

# Rola witamin i mikroelementów w kontroli cukrzycy

Joe M. Chehade, MD, Mae Sheikh-Ali, MD, Arshag D. Mooradian, MD

## W skrócie

Z wyjątkiem folianu, o którym wiadomo, że zapobiega wadom wrodzonym, oraz wapnia, którego rola w zapobieganiu chorobom układu szkieletowego jest dobrze udokumentowana, brakuje dowodów wskazujących na korzystną rolę suplementacji diety chorych na cukrzycę bez potwierdzonych niedoborów witamin czy mikroelementów. Biorąc pod uwagę niedawne odkrycia dotyczące witamin o właściwościach przeciwutleniających, wskazane wydaje się powstrzymanie od przyjmowania witamin E, C i A w dawkach przekraczających zalecane na podstawie Dietary Reference Intakes.

**C**hociaż podstawę kontroli cukrzycy stanowi właściwe odżywianie, nadal wiele aspektów związanych z zalecaną dietą pozostaje niejasnych.<sup>1</sup> Ta niejasność dotyczy szczególnie oceny pod kątem właściwych stężeń witamin i mikroelementów oraz ich roli w patogenezie i powikłaniach cukrzycy.<sup>2,3</sup> Testy laboratoryjne służące oznaczaniu stężeń większości witamin i mikroelementów pozostają niedoskonałe.

We wczesnych latach 90. XX wieku Food and Nutrition Board dokonała rewizji zalecanego dziennego spożycia (Recommended Dietary Allowance, RDA), co zaowocowało opracowaniem nowych wartości referencyjnych dla stężeń mikroelementów (Dietary Reference Intakes, DRI). Obecnie dysponujemy czterema typami DRI: szacunkowe średnie zapotrzebowanie (Estimated Average Requirement, EAR), RDA, wystarczające spożycie (Adequate Intake, AI) oraz tolerowane górne granice spożycia (Tolerable Upper Intake Level, UL).

Określanie poziomu DRI dla wielu witamin i mikroelementów jest w znacznym stopniu subiektywne. Brakuje poza tym dowodów wskazujących na korzyści zdrowotne wynikające z przyjmowania suplementów zawierających witaminy o właściwościach przeciwutleniających mimo ogromnej liczby dowodów wskazujących na wzrost natężenia procesów utleniania w cukrzycy. To sprawia, że lekarze w dalszym ciągu mają wątpliwości, czy chorym

na cukrzycę należy zalecać suplementację diety witaminami i mikroelementami.<sup>4,5</sup>

W niniejszym artykule dokonujemy przeglądu danych na temat roli wybranych związków mineralnych i witamin w leczeniu cukrzycy oraz korzystnych lub niekorzystnych aspektów suplementacji diety mikroelementami i wyciągami ziołowymi.

## Minerały

Osoby z niekontrolowaną hiperglikemią, zwłaszcza długotrwale leczone diuretykami, są podatne na wystąpienie niedoboru niektórych pierwiastków śladowych, zwłaszcza potasu, magnezu i cynku.<sup>2,3</sup> Niedobór określonych pierwiastków śladowych, takich jak potas, magnez oraz prawdopodobnie cynk i chrom mogą predysponować do nietolerancji węglowodanów.

Argumenty przemawiające za koniecznością suplementacji potasu czy magnezu można łatwo zaakceptować, ponieważ skutki jawnego niedoboru potasu lub magnezu, szczególnie w układzie sercowo-naczyniowym oraz mięśniach szkieletowych, są poważne i łatwe do wykrycia.

Niedobór potasu i magnezu jest łatwo wykrywany za pomocą oznaczenia ich stężeń w surowicy. Konsekwencje niedoboru cynku czy chromu rozwijają się powoli. Konieczność wdrożenia suplementacji diety tymi pierwiastkami jest trudniejsza do ustalenia.<sup>1,3</sup>

## Chrom

W wielu małych badaniach wykazano, że suplementacja chromu prowadzi do zmniejszenia nietolerancji glukozy, złagodzenia cukrzycy ciąży oraz cukrzycy indukowanej kortykosteroidami.<sup>6,8</sup> Dwa randomizowane badania kontrolowane placebo, obejmujące chorych na cukrzycę w Chinach, wykazały, że suplementacja chromu korzystnie wpływa na kontrolę glikemii.<sup>9,10</sup> Niestety, u uczestników nie oceniono stężeń chromu ani w chwili przystąpienia do badania, ani też po zakończeniu podawania suplementu.

Inne dobrze zaprojektowane badania nie wykazały istotnych korzyści z suplementacji chromu u chorych na cukrzycę.<sup>6</sup> Nie wykazano też żadnych korzyści w postaci ograniczenia masy ciała.<sup>11</sup> We wcześniejszych badaniach stosowano preparat zawierający chlorek chromu, w nowszych zaś pikolinian chromu, związek charakteryzujący się lepszą biodostępnością. Dawka i skład chemiczny związków chromu są istotnymi zmiennymi mającymi wpływ na wyniki badań klinicznych.

Biorąc pod uwagę dostępne dane, suplementacja chromu w jakiegokolwiek dostępnej postaci nie powinna być zalecana jako narzędzie służące utracie masy ciała czy leczeniu cukrzycy.<sup>12</sup>

## Cynk

U chorych na niekontrolowaną cukrzycę stwierdza się większą utratę cynku z moczem. Na ogół taka utrata cynku równoważona jest nasilonym jego wchłanianiem w jelicie.<sup>2,3</sup> Można sobie jednak wyobrazić, że u niektórych osób taki mechanizm kompensacyjny może być niewystarczający.

Badania, którymi objęto niewielu chorych na cukrzycę w podeszłym wieku wykazały pewne korzyści w gojeniu owrzodzeń skóry za pomocą suplementów cynku.<sup>2,3,13</sup> Nie dysponujemy wiarygodnymi laboratoryjnymi metodami oznaczania stężeń cynku, a badania kliniczne poświęcone

suplementacji cynku u chorych na cukrzycę obejmowały niewielu uczestników i dostarczyły niejednoznaczne wyniki. Niedawne badanie obserwacyjne wykazało istotną odwrotnie proporcjonalną zależność między ilością cynku i selenu w spożywanej diecie, stężeniami obu pierwiastków w surowicy a występowaniem cukrzycy ciężowej.<sup>14</sup> Obserwacje te wymagają weryfikacji w dodatkowych badaniach.

W przypadku podejrzenia niedoboru cynku, szczególnie u chorych z grupy wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z utrzymującym się cukromoczem, leczeni diuretykami, należy rozważyć suplementację diety siarczanem cynku w dawce 220 mg trzy razy na dobę. Takie leczenie należy prowadzić nie dłużej niż przez 3 miesiące, ponieważ przedłużająca się suplementacja może hamować wchłanianie miedzi i zaburzać profil lipidowy.<sup>2,3,13</sup>

### Wapń

Niedawne badania wykazały, że wapń i witamina D konieczne są nie tylko dla zdrowia układu szkieletowego, ale mogą też odgrywać rolę w modulacji pracy układu odpornościowego oraz w trzustkowym wydzielaniu i działaniu insuliny.<sup>15,16</sup> Zalecane dobowe spożycie różni się w zależności od wieku oraz u kobiet od statusu menopauzalnego. Obecnie brakuje wskazań dotyczących zalecania choremu na cukrzycę przyjmowania większych, w porównaniu z dobraną pod względem wieku kohortą bez cukrzycy, dawek wapnia i witaminy D. Institute of Medicine zaleca dobowe spożycie witaminy D na poziomie 200 IU dla dzieci i dorosłych  $\leq 50$  r. ż., 400 IU dla dorosłych w wieku 51-70 lat i 600 IU  $\geq 71$  r.ż. Osoby żyjące w regionach położonych dalej na północ często wymagają większych dawek (co najmniej 800 IU).<sup>15</sup>

Cholekalcyferol (witamina D<sub>3</sub>) ze względu na dłuższy okres półtrwania jest preferowanym źródłem witaminy D.<sup>17</sup> Oznaczanie stężeń witaminy D<sub>3</sub> w surowicy obarczone jest mniejszym prawdopodobieństwem nieścisłości. Cholekalcyferol nie jest jednak dostępny w większych dawkach, zatem częściej przepisywany jest jego odpowiednik – roślinny ergokalcyferol (witamina D<sub>2</sub>).

Stężenia 25-hydroksywitaminy D należy ocenić po 3 miesiącach od wdrożenia suplementacji. Jeśli do tego czasu stężenia się nie znormalizują, należy rozważyć wykonanie dalszych badań pod kątem zaburzeń wchłaniania, zwłaszcza enteropatii glutenowej.

### Wanad

Wanad ma istotny wpływ na metabolizm glukozy. Badania kliniczne nie wykazały

jednak skuteczności suplementacji diety solami wanadu w cukrzycy, wskazując jednocześnie na możliwe działania toksyczne.<sup>18</sup> Nowe organiczne związki wanadu o większej sile działania i mniejszej toksyczności są aktualnie poddawane ocenie w badaniach klinicznych jako możliwa opcja terapeutyczna w cukrzycy.<sup>18</sup>

### Selen

Selen jest ważnym składnikiem wielu białek uczestniczących w modulacji stresu oksydacyjnego i regulacji aktywności hormonów tarczycy.<sup>19</sup> W pięciu badaniach klinicznych (w tym czterech z dużym ryzykiem stronniczości wyników), suplementacja selenu wydawała się przynosić istotne korzyści, przyczyniając się do ograniczenia występowania nowotworów przewodu pokarmowego.<sup>20</sup>

Dysponujemy pewnymi danymi wskazywanymi, że selen może zapobiegać wystąpieniu raka stercza. Przeprowadzone niedawno randomizowane badanie kontrolowane placebo, którym objęto 35 533 mężczyzn otrzymujących L-selenometioninę w dawce 200 mg/24 h lub placebo, nie wykazało żadnego korzystnego wpływu selenu na występowanie raka stercza.<sup>21</sup> W podobnym badaniu witamina E w dawce 400 IU/24 h, w monoterapii lub w połączeniu z selenem, także nie zmniejszała prawdopodobieństwa wystąpienia raka stercza.<sup>21</sup> Potencjalne działanie ochronne selenu wobec raka stercza należy poddać ocenie w odpowiednio przeprowadzonych badaniach randomizowanych.

Niedobór selenu może wystąpić w zależności od położenia geograficznego, ponieważ niektóre tereny rolnicze pozbawione są selenem. W tych populacjach należy prowadzić działania prewencyjne pod kątem zapobiegania niedoborom selenu. Należy jednak zachować ostrożność, ponieważ nadmiar selenu może prowadzić do selenozy, zajmującej wątrobę, skórę, paznokcie i włosy.<sup>19</sup> Ponadto dwa przeprowadzone niedawno w Stanach Zjednoczonych badania, w których oceniono związek między stężeniami selenu w surowicy a występowaniem cukrzycy w populacji dorosłych, wykazały, że wysokie stężenia selenu korelują dodatkowo z występowaniem cukrzycy<sup>22</sup> oraz że suplementacja selenem nie tylko nie zapobiega wystąpieniu cukrzycy typu 2, ale wręcz może zwiększyć ryzyko jej wystąpienia.<sup>23</sup> Dopóki zatem nie będą dostępne wyniki randomizowanych badań kontrolowanych oceniających wpływ suplementacji selenem na zdrowie, dopóty należy odradzać przyjmowanie suplementów zawierających ten pierwiastek.

## Witaminy

### Witamina A, karotenoidy i retinoidy

Witamina A jest kluczowa dla prawidłowego wzroku oraz skutecznego działania układu odpornościowego.<sup>2,3</sup> Ponieważ uczestniczy w różnicowaniu komórek, może też odgrywać rolę w rozwoju i rozsiewie choroby nowotworowej. Wiele związków z grupy karotenoidów, zwłaszcza  $\beta$ -karotenoidy, uważa się za prowitaminę ze względu na ich zdolność do konwersji do witaminy A w wątrobie. Są one pochodnymi naturalnej witaminy A i mają właściwości podobne do karotenoidów.

Nie dysponujemy dowodami wskazującymi, że u chorych na cukrzycę występuje ryzyko niedoboru witaminy A. Brakuje zatem podstaw do zalecania przyjmowania większych dawek witaminy A niż ujęte w zaleceniach DRI.<sup>2,3</sup> Nadmiar witaminy A może mieć szkodliwy wpływ na zdrowie. Działania niepożądane obejmują zwiększenie ryzyka włóknienia wątroby, wzrost częstości zapadania na raka płuc (zwłaszcza u osób palących tytoń oraz narażonych na ekspozycję na azbest), wzrost ryzyka osteoporozy oraz częstsze występowanie wad wrodzonych, jeśli dawka przyjmowanej witaminy A przekracza 10 000 IU na dobę w pierwszych siedmiu tygodniach ciąży.<sup>24-29</sup> Niedawno przeprowadzona metaanaliza danych doświadczalnych wykazała, że  $\beta$ -karoten, w połączeniu z witaminą A i E, istotnie zwiększa śmiertelność.<sup>20</sup> Niegroźnymi działaniami niepożądanymi nadmiernego spożycia  $\beta$ -karotenu są żółtawe zabarwienie skóry i odbijania.<sup>20</sup>

### Wybór witamin B

Folian i kwas foliowy stanowią odmiany rozpuszczalnej w wodzie witaminy B, określane mianem witaminy B<sub>9</sub>. Folian występuje naturalnie w pożywieniu, a kwas foliowy jest syntetyczną postacią tej witaminy.

Niedobór prowadzi do niedokrwistości makrocytarnej i wzrostu stężeń homocysteiny. Stężenia homocysteiny w cukrzycy typu 2 korelują z wiekiem, stężeniami kreatyniny, folianu i witaminy B<sub>12</sub>, ale nie z czynnikami związanymi z cukrzycą, takimi jak czas trwania, obecny stan kontroli glikemii czy występowanie powikłań.<sup>30</sup> Kwas foliowy może też korzystnie wpływać na funkcje poznawcze u osób starszych.<sup>13</sup> Potwierdzenie kluczowej roli folianów w zapobieganiu wadom wrodzonym doprowadziło w Stanach Zjednoczonych do suplementacji produktów zawierających pszenicę i ziarna innych zbóż.<sup>1</sup>

Ze względu na związek między zwiększonym stężeniem homocysteiny w suro-

wicy a chorobami układu sercowo-naczyniowego (cardiovascular disease, CVD) rośnie zainteresowanie suplementacją diety folianem w celu obniżenia stężenia homocysteiny. Badania interwencyjne poświęcone suplementacji diety folianem, witaminami B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub> nie wykazały jednak korzyści w postaci zapobiegania incydentom sercowo-naczyniowym mimo potwierdzonego obniżenia stężeń homocysteiny.<sup>31,32</sup>

W badaniu, którym objęto 5442 kobiety pracujące w służbie zdrowia w Stanach Zjednoczonych >42 r.ż. z CVD lub ≥3 czynnikami ryzyka choroby wieńcowej w wywiadzie, przyjmowanie 2,5 mg kwasu foliowego, 50 mg witaminy B<sub>6</sub> i 1 mg witaminy B<sub>12</sub> nie zredukowało całkowitego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych po 7,3 roku leczenia i obserwacji, mimo istotnego obniżenia stężenia homocysteiny.<sup>31</sup> Podobnie jednoczesne przyjmowanie witamin B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub> nie miało istotnego wpływu na całkowite ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby nowotworowej lub raka piersi u kobiet.<sup>33</sup>

Połączenie kwasu foliowego, chlorowodoru pirydoksyny i cjanokobalaminy może działać ochronnie wobec związanego z wiekiem zwyrodnienia plamki żółtej (age-related macular degeneration, AMD).

W Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study uczestniczki randomizowano do grup stosujących terapię łączoną obejmującą kwas foliowy (2,5 mg/24 h), chlorowoderek pirydoksyny (50 mg/24 h) i cjanokobalaminę (1 mg/24 h) lub placebo. W chwili rozpoczęcia badania u 5205 kobiet nie stwierdzano AMD. Wyniki wskazują, że suplementacja codziennej diety kwasem foliowym, chlorowodorkiem pirydoksyny i cjanokobalaminy może obniżyć ryzyko wystąpienia AMD.<sup>34</sup>

Suplementacji diety folianem nie towarzyszą problemy zdrowotne z wyjątkiem nasilenia niedoboru witaminy B<sub>12</sub> i niekiedy wywołania napadów u chorych na padaczkę z granicznymi stężeniami folianu, przyjmujących leki przeciwdrgawkowe, których metabolizm, jak wiadomo, może nasilać folian.<sup>23</sup>

Rola witamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub> w leczeniu neuropatii cukrzycowej nie została potwierdzona, zatem ich przyjmowanie nie może być zalecane jako standardowa czy rutynowa opcja terapeutyczna.<sup>13</sup>

W skład witaminy B<sub>3</sub> wchodzi niacyna (kwas nikotynowy) i nikotynamid. W badaniu, którym objęto nowo rozpoznane przypadki cukrzycy typu 1,<sup>35</sup> wykazano, że nikotynamid wpływa na zachowanie masy komórek β. Liczba uczestników tego badania była jednak niewielka, a kliniczne korzyści podawania nikotynamidu w tej populacji nie zostały określone.

### Witamina C (kwas askorbinowy)

Kwas askorbinowy jest silnym przeciwutleniaczem. W określonych warunkach może jednak pełnić rolę czynnika nasilającego utlenianie.<sup>4</sup> Chociaż nie zostało to ostatecznie potwierdzone, chorzy na cukrzycę wykazują niedobór witaminy C w tkankach. Utrzymujące się podwyższone stężenie glukozy we krwi może zaburzać wychwyty dehydroaskorbinianu przez tkanki.<sup>36</sup>

Uzasadnienie przemawiające za podawaniem witaminy C chorym na cukrzycę opiera się na potencjalnej roli tej witaminy w zapobieganiu powstawaniu blaszek miażdżycowych i mikroangiopatii oraz w poprawie integralności naczyń i wspomaganie gojenia ran.<sup>2,3,13</sup> Badania interwencyjne nie wykazały jednak, aby suplementacja witaminy C obniżała ryzyko wystąpienia raka czy choroby sercowo-naczyniowej.<sup>37-40</sup> W Women's

Antioxidant Cardiovascular Study wykazano, że suplementacja witaminy C (500 mg kwasu askorbinowego/24 h), witaminy E (600 IU α-tokoferolu co drugi dzień) lub β-karotenu (50 mg co drugi dzień) nie przyniosła korzyści w postaci pierwotnej prewencji częstości występowania nowotworów złośliwych lub związanej z nimi śmiertelności.<sup>37</sup>

Spożycie witaminy C w dawce >1 g/24 h może prowadzić do wzdęć i biegunki osmotycznej.<sup>13</sup> Nie ma podstaw do zalecania przyjmowania witaminy C w ilościach przewyższających DRI. Osoby palące tytoń, prawdopodobnie ze względu na nasilony metabolizm, w celu utrzymania stężeń kwasu askorbinowego w osoczu porównywalnego do stężeń u osób niepalących, powinny spożywać witaminę C w większych dawkach.<sup>3</sup> Chorzy na cukrzycę mogą uzyskać wystarczające ilości witaminy C, spożywając 5 porcji warzyw i owoców dziennie. U osób, które nie są w stanie dostarczyć wystarczającej ilości w spożywanej diecie, wskazana jest suplementacja diety kwasem askorbinowym.<sup>2,3,13</sup>

### Witamina E (tokoferole)

Witamina E także może spełniać rolę przeciwutleniacza. W badaniach doświadczalnych suplementacja witaminy E w dawkach przekraczających DRI umożliwiała redukcję utleniania LDL i prowadziła do stabilizacji błon komórkowych płytek.<sup>3</sup> Badania obserwacyjne wykazały, że suplementy witaminy E mogą także pełnić rolę kardioprotekcyjną.<sup>5</sup> Badania interwencyjne, w tym także obejmujące dużą liczbę chorych na cukrzycę,<sup>41</sup> nie wykazały jednak, aby witamina E ograniczała ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.<sup>5</sup> Niedawna metaanaliza danych doświadczalnych wykazała,

że suplementy witaminy E mogą nawet zwiększać śmiertelność.<sup>40</sup>

U chorych na cukrzycę właściwie nie występują niedobory witaminy E. W rzeczywistości zawartość witaminy E w osoczu i płytkach tych chorych może być nawet podwyższona.<sup>2,3</sup> Choć spożycie witaminy E w ilości 1000 IU uznawane jest za względnie bezpieczne, wiąże się z nim także pewne działania niepożądane.<sup>40</sup> Ze spożywaniem nadmiernych ilości witaminy E związane są progresja barwnikowego zwyrodnienia siatkówki oraz wzrost częstości występowania udarów krwotocznych.<sup>40</sup> Nie zaleca się spożywania tej witaminy w ilościach przekraczających DRI. Jeśli pacjent podejmie decyzję o przyjmowaniu suplementów, dawka powinna być ograniczona do ≤400 IU/24 h.

## Inne mikroelementy

### Preparaty ziołowe

Wykazano, że niektóre preparaty ziołowe mają umiarkowany krótkotrwały korzystny wpływ na glikemię.<sup>42</sup> Dobrze zaprojektowane randomizowane kontrolowane placebo badania, które objęły niewielką liczbę uczestników, wykazały pewne korzyści ze stosowania *Coccinia indica* oraz żeń-szenia amerykańskiego.<sup>42</sup> Inne suplementy o potencjalnie korzystnym wpływie na kontrolę glikemii to gurmara (*Gymnema sylvestre*), aloes (*Aloe vera*), balsamka ogórkowata (*Momordica charantia*) i kaktus nopal (*Opuntia streptacantha*).<sup>42</sup>

Preparaty zawierające niektóre z tych roślin mogą korzystnie wpływać na masę ciała. Dostępne w piśmiennictwie dowody wskazujące na jakąkolwiek rolę preparatów ziołowych w obniżaniu masy ciała nie są przekonujące i żaden z ocenianych suplementów nie może być zalecany jako preparat wydawany bez recepty.<sup>43</sup>

Dostępne na rynku produkty różnią się zawartością składników aktywnych. Ponadto niektóre produkty mogą zawierać dodatkowe składniki farmaceutyczne sprzyjające hipoglikemii. Preparaty ziołowe mogą także oddziaływać z innymi lekami. Ważne jest zatem, aby lekarze prowadzący wiedzieli, czy ich pacjenci chorzy na cukrzycę stosują te produkty.

### Kwas α-liponowy

Kwas α-liponowy (alpha-lipoic acid, LA) jest występującym naturalnie ditiolowym kwasem tłuszczowym o silnych właściwościach przeciwutleniających.<sup>44</sup> Kwas α-liponowy wymiata wolne rodniki, chelatuje jony metali przejściowych i zwiększa stężenia glutationu i witaminy C w cytozolu. Odgrywa kluczową rolę jako kofaktor mi-

tochodrialnych enzymów uczestniczących w gospodarce energetycznej komórki.

W wielu badaniach wykazano potencjalne korzyści wynikające ze spożywania LA zarówno w prewencji, jak i leczeniu cukrzycy. Potwierdzono, że LA odgrywa rolę w zapobieganiu niszczeniu komórek  $\beta$  i nasilaniu insulinowrażliwości. Niestety poprawa insulinowrażliwości po podaniu LA doustnie stanowi mniej niż 20% poprawy stwierdzanej w przypadku podania LA dożylnie.<sup>44</sup> To ogranicza zastosowanie LA w warunkach klinicznych.

Antyoksydacyjne działanie LA może również korzystnie wpływać na spowolnienie neuropatii cukrzycowej.<sup>44</sup> Chociaż rola długookresowej suplementacji nie jest jasna, dysponujemy dowodami wskazującymi, że przyjmowanie LA w dawce 600-1800 mg/24 h może być korzystne w leczeniu obwodowej neuropatii cukrzycowej oraz autonomicznej neuropatii sercowo-naczyniowej.<sup>44</sup>

## Mikroelementy jako przeciwutleniacze

Wiele mikroelementów ma silne właściwości przeciwutleniające. Ta grupa obejmuje karotenoidy, witaminy E i C, selen oraz niektóre z witamin B, a zwłaszcza folian, pirydoksynę i cjanokobalaminę.

Cukrzyca, zwłaszcza źle kontrolowana, wiąże się ze zwiększoną akumulacją końcowych produktów procesu utleniania.<sup>45,46</sup> Nasilenie stresu oksydacyjnego w cukrzycy jest wynikiem nadmiernej glikemii oraz upośledzenia systemu ochrony przed utlenianiem.<sup>4</sup> Ponieważ nasilenie stresu oksydacyjnego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego i nowotworowej, związek między konsumpcją witamin i mikroelementów o właściwościach przeciwutleniających a zmniejszonym ryzykiem CVD jest zrozumiały. Nie wykazano jednak, aby stężenia witamin o właściwościach przeciwutleniających były w cukrzycy obniżone. W niedawno opublikowanym Physicians' Health Study II przyjmowanie 400 IU witaminy E co drugi dzień i 500 mg witaminy C na dobę nie wpłynęło na zmniejszenie częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.<sup>47</sup> Z kolei witamina E wiązała się ze zwiększeniem ryzyka udaru krwotocznego.<sup>47</sup> Ponadto suplementacja witamin C lub E nie zmniejszała ryzyka wystąpienia raka stercza.<sup>40</sup> W Women's Health Study<sup>48</sup> suplementacja witaminy E (600 mg co drugi dzień) nie chroniła zdrowych kobiet przed zawałem serca, udarem mózgu czy rakiem. Metaanalizę 68 randomizowanych badań obejmujących 232 606 uczestników zakończono wnioskiem, że leczenie

witaminami A, E i  $\beta$ -karotenem może znacznie zwiększać ryzyko zgonu.<sup>40</sup> Możliwy wpływ witaminy C i selenu na śmiertelność wymaga dodatkowych badań.<sup>40</sup>

Rozbieżność między wynikami badań interwencyjnych, w których oceniano skuteczność witamin o właściwościach przeciwutleniających, a potwierdzonym natężeniem procesów oksydacyjnych i jego konsekwencjami w cukrzycy jest niespodziewana. Obecnie nie umiemy wytłumaczyć jej przyczyn.

## Podsumowanie i zalecenia

Chorzy na słabo kontrolowaną cukrzycę narażeni są na występowanie niedoboru wielu mikroelementów.<sup>1-4</sup> Niektóre z mikroelementów mają silne działanie przeciwutleniające. Nie jest jasne, czy przyjmowanie witamin o właściwościach przeciwutleniających może opóźnić lub odwrócić skutki uszkodzenia oksydacyjnego.

Chorych na cukrzycę należy informować o ważności przestrzegania zaleceń dotyczących ilości spożywanych w ciągu doby witamin i mikroelementów. W wybranych grupach, takich jak osoby w podeszłym wieku, kobiety w ciąży lub karmiące, osoby ściśle przestrzegające diety wegetariańskiej czy ograniczające liczbę spożywanych kalorii, wskazana jest suplementacja diety preparatami wielowitaminowymi.<sup>1</sup> Suplementacja diety witaminami i mikroelementami w dawkach farmakologicznych powinna być jednak traktowana jak interwencja terapeutyczna i, jak w przypadku każdego innego leku, zostać oceniona w randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo.

Obecnie nie dysponujemy dowodami wskazującymi, że chorzy na cukrzycę bez niedoborów witamin i mikroelementów odniosą korzyści z suplementacji diety witaminami lub mikroelementami. Wyjątki stanowią folian w zapobieganiu wadom wrodzonym oraz wapń w zapobieganiu chorobom układu szkieletowego.<sup>1</sup> Biorąc pod uwagę najnowsze odkrycia dotyczące witamin o właściwościach przeciwutleniających, zaleca się powstrzymanie od stosowania witamin E, C czy A w ilościach przekraczających DRI. Tabele, w których przedstawiono DRI, zostały opublikowane i są dostępne na stronach internetowych.<sup>49</sup>

Jedną z głównych różnic między najnowszymi zaleceniami DRI a wcześniejszym zalecanym dziennym spożyciem było wyodrębnienie tolerowanej górnej granicy spożycia. Nie jest ono tożsame z nadmiernym spożyciem czy dawką toksyczną. Ilości spożywane w górnych tolerowanych granicach należy interpretować jako ostrzeżenie, ale nie jako stężenia toksyczne. Ustalenie gór-

nej tolerowanej granicy dla witaminy K, tiaminy, ryboflawiny, witaminy B<sub>12</sub>, kwasu pantotenowego, biotyny czy karotenoidów nie jest dziś możliwe. Należy zatem w przypadku tych związków zachować szczególną ostrożność przy spożywaniu dawek przekraczających rekomendacje dziennego lub wystarczającego spożycia.

Diabetes Spectrum, Vol. 22, No. 4, 2009, p. 214.  
The Role of Micronutrients in Managing Diabetes.

## Piśmiennictwo

- 1 Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 25:148-198, 2002
- 2 Mooradian AD, Failla M, Hoogwerf B, Maryniuk M, Wylie-Rosett J: Selected vitamins and minerals in diabetes. *Diabetes Care* 17:464-479, 1994
- 3 Mooradian AD: Micronutrients in diabetes mellitus. In *Drugs, Diet, and Disease*. Vol. 2. Ioannides C, Flatt PR, Eds. Hemel Hempstead, U. K., Ellis Horwood, 1999, p. 183-200.
- 4 Mooradian AD: Antioxidants and diabetes. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 11: 107-122, 2006
- 5 Hasanain B, Mooradian AD: Antioxidant vitamins and their influence in diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rep* 2:448-456, 2002
- 6 Cefalu WT, Hu FB: Role of chromium in human health and in diabetes. *Diabetes Care* 27:2741-2751, 2004
- 7 Ryan GJ, Wanko NS, Redman AR, Cook CB: Chromium as adjunctive treatment for type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 37:876-885, 2003
- 8 Althuis MD, Jordan NE, Ludington EA, Wittes JT: Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 76: 148-155, 2002
- 9 Cheng N, Zhu X, Shi H, Wu W, Chi J, Cheng J, Anderson RA: Follow-up survey of people in China with type 2 diabetes mellitus consuming supplemental chromium. *J Trace Elements Exp Res* 12:55-60, 1999
- 10 Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Cheng N, Chi J, Feng J: Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 46: 1786-1791, 1997
- 11 Lukaski HC, Siders WA, Penland JG: Chromium picolinate supplementation in women: effects on body weight, composition, and iron status. *Nutrition* 23:187-195, 2009
- 12 Pittler MH, Stevinson C, Ernst E: Chromium picolinate for reducing body weight: meta-analysis of randomized trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27:522-529, 2003
- 13 Thurman J, Mooradian AD: Vitamin supplementation therapy in the elderly. *Drugs Aging* 11:433-449, 1997
- 14 Bo S, Lezo A, Menato G, Gallo ML, Bardelli C, Signorile A, Berutti C, Maffioli M, Pagano GF: Gestational hyperglycemia, zinc, selenium, and antioxidant vitamins. *Nutrition* 21:186-191, 2005
- 15 Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266-281, 2007
- 16 Rosen CJ: Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 353:595-603, 2005
- 17 Armas LA, Hollis BW, Heany RP: Vitamin D<sub>2</sub> is much less effective than vitamin D<sub>3</sub> in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5387-5391, 2004
- 18 Srivastava AK, Mehdi MZ: Insulinomimetic and anti-diabetic effects of vanadium compounds. *Diabet Med* 22:2-13, 2005
- 19 Boosalis MG: The role of selenium in chronic disease. *Nutr Clin Pract* 23:152-160, 2008
- 20 Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Glud C: Antioxidant supplements for preventing



- gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004183
- 21 Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, Minasian LM, Gaziano JM, Hartline JA, Parsons JK, Bearden JD 3rd, Crawford ED, Goodman GE, Claudio J, Winquist E, Cook ED, Karp DD, Walther P, Lieber MM, Kristal AR, Darke AK, Arnold KB, Ganz PA, Santella RM, Albanes D, Taylor PR, Probstfield JL, Jagpal TJ, Crowley JJ, Meyskens FL Jr, Baker LH, Coltman CA Jr. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *JAMA* 301:39–51, 2009
- 22 Blevs J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care* 30:829–834, 2007
- 23 Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, Cappuccio FP, Ceriello A, Reid ME. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 147:217–223, 2007
- 24 Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 91: 2102–2106, 1999
- 25 Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, Belanger C, LaMotte F, Gaziano JM, Ridker PM, Willett W, Peto R. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant eoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 334:1145–1149, 1996
- 26 Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL Jr, Valanis B, Williams JH Jr, Barnhart S, Cherniack MG, Brodtkin CA, Hammar S. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET: the Beta Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Canc Inst* 88:1550–1559, 1996
- 27 ATBC Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 330:1029–1035, 1994
- 28 Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A, Bergström R, Holmberg L, Mallmin H, Wolk A, Ljunghall S. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 129:770–778, 1998
- 29 Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen U-SDT, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 333:1369–1373, 1995
- 30 Russo GT, Di Benedetto A, Giorda C, Alessi E, Crisafulli G, Ientile R, Di Cesare E, Jacques PF, Raimondo G, Cucinotta D. Correlates of total homocysteine plasma concentration in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 34:197–204, 2004
- 31 Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, Buring JE, Manson JE. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* 299:2027–2036, 2008
- 32 Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 354: 1578–1588, 2006
- 33 Zhang SM, Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Buring JE. Effect of combined folic acid, vitamin B<sub>6</sub>, and vitamin B<sub>12</sub> on cancer risk in women: a randomized trial. *JAMA* 300:2012–2021, 2008
- 34 Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, Albert CM, Manson JE. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 169: 335–341, 2009
- 35 Visalli N, Cavallo MG, Signore A, Baroni MG, Buzzetti R, Fioriti E, Mesturino C, Fiori R, Lucentini L, Matteoli MC, Crinò A, Corbi S, Spera S, Teodonio C, Paci F, Amoretti R, Pisano L, Suraci C, Multari G, Sulli N, Cervoni M, De Mattia G, Faldetta MR, Boscherini B, Pozzilli P. A multi-centre randomized trial of two different doses of nicotinamide in patients with recent-onset type 1 diabetes (the IMDIAB VI). *Diabetes Metab Res Rev* 15:181–185, 1999
- 36 Mooradian AD. Effect of ascorbate and dehydroascorbate on tissue uptake of glucose. *Diabetes* 36:1001–1004, 1987
- 37 Lin J, Cook NR, Albert C, Zaharris E, Gaziano JM, Van Denburgh M, Buring JE, Manson JE. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 101:14–23, 2009
- 38 Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, Buring JE, Manson JE. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 167:1610–1618, 2007
- 39 Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, Bubes V, Manson JE, Sesso HD, Buring JE. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physician's Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 301:52–62, 2009
- 40 Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 297: 842–857, 2007
- 41 Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, Ross C, Arnold A, Sleight P, Probstfield J, Dagenais GR; HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 293: 1338–1347, 2005
- 42 Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care* 26: 1277–1294, 2003
- 43 Pittler MH, Ernst E. Dietary supplements for body-weight reduction: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 79:529–536, 2004
- 44 Singh U, Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutr Rev* 66:646–657, 2008
- 45 Scott JA, King GL. Oxidative stress and antioxidant treatment in diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 1031: 204–213, 2004
- 46 Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stressactivated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 23:599–622, 2002
- 47 Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, Bubes V, Manson JE, Glynn RJ, Gaziano JM. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 300: 2123–2133, 2008
- 48 Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 294:56–65, 2005
- 49 Institute of Medicine Food and Nutrition Board. DRI tables. Available online from [http://fnic.nal.usda.gov/nal\\_display/index.php?info\\_center=4&tax\\_level=3&tax\\_subject=256&topic\\_id=1342&level3\\_id=5140](http://fnic.nal.usda.gov/nal_display/index.php?info_center=4&tax_level=3&tax_subject=256&topic_id=1342&level3_id=5140)

---

*Joe M. Czebade, MD i Mae Sheikb-Ali, MD, są profesorami nadzwyczajnymi, a Arsbag D. Mooradian, MD, jest profesorem w Department of Medicine, University of Florida College of Medicine w Jacksonville, Floryda*