%)	6 (19)	4 (13)	0,490
Диуретики, n (%)	14 (45)	11 (35)	0,438
Статины, n (%)	15 (48)	16 (52)	0,800

Примечание. Данные представлены в виде: медиана (Me) и межквартильный диапазон [Q25; Q75]; *p* – точный.
Note. Data are presented as: median (Me) and interquartile range [Q25; Q75]; *p* – exact level of significance.

циферола в дозе 5000 МЕ/нед, соответствующую приему 714 МЕ в день; 2-я группа однократно получала жирорастворимую форму колекальциферола в дозе 40 000 МЕ/нед, соответствующую приему 5714 МЕ в день.

Забор крови для анализов производился из кубитальной вены утром после 8-часового сна натощак, не менее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Определение уровня HbA_{1c} проводилось на автоматическом анализаторе Bio-Rad D-10 Chemistry Analyzer (США). Референсные значения HbA_{1c} 4,0–6,0%. Изучение уровней 25(OH)D в сыворотке крови проводилось методом иммунохемилюминесцентного анализа при помощи коммерческих лабораторных и контрольных наборов фирмы Abbott (США) на анализаторе Architect i2000 (Abbott, США). Референсные значения 9,4–52,4 нг/мл. За дефицит витамина D, согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, принимался уровень 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл (50 нмоль/л), за недостаточность – от 20 до 30 нг/мл (50–75 нмоль/л), за адекватный уровень – значение более 30 нг/мл (75 нмоль/л) [14].

Исследование проведено в соответствии с международными стандартами надлежащей клинической практики (GCP): протокол исследования был рассмотрен и одобрен 21 ноября 2017 г. на заседании бюро этического комитета ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». От всех участников, ставших объектами исследования, получено добровольное информированное согласие.

Размер выборки предварительно был рассчитан с использованием ресурса Power and Sample Size. Для получения уровня значимости в 0,05 и мощности в 0,80 необходимый размер выборки составил не менее 28 человек в каждую группу.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи лицензионного программного комплекта SAS 9.4.

Таблица 2. Показатели 25(OH)D, HbA_{1c}, ИМТ исходно и через 24 нед приема колекальциферола в разных дозах
Table 2. 25 (OH)D, HbA_{1c}, BMI at baseline and after 24-week intake of colecalciferol at different doses

Параметр	1-я группа (5000 МЕ/нед), n=31		2-я группа (40 000 МЕ/нед), n=31	
	исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
ИМТ, кг/м²	30 [28,3; 31,8]	30 [28,4; 31,8]	31 [29,5; 32,7]	28,7 [25,4; 30,4]** #
25(OH)D, нг/мл	18,8 [10,7; 27,4]	26,9 [20; 34,6]*	16,2 [8,7; 25,3]	71,6 [54,8; 88,3]** ##
Уровень обеспеченности витамином D				
Норма, n (%)	8 (25,8)	15 (48,4)	7 (22,5)	31 (100)##
Недостаток, n (%)	12 (37,8)	8 (25,8)	10 (32,3)	0
Дефицит, n (%)	13 (41,9)	8 (25,8)	14 (45,1)	0
HbA_{1c}, %	7,9 [7,1; 8,3]	7,9 [7,2; 8,4]	7,9 [7,1; 8,5]	7,4 [6,5; 7,7]* #
Паратгормон, пг/мл	33,5 [23,9; 49,2]	28,4 [22,6; 38,3]	34,1 [24,1; 49,2]	28,3 [21,9; 36,3]*

Здесь и далее в табл. 3: *p<0,05, **p<0,001 – по сравнению с предыдущими результатами в одной и той же группе; #p<0,05, ##p<0,001 – между группами исходно или через 24 нед терапии.
Hereinafter in table 3: *p<0.05, **p<0.001 – compared with previous data in the same group; #p<0.05, ##p<0.001 – between groups at baseline or after 24 weeks of therapy.

Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, Mediana [Q25; Q75]. Сравнение показателей в группах до и после исследования оценивали при помощи T-критерия Вилкоксона. Данные двух сравниваемых групп изучали при помощи U-критерия Манна–Уитни. Анализ клинических и лабораторных данных оценивали при помощи критерия χ^2 Пирсона. Взаимосвязь между показателями оценивали методом определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Величину уровня значимости *p* принимали равной 0,05.

Результаты и обсуждение

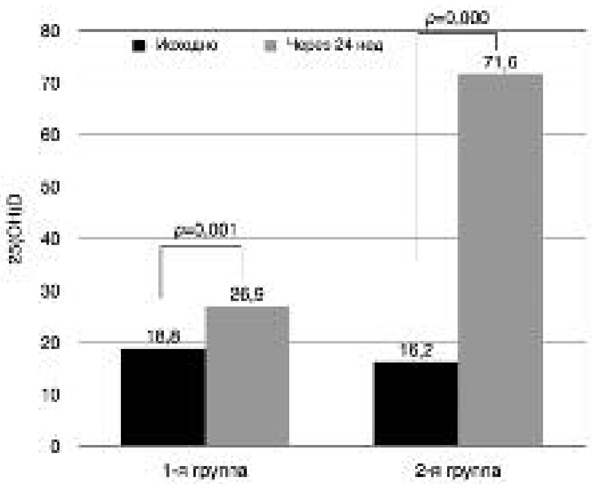
В процессе отбора для участия в исследовании были обследованы 98 больных СД 2 и ДПН. Из них критериям включения соответствовали 67 человек (34 женщины). Возраст пациентов варьировал от 36 до 63 лет, медиана возраста составила 56 лет. Медиана ИМТ составила 30,2 [28,3; 32,7] кг/м², концентрации 25(OH)D в сыворотке крови – 17,2 [10,2; 27,9] нг/мл, HbA_{1c} – 7,9 [7,2; 8,4]%. После рандомизации методом последовательных номеров были сформированы 2 группы: 1-я группа (n=34, 18 женщин) и 2-я группа (n=33, 16 женщин). В течение 24 нед при неизменяемой терапии сопутствующих заболеваний и стабильной сахароснижающей терапии пациенты 1-й группы получали однократно колекальциферол в дозе 5000 МЕ/нед, а 2-й группы – в дозе 40 000 МЕ/нед. Три пациента отказались от участия в исследовании после завершения всех процедур скрининга, еще два пациента перенесли острую респираторную вирусную инфекцию и завершили исследование досрочно. Результаты обследования этих 5 пациентов были исключены из общего анализа. Таким образом, полностью исследование закончили 62 пациента, и окончательный состав групп был следующим: 1-я группа – n=31, 16 женщин; 2-я группа – n=31, 15 женщин.

Исходная общая характеристика пациентов по группам представлена в табл. 1.

Как видно из представленных данных, сформированные группы не отличались между собой по гендерному составу (p=0,800), возрасту (p=0,301), ИМТ (p=0,155) и длительности СД 2 (p=0,733). Исходно ожирение имели 68% (n=21) и 65% (n=20) пациентов в 1 и 2-й группах соответственно (p=0,789).

Диабетическая нейропатия у пациентов, включенных в обследование, подтверждена диагностическим неврологическим обследованием с заполнением шкал NSS, NDS, NTSS-9 и ВАШ [10]. Все больные имели ДПН с выраженностью неврологического дефицита более 4 баллов по шкале NDS, в сравниваемых группах медиана выраженности неврологического дефицита оказалась равной 8 (см. табл. 1), что соответствовало умеренно выраженной диабетической нейропатии. Число больных с выраженной нейропатией оказалось в 1-й группе 12,9% (n=4), во 2-й группе – 9,7% (n=3); p=0,689. Нами не выявлено значимых отличий на старте исследования между группами по шкалам NSS, NDS, NTSS-9 и ВАШ (p=0,799, 0,857, 0,358 и 0,744 соответственно); см. табл. 1.

Рис. 1. Динамика показателей уровня 25(OH)D в сыворотке крови на фоне 24-недельного приема колекальциферола.
Fig. 1. Dynamics of serum 25 (OH)D levels under 24-week intake of colecalciferol.



В обеих группах пациенты получали сопоставимое лечение СД 2 и имели схожие сопутствующие заболевания. Необходимо отметить, что на весь период исследования как сахароснижающая терапия, так и терапия сопутствующих заболеваний оставалась стабильной.

Изучаемые параметры исходно и через 24 нед приема колекальциферола представлены в табл. 2.

Оценка динамики уровня 25(OH)D в сыворотке крови

В ходе исследования зафиксировано повышение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови через 24 нед приема колекальциферола как на терапии 5000 МЕ/нед (1-я группа), так и на терапии 40 000 МЕ/нед (2-я группа); рис. 1.

Было установлено, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови через 24 нед еженедельного приема 5000 МЕ колекальциферола у пациентов 1-й группы хоть и повысился, но не достиг адекватного целевого значения (30 нг/мл). В то же время у больных 2-й группы через 24 нед приема колекальциферола в дозе 40 000 МЕ у всех больных уровень 25(OH)D

Таблица 3. Динамика показателей шкал NSS, NDS, ВАШ и NTSS-9
Table 3. Dynamics of NSS, NDS, VAS and NTSS-9 scales indexes

Параметр	1-я группа (5000 МЕ/нед), n=31		2-я группа (40 000 МЕ/нед), n=31	
	исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
Оценка невропатии, NSS, баллы	5 [4; 6]	5 [5; 6]	5 [4; 6]	4 [4; 5]* #
Выраженность неврологического дефицита, NDS, баллы	8 [7; 9]	8 [7; 9]	8 [7; 9]	6 [5; 7]* #
Степень интенсивности ощущений, ВАШ, мм	50 [45; 60]	49 [43; 61]	50 [42,5; 55]	47 [37,5; 51]* #
Оценка изменений симптомов за 24 ч, NTSS-9, баллы	14,82 [10,16; 18,8]	12,66 [10,3; 17,3]	15,3 [10,4; 18,6]	11,6 [7,9; 12,9]** ##

Примечание. Данные представлены в виде: медиана (Ме) и межквартильный диапазон [Q25; Q75].
Note. Data are presented as: median (Me) and interquartile range [Q25; Q75].

Таблица 4. Зависимость динамики показателей шкал NSS, NDS, ВАШ и NTSS-9 от уровня 25(OH)D у всех пациентов с СД 2 (1-я группа + 2-я группа)
Table 4. Dependence of a dynamics of NSS, NDS, VAS and NTSS-9 scales indicators on 25 (OH)D levels in all patients with type 2 diabetes (group 1 + group 2)

Параметр	Уровень сывороточного 25(OH)D			*p*
	<20 нг/мл	от 20 до 30 нг/мл	>30 нг/мл	
NSS исходно	5,6±1,7	4,8±1,3	5,3±1,6	0,275
ΔNSS	-7,2%	-2,1%	-7,5%	
NDS исходно	9,8±4,0	8,8±3,1	8,3±1,8	0,328
ΔNDS	-18,4%	-12,5%	-9,6%	
ВАШ исходно	55,4±18,1	51,5±11,9	49,5±16,3	0,728
ΔВАШ	-6,3%	-2,7%	-4,6%	
NTSS-9 исходно	14,5±4,7	15,8±4,9	13,7±5,8	0,807
ΔNTSS-9	-13,1%	-15,8%	-10,2%	
∑Δ	-38,7	-33,1%	-31,9%	

Примечание: Δ – величина относительного изменения показателя шкалы.
Note: Δ – a magnitude of a relative change in the scale indicator.

достиг адекватного значения, при этом, повышение концентрации кальция крови не отмечалось. Скорость клубочковой фильтрации в обеих группах не изменилась на протяжении всего исследования.

Оценка динамики ИМТ

Через 24 нед исследования в 1-й группе нами не было обнаружено значимых изменений ИМТ. В то же время во 2-й группе имело место снижение показателя ИМТ как при сравнении с исходными данными (p=0,001), так и по сравнению с конечными результатами ИМТ 1-й группы (p<0,0001). Так, если изначально нормальная масса тела (ИМТ<25 кг/м^2) наблюдалась у 2 (6,5%) пациентов из 1-й группы и у одного больного из 2-й группы, то по окончании исследования в 1-й группе этот показатель не изменился, а во 2-й группе число больных с ИМТ<25 кг/м^2 выросло до 6 человек, что составило 19,4% (p<0,045). Через 24 нед исследования ИМТ снизился ниже 30 кг/м^2 в 1-й группе у 9,8% (n=3) участников, а во 2-й группе – у 32,3% (n=10); p=0,029. Снижения массы тела более чем на 5% в 1-й группе не наблюдалось, а во 2-й группе было отмечено у 61% (n=19) участников исследования. Однако большинство больных СД 2 к окончанию исследования в обеих группах остались с избыточной массой тела или ожирением.

Оценка динамики уровня HbA_{1c}

На фоне лечения колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ/нед были обнаружены снижение уровня HbA_{1c} (p=0,004) и отсутствие изменения данного показателя у больных на фоне терапии 5000 МЕ/нед. Установлена отрицательная корреляционная связь между конечным уровнем 25(OH)D и HbA_{1c} (r=-0,388, p=0,031).

Оценка динамики показателей шкал NSS, NDS, ВАШ и NTSS-9

Показатели шкал NSS, NDS, ВАШ и NTSS-9 исходно и через 24 нед приема колекальциферола в разных дозах представлены в табл. 3.

Сравнение данных указывает на статистическую значимость изменений только в группе пациентов, принимавших супрафизиологические дозы витамина D. Через 24 нед исследования в 1-й группе выраженность неврологического дефицита по шкале NDS не отличалась от исходного уровня – 8 [7; 9] баллов, p=0,884. Во 2-й группе установлено значимое снижение выраженности неврологического дефицита по шкале NDS с 8 до 6 [5; 7] баллов (p=0,001), а число больных со значением баллов 14 и более уменьшилось с 9,7 до 3,2%.

Через 24 нед приема колекальциферола выраженность болевого синдрома по ВАШ снизилась во 2-й группе с 50 [42,5; 55] до 47 [37,5; 51] мм (p=0,001) при отсутствии изменений данного показателя у больных 1-й группы – 50 [41; 62] и 49 [43; 61] мм соответственно (p=0,444). При сравнении конечных значений показателей ВАШ во 2-й группе было установлено их более низкое значение, чем в 1-й группе (p=0,001).

При анализе данных шкалы NSS не выявлено значимых изменений показателей в 1-й группе – 5 [4; 6] и 6 [5; 6] баллов соответственно (p=0,151), – однако значимое уменьшение наблюдалось во 2-й группе – 5 [4; 6] и 4 [4; 5] балла соответственно (p=0,001). При сравнении конечных значений шкалы NSS показатели 2-й группы также оказались достоверно ниже, чем в 1-й группе (p=0,001).

Через 24 нед приема колекальциферола показатели шкалы NTSS-9 снизились во 2-й группе с 15,3 [10,4; 18,6] до 11,6 [7,9; 12,9] (p=0,001). Изменений аналогичных показателей в 1-й группе не наблюдалось – с 14,82 [10,16; 18,8] до 12,66 [10,3; 17,3] (p=0,375). При сравнении конечных значений показателей NTSS-9 во 2-й группе было установлено их более низкое значение, чем в 1-й группе (p=0,001).

Для оценки влияния меняющегося статуса сывороточного 25(OH)D на изучаемые показатели оценочных шкал исходно и через 24 нед приема колекальциферола в разных дозах все пациенты (1-я группа + 2-я группа) были распределены по уровню витамина D (табл. 4).

Нами установлено, что изменение динамики выраженности неврологического дефицита и болевого синдрома у всех пациентов с СД 2 (1-я группа + 2-я группа) было однонаправленным в сторону уменьшения тяжести изучаемых параметров и не зависело от исходного уровня сывороточного 25(OH)D (см. табл. 4), однако статистически значимые изменения показателей оценочных шкал по группам были выявлены только во 2-й группе (см. табл. 3).

Корреляционный анализ позволил выявить связь между выраженностью неврологического дефицита по шкале NDS только с уровнем HbA_{1c} (r= 0,352, p=0,003) и отсутствие зависимостей с другими изучаемыми параметрами, включая концентрацию 25(OH)D.

Одним из важных вопросов компенсации дефицита/недостаточности витамина D остается вопрос дозировок. В настоящее время в Российской Федерации используются различные формы колекальциферола, включая масляный и водный растворы, таблетированные и капсулированные формы. С учетом отсутствия колекальциферола в больших дозах в форме таблеток и капсул, для насыщения больного в условиях дефицита, согласно рекомендациям Российской Ассоциации эндокринологов, предпочтение отдается водному или масляному растворам [14]. Биодоступность последних форм практически одинакова, однако, в условиях ожирения, наличия патологии печени или желчевыводящих путей, водный раствор, содержащий мицеллированную форму колекальциферола, имеет преимущества перед масляным раствором [15]. В нашем исследовании на фоне терапии колекальциферолом как в дозе 5000 МЕ/нед, так и в дозе 40 000 МЕ/нед наблюдалось повышение уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Однако на фоне терапии профилактическими дозами значения 25(OH)D хоть и повысились, но у большинства больных остались в диапазоне недостатка, в то время как на фоне терапии в дозе 40 000 МЕ/нед уровень 25(OH)D нормализовался у всех больных, что подтверждает необходимость назначения больших, чем в общей популяции, дозировок витамина D больным СД 2.

В последние годы довольно часто обсуждается возможная связь между статусом витамина D и массой тела [16]. Так, результаты одних из последних широкомасштабных исследований VITAL [17] и D2d [18], где участники принимали колекальциферол в суточных дозах в 2000 МЕ и 4000 МЕ соответственно на протяжение более 2 лет, показали положительный эффект терапии витамином D на показатель ИМТ. Было отмечено, что ИМТ снижался при исходно незначительных отклонениях от нормы и не изменялся у лиц с выраженным ожирением. В нашем исследовании была выявлена отрицательная корреляционная связь между увеличением уровня 25(OH)D и снижением ИМТ у больных, получавших колекальциферол в дозе 40 000 МЕ/нед. При этом снижение массы тела наблюдалось как у пациентов с избыточной массой тела, так при выраженном ожирении.

Снижение массы тела на фоне терапии витамином D нередко сопровождается снижением HbA_{1c}, уменьшением выраженности инсулинорезистентности и улучшением чувствительности тканей к инсулину [19, 20]. Оценка изменения уровня инсулинорезистентности не входила в задачи настоящего исследования, а оценка уровня HbA_{1c} относилась к вторичной точке. Однако нами было установлено, что на фоне терапии колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ/нед имело место снижение HbA_{1c} без изменения сахароснижающей терапии. Самостоятельный ли это эффект витамина D или он опосредован через снижение массы тела, говорить сложно, но, как и в других работах [21, 22], мы установили корреляционные связи между повышением уровня 25(OH)D и снижением HbA_{1c} у больных СД 2.

На фоне терапии нами выявлены уменьшение степени выраженности неврологического дефицита и тенденция к уменьшению болевого синдрома у больных, получавших колекальциферол в супрафизиологичеких дозах. Полученные корреляционные связи между показателями шкал только с уровнем HbA_{1c} при отсутствии связи со значением уровня 25(OH)D подтверждают лишь возможную роль терапии витамином D в улучшении метаболических параметров у больных СД 2 и не доказывают его прямого эффекта на состояние периферической нервной системы. Поэтому мы считаем, что полученные результаты проведенного исследования: нормализация уровня 25(OH)D в сыворотке крови, снижение ИМТ и HbA_{1c}, уменьшение степени выраженности неврологического дефицита у больных СД 2 на фоне отсутствия изменений в сахароснижающей и сопутствующей терапии, выявленного в ходе лечения колекальциферолом, – скорее всего, является следствием улучшения метаболических параметров, а не прямого эффекта витамина D.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали возможную роль дефицита витамина D как модифицируемого фактора, влияя на который можно способствовать улучшению параметров метаболизма глюкозы и степени выраженности неврологического дефицита. Произошедшие снижение ИМТ и улучшение контроля гликемии (в виде уменьшения уровня HbA_{1c}) на фоне нормализации 25(OH)D в сыворотке крови подтверждают наличие плейотропных эффектов у витамина D, что делает целесообразным не только определение уровня 25(OH)D, но и своевременную коррекцию дефицита у больных СД 2. Терапия колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ/нед, эквивалентная приему 5714 МЕ/сут, ассоциирована со снижением выраженности неврологического дефицита у больных СД 2, однако длительность исследования 24 нед не позволяет говорить о сохранении эффектов при более длительной терапии, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках гранта Российского научного фонда №17-75-30052 «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2 типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков».

Sources of funding. The study was carried out under the grant of the Russian Science Foundation No. 17-75-30052 “Development of personalized therapy for obesity and type 2 diabetes in order to reduce cardiovascular risks”.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Author contributions. All authors made a significant contribution to the research and preparation of the article, read and approved the final version of the article before publication.

Литература/References

1. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? Am J Clin Nutrition 2016; 103 (4): 1033–44. http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.115.120873


АкваДетрим®
Витамин D №1
по назначениям врачей России[1]
представляет
растворимые таблетки
Единственные таблетки витамина D
в России, зарегистрированные
как лекарственный препарат[2]
АкваДетрим®
Витамин D3
водный раствор
АкваДетрим
Витамин D3
таблетки растворимые
60 таблеток
НОВИНКА!
АкваДетрим
Витамин D3
таблетки растворимые
90 таблеток
500 МЕ
Реклама
1. Ipsos COMCON Pharma-Q 2018 (Autumn wave) & PrIndexAutumn 2018 – shares %, Pharma-Q autumn 2018. 2. По состоянию на 25.07.2019, ГРЛС.
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

2. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2016; 40 (1): 136–54. http://dx.doi.org/10.2337/dc16-2042
3. Qu GB, Wang LL, Tang X et al. The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: An update systematic review and meta-analysis. J Clin Transl Endocrinol 2017; 9: 25–31. DOI: 10.1016/j.jcte.2017.04.001
4. Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful Diabetic Neuropathy. BMJ 2014; 348: g1799. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g3440
5. Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N et al. Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin D supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. Med Princ Pract 2015; 24 (3): 250–6.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. Сахарный диабет. 2015; 18 (3): 5–22. DOI: 10.14341/DM201535-22
   [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Gosudarstvennyi registr sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: status 2014 g. i perspektivy razvitiia. Sakharnyi diabet. 2015; 18 (3): 5–22. DOI: 10.14341/DM201535-22 (in Russian).]
7. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33 (10): 2285–93. DOI: 10.2337/dc10-1303
8. International Conceunsus on the Diabetic Foot. DFSG. 1999.
9. Бреговский В.Б. и др. Диабетическая дистальная полинейропатия: обзор современных рекомендаций. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015; 9 (1). http://annaly-nevrologii.com/journal/index.php/pathID/article/view/152/83
   [Bregovskii V.B. et al. Diabeticheskaia distal'naia polineiropatiia: obzor sovremennykh rekomendatsii. Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii. 2015; 9 (1). http://annaly-nevrologii.com/journal/index.php/pathID/article/view/152/83 (in Russian).]
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й вып. Сахарный диабет. 2017; Спецвып. 1: 2–111. https://endojournals.ru/index.php/dia/issue/view/695
    [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstian G.R. et al. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoi, A.Iu. Maiorova. 8-i vyp. Sakharnyi diabet. 2017; Spetsvyp. 1: 2–111. https://endojournals.ru/index.php/dia/issue/view/695 (in Russian).]
11. Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В., Аметов А.С. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия. М., 2000. http://www.voed.ru/sesomotor_neyrop.htm
    [Gurieva I.V., Komelyagina E.Yu., Kuzina I.V., Ametov A.S. Diabetic peripheral sensorimotor neuropathy. Moscow, 2000. http://www.voed.ru/sesomotor_neyrop.htm (in Russian).]
12. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63 (Suppl. 11): S240–252. http://dx.doi.org/10.1002/acr.20543
13. Сизова Т.М. Статистика. Учебное пособие. СПб.: СПб ГУИТМО, 2005.
    [Sizova T.M. Statistics. Tutorial. Saint Petersburg: SPb GUITMO, 2005. (in Russian).]
14. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016; 62 (4): 60–84. DOI: 10.14341/probl201662460-84
    [Pigarova E.A., Rozhinskaia L.Ia., Belaia Zh.E. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov po diagnostike, lecheniiu i profilaktike defitsita vitamina D u vzroslykh. Problemy endokrinologii. 2016; 62 (4): 60–84. DOI: 10.14341/probl201662460-84 (in Russian).]
15. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Мальцев С.В. и др. Профилактика и коррекция недостаточности витамина D в раннем детском возрасте: баланс эффективности и безопасности. Pediatriya named after GN Speransky. 2017; 96 (5): 66–73. http://dx.doi.org/10.24110/0031-403x-2017-96-5-66-73.
    [Zakharova IN, Klimov LY, Maltsev SV et al. Prophylaxis and correction of vitamin D deficiency in early childhood: efficiency and safety balance. Pediatria Journal named after GN Speransky. Pediatria, Ltd.; 2017; 96 (5): 66–73. http://dx.doi.org/10.24110/0031-403x-2017-96-5-66-73. (in Russian)].
16. Grineva EN, Karonova TL, Nikitina IL et al. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. Aging, Impact Journals, LLC; 2013; 5 (7): 575–81. http://dx.doi.org/10.18632/aging.100582.
17. Manson JE, Cook NR, Lee I-M et al. Marine n–3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. N Engl J Med 2019; 380 (1): 23–32. http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1811403
18. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019. http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1900906
19. Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, Conte C. Vitamin D and Diabetes Mellitus. Vitamin D in Clinical Medicine. S. Karger AG, 2018; p. 161–76. http://dx.doi.org/10.1159/000486083
20. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N et al. Vitamin D and type 2 diabetes. J Steroid Biochem Molecular Biol 2017; 173: 280–5. http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.11.021
21. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years. Diabetes Care 2011; 34 (5): 1133–8. DOI: 10.2337/dc10-2167
22. Randhawa FA, Mustafa S, Khan DM, Hamid S. Effect of Vitamin D supplementation on reduction in levels of HbA1 in patients recently diagnosed with type 2 Diabetes Mellitus having asymptomatic Vitamin D deficiency. Pakistan J Med Sci 2017; 33 (4): 881–5. DOI: 10.12669/pjms.334.12288.48

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Степанова Анна Павловна – аспирант, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.М. Павлова». E-mail: annstepanova12@gmail.com; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8611-7095

Каронова Татьяна Леонидовна – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.М. Павлова», ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: karonova@mail.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-1547-0123

Anna P. Stepanova – Graduate Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: annstepanova12@gmail.com; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8611-7095

Tatiana L. Karonova – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: karonova@mail.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-1547-0123

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.10.2019
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019