

Гликемия под контролем: роль микро- и фитонутриентов

Е. А. Никитина^{1,2,3}, С. В. Орлова^{1,2}, Т. Т. Батышева^{1,2}, Н. В. Балашова^{1,4},
М. В. Алексеева², Ю. А. Пигарева⁵

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁵ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой глобальную эпидемию, обусловленную избыточным несбалансированным питанием и низкой физической активностью. Снижение массы тела на 5% и более улучшает чувствительность к инсулину, нормализует гликемию и снижает риск осложнений. Вместе с тем у пациентов с СД часто выявляется дефицит витаминов (С, группы В) и минералов (магния, цинка, хрома), что может усугублять метаболические нарушения и повышать риск развития осложнений. Коррекция дефицита микронутриентов, применение пищевых волокон (инулин) и растительных экстрактов (джимнема) способствуют улучшению углеводного и липидного обмена. Оптимальная стратегия диетотерапии включает сбалансированную диету, физическую активность и персонализированную нутритивную поддержку с включением витаминно-минерального комплекса и фитонутриентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа, ожирение, инсулинорезистентность, микронутриенты, витамины, минералы, пищевые волокна, инулин, джимнема лесная, нутритивная поддержка.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Glycemia under control: the role of micro- and phytonutrients

E. A. Nikitina^{1,2,3}, S. V. Orlova^{1,2}, T. T. Batysheva^{1,2}, N. V. Balashova^{1,4}, M. V. Alekseeva², Yu. A. Pigareva⁵

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁴ MONIKI M. F. Vladimirovskii Moscow Regional Scientific Research Institute, Moscow, Russia

⁵ City Clinical Hospital named after V. V. Vinogradov, Moscow City Health Department, Moscow, Russia

SUMMARY

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a global epidemic driven by unbalanced nutrition and physical inactivity. Body weight reduction by 5% and more improves insulin sensitivity, normalizes glycemia and reduces complication risks. However, patients with T2DM frequently demonstrate deficiencies in key vitamins (C, B-complex) and minerals (magnesium, zinc, chromium), which may exacerbate metabolic disorders and increase risk of complications. Addressing these micronutrient deficiencies through dietary fiber (inulin) and phytochemicals (*Gymnema sylvestre*) supplementation helps improve carbohydrate and lipid metabolism. Optimal nutritional therapy should combine balanced diet, physical activity and personalized micronutrient support including multivitamin-multimineral complexes and phytonutrients.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus, obesity, insulin resistance, micronutrients, vitamins, minerals, dietary fiber, inulin, *Gymnema sylvestre*, nutritional support.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

The publication was supported by the RUDN Strategic Academic Leadership Program.

Актуальность

Повсеместная доступность высококалорийных продуктов питания и снижение физической активности в результате автоматизации производственных и бытовых процессов привели к существенному изменению структуры заболеваемости в развитых странах. На первое место вышли неинфекционные заболевания, такие как ожирение, сахарный диабет, нарушения липидного обмена и их сердечно-сосудистые осложнения [1]. По оценке, в 2022 году 828 млн взрослых в возрасте 18 лет и старше страдали диабетом, что на 630 млн больше, чем в 1990 году [2]. В Российской Федерации, согласно расчетам, предположительная

численность пациентов с СД составляет не менее 10 млн человек (~7% населения), из которых только половина состоит на врачебном учете [3].

Одним из ключевых методов профилактики и лечения СД2 является снижение повышенной массы тела. Доказано, что снижение массы тела на 5–7% от исходной уменьшает риск развития СД на 50%, а если 5%-е снижение удастся удержать в течение 3 лет, то вероятность возникновения заболевания падает на 89%. У пациентов с уже развившимся СД2 снижение массы тела на 5% и более существенно улучшает чувствительность к инсулину, метаболические показатели

и артериальное давление (АД). При значительной потере массы тела (~15 кг) может наступить ремиссия заболевания [4].

Для достижения поставленной цели необходима комбинация гипокалорийной диеты и регулярных физических нагрузок умеренной или высокой интенсивности. В настоящее время предлагаются различные варианты элиминационных диет, основанные на изменении химического состава рациона, набора используемых продуктов или режима питания [5]. Вместе с тем необходимо понимать, что как ограничение отдельных групп пищевых веществ (жиров/углеводов), так и исключение отдельных групп продуктов (всех продуктов животного происхождения при веганстве или только мяса, молочных продуктов высокой жирности, хлеба и круп) может приводить к развитию микронутриентной недостаточности [6–8]. В зависимости от вводимых ограничений может нарушаться поступление и усвоение жирорастворимых витаминов, витамина С, витаминов группы В или минеральных веществ (железо, кальций, магний, цинк и др.) [7].

Вводимые пищевые ограничения накладываются на уже имеющийся дефицит микронутриентов, часто обнаруживаемый у пациентов с ожирением и СД, так называемый скрытый голод. У пациентов с СД2 часто встречается недостаточное содержание в организме витаминов А, С, Е, В1, В6 и биотина, а лечение метформином ухудшает биодоступность витамина В12 и фолиевой кислоты и может приводить к их дефициту [9–10]. В Италии при обследовании перед бариатрической операцией дефицит витамина D обнаруживался у 74,5% пациентов, фолиевой кислоты или железа – у трети обследованных, кальция – у 13% и витамина В12 – у 10% человек [11].

В настоящее время назначение витаминно-минеральных комплексов не рекомендуется в рутинной терапии СД. Однако необходимо учитывать, что обнаруживаемые микронутриентные дефициты могут оказывать негативное влияние на обмен веществ, антиоксидантную защиту и микроциркуляцию, нарушая контроль за уровнем глюкозы в крови и увеличивая риск развития осложнений СД2.

Витамины-антиоксиданты

Витамины С и Е играют важную роль в защите организма от повреждающего действия гипергликемии и усиленного свободнорадикального окисления, характерного для СД. Витамин Е (токоферолы и токотриенолы) является основным липофильным антиоксидантом, защищающим от окисления мембраны, липопротеидные комплексы и другие гидрофобные молекулы. В метаанализе Balbi M. E. (2018) показал, что прием биодобавок витамина Е связан со значительным улучшением контроля за гликемией: снижением в крови уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c) [12]. Позднее Kim Y. сделал заключение, что витамин Е снижает также индекс HOMA-IR [13]. При продолжительном приеме (≥12 недель) биодобавки α-токоферола улучшают липидный спектр: снижают концентрацию ОХС и повышают ХС ЛПВП [14].

Витамин С является одним из ключевых гидрофильных антиоксидантов, действующим самостоятельно, а также восстанавливающим другие антиоксидантные молекулы (витамин Е, глутатион и т.п.). Также витамин С может влиять на углеводный метаболизм за счет эпигенетической

регуляции экспрессии ферментов, участвующих в усвоении и использовании глюкозы, и повышать чувствительность клеток к инсулину [15].

У пациентов с СД часто выявляется низкая концентрация витамина С в крови даже при адекватном его потреблении с пищей, что обусловлено нарушением усвоения, в том числе из-за конкуренции с глюкозой за транспортер, повышенными потерями с мочой и интенсивным использованием в результате усиления окислительно-восстановительных процессов [15–18].

Дополнительный прием витамина С пациентами с СД оказывает положительное влияние на обмен веществ. Метаанализ 28 исследований (n=1574 участника с СД2) показал, что биодобавки витамина С улучшали контроль за уровнем гликемии, приводя к снижению HbA1c на 0,54% (95% ДИ –0,90, –0,17; p=0,004), а также уменьшали величину диастолического давления (ДАД) на 3,77 мм рт. ст. (95% ДИ –6,13, –1,42; p=0,002) и систолического (САД) на 6,27 мм рт. ст. (95% ДИ –9,60, –2,96; p=0,0002). Также в группах участников, принимавших витамин С менее 12 нед и в дозе до 1000 мг в сутки, наблюдалось улучшение липидного обмена [19]. Схожие результаты были получены в метаанализе 2022 года, где на фоне приема биодобавок витамина С наблюдалось снижение концентрации HbA1c и глюкозы натощак [13]. Дополненный метаанализ Nosratabadi S. (2023) показал, что введение высоких доз витамина С (≥1000 мг/сут) также значительно снижает величину HOMA-IR [20].

Комплекс витаминов С и Е улучшает антиоксидантный статус: снижает уровни малонового диальдегида (МДА) и реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты (TBARS) и повышает активность глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы (СОД) и общую антиоксидантную емкость по сравнению с плацебо [12]. Длительное применение витаминов-антиоксидантов Е и/или С может быть эффективным для улучшения эндотелиальной функции у людей с СД2 без избыточной массы тела [21].

Витамины группы В

Важную роль в регуляции углеводного обмена играют витамины группы В, выступающие в качестве кофакторов ферментов.

Витамин В1 (тиамин) в составе тиаминпирофосфата (ТПФ) принимает участие в обмене углеводов, липидов, аминокислот с разветвленной боковой цепью, а также в образовании энергии в митохондриях. Пируватдегидрогеназа, альфа-кетоглутаратдегидрогеназа, транскетолаза и дегидрогеназа α-кетокислот с разветвленной цепью используют В1 в качестве кофактора в гликолизе и окислительном декарбоксилировании углеводов [22]. Дефицит тиамина вызывает метаболическую дисфункцию, а также снижает секрецию инсулина за счет уменьшения окисления глюкозы в β-клетках [23].

Содержание витамина В1 в плазме крови больных СД 1 и 2 типов снижено по сравнению со здоровыми людьми на 75% вследствие полиурии и повышенного в 16–24 раза почечного клиренса [24]. Одновременно уменьшается абсорбция тиамина из кишечника и мембранный транспорт, в результате чего снижается активность тиаминзависимых ферментов у пациентов с СД2 [25–27]. Дефицит витамина В1 в сочетании с гипергликемией может приводить

к повышенному образованию конечных продуктов гликирования, дисфункции и апоптозу эндотелиальных клеток [28], увеличивая вероятность развития неврологических, макро- и микроциркуляторных осложнений СД [26, 29, 30].

Экспериментальные исследования выявили способность никотинамида (одной из форм витамина В3) защищать β -клетки поджелудочной железы от разрушения, опосредованного макрофагами и интерлейкином-1, за счет поддержки внутриклеточного уровня НАД⁺ и ингибирования поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы (ПАРП) [31]. Избыточная продукция ПАРП приводит к истощению цитоплазматического НАД⁺, индукции иммунорегуляторных генов, ингибированию синтеза проинсулина и некрозу β -клеток [32, 33], а позднее к формированию эндотелиальной дисфункции и диабетических осложнений [34].

Добавки тиамин и ниацин показали способность улучшать у больных СД показатели липидного спектра, не оказывая существенного влияния на углеводный обмен. Muley A. и соавт. (2022) оценивали действие биодобавок витамина В1 у пациентов с СД. В метаанализ были включены 6 исследований с 364 пациентами. Дополнительный прием тиамин снижал уровень триглицеридов (ТГ) и повышал концентрацию липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [27]. Необходимо отметить, что в исследованиях использовались дозы, превышающие физиологическую потребность, так как ранее было показано, что добавление тиамин именно в таких дозах, в 20–50 раз превышающих суточную потребность, приводит к максимальному повышению активности транскетолазы и предотвращает вызванную гипергликемией задержку репликации эндотелиальных клеток *in vitro*. Добавки тиамин могут способствовать улучшению эндотелиальной функции и замедлению прогрессирования атеросклероза [22]. Влияние дополнительного приема витамина В3 было проанализировано Xiang D. (2020) в метаанализе 8 РКИ, включающих 2110 пациентов с СД2. Прием ниацин приводил к снижению концентрации общего холестерина (ОХ) (WMD: –0,28; 95 % ДИ –0,44, 0,12; $p=0,001$), ТГ (WMD: –0,37; 95 % ДИ –0,52, 0,21; $p<0,001$) и липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (WMD: –0,42; 95 % ДИ –0,50, 0,34; $p<0,001$), а также к повышению уровня ХС ЛПВП (WMD: 0,33; 95 % ДИ 0,21, 0,44; $p<0,001$) [35].

При обследовании детей и взрослых с СД было обнаружено, что среднее содержание пиридоксала (витамин В6) в сыворотке крови у них значительно ниже, чем у здоровых сверстников, и у четверти пациентов оно ниже референсного интервала [36, 37]. Дефицит витамина В6, как и фолиевой кислоты, является независимым фактором риска атеросклеротического повреждения коронарных и церебральных сосудов [38, 39]. Как по отдельности, так и в комбинации друг с другом витамин В6 и фолиевая кислота (витамин В9) способны улучшать эндотелиальную функцию у больных СД 1 и 2 типов [40, 41]. Благоприятное влияние фолата обусловлено антиоксидантным действием, усилением восстановления тетрагидробиоптерина и его прямого взаимодействия с NO-синтазой, что приводит к уменьшению образования супероксиданиона и повышению образования оксида азота [42, 43].

Действие биодобавок фолиевой кислоты анализировалось в нескольких метаанализах. В 2018 году Zhao J. V. в метаанализе 18 исследований показал, что у пациентов с СД2

добавки фолата снижают уровень глюкозы натощак в среднем на 0,15 ммоль/л (95 % ДИ –0,29, –0,01), НОМА-IR – на 0,83 (95 % ДИ –1,31, –0,34) и инсулина – на 1,94 мкМЕ/мл (95 % ДИ –3,28, –0,61), но не оказывают явного влияния на концентрацию HbA1c [44]. В 2021 году был проведен еще один метаанализ, объединивший результаты 24 исследований, который подтвердил ранее полученные результаты. Прием фолиевой кислоты был ассоциирован со снижением как глюкозы натощак (WMD: –2,17 мг/дл, 95 % ДИ –3,69; –0,65; $p=0,005$), так и инсулина (WMD: –1,63 пмоль/л, 95 % ДИ –2,53, –0,73; $p<0,001$) и НОМА-IR (WMD: –0,40, 95 % ДИ –0,70, –0,09; $p=0,011$) [45]. Также было установлено, что прием фолиевой кислоты у пациентов с СД 2 типа может снизить уровень гомоцистеина, принимающего участие в развитии осложнений СД [46]. Данные исследований свидетельствуют о том, что добавки фолиевой кислоты могут положительно влиять на маркеры воспаления [47], липидный спектр [48] и антиоксидантную защиту организма [49], что важно для профилактики осложнений СД. Интересно, что у пациентов с СД2, которые потребляют высокие дозы метформина, дополнительный прием фолиевой кислоты повышал концентрацию витамина В12 в сыворотке [50].

Особое внимание у больных СД, получающих лекарственную терапию, должно уделяться обеспеченности витамином В12. Известно, что метформин нарушает усвоение витамина В12, что может приводить к развитию мегалобластной анемии и периферических осложнений (нейропатии, ретинопатии и др.) [51–53]. Дополнительный прием В12 уменьшал неврологические симптомы и боль у пациентов с диабетической нейропатией [54].

Клиническая эффективность дополнительного приема комплексов витаминов группы В в отношении гипергликемии и сопутствующих метаболических нарушений при СД хорошо изучена. У пациентов с СД1 комплекс витаминов группы В через 12 недель приема улучшал гликемический контроль и функцию почек за счет снижения уровня гомоцистеина [55]. Farah S. и Yamine K. показали в метаанализе 14 РКИ, что комплексы витаминов группы В оказывают положительное влияние на симптомы диабетической периферической нейропатии, такие как боль, дизестезия и отдельные электромиографические показатели [56]. У пациентов с нормальной функцией почек, не получающих высокие дозы цианокобаламина, прием комплекса витаминов группы В снижает риск развития инсульта [57].

Помимо витаминов, представляет интерес использование макро- и микроэлементов в схемах коррекции СД, что обусловлено их участием в регуляции множества метаболических процессов, оказывающих влияние на возникновение и прогрессирование СД и его осложнений.

Магний

Магний в качестве кофактора регулирует активность ферментов, контролирующих около 80 % известных метаболических функций, включая гликолиз, процессы образования энергии, работу всех АТФ-зависимых ферментных и транспортных систем, стабильность мембран, электролитный баланс и т. д. Он защищает и восстанавливает β -клетки поджелудочной железы, регулирует внутриклеточный каскад усвоения и метаболизма глюкозы. Магний-зависимыми

являются митохондриальная АТФ-синтаза, Na⁺/K⁺-АТФаза, аденилатциклаза, а также семейство киназ, включающее 518 ферментов (тирозинкиназа, фосфофруктокиназа и др.). Магний играет важную роль как в профилактике СД2, так и в коррекции метаболических нарушений при имеющемся заболевании. Дефицит магния приводит к нарушению синтеза и секреции инсулина, развитию инсулинорезистентности, снижению активности эндогенной антиоксидантной системы и формированию хронического воспаления, что создает основу для развития диабета и его осложнений [58–60].

Доказано, что недостаточное потребление магния является одним из факторов риска развития СД2 [61], а также артериальной гипертензии [62] и метаболического синдрома (МС) [63]. Метаанализ 26 исследований, объединивший 1219 636 участников, показал, что риск развития СД2 ниже на 22% у тех, кто потребляет 363 мг магния в день с пищей и БАД, по сравнению с теми, кто употребляет его в меньшем количестве (227 мг/д) [64].

С другой стороны, дефицит магния является одним из самых частых гипомикроэлементозов у пациентов с СД 1 и 2 типа: гипомagneмия выявляется у 13,5–47,7% больных против 2,5–15% в здоровой популяции [65–69]. Основной причиной гипомagneмии при СД является повышенная потеря магния с мочой на фоне полиурии и нарушение его реабсорбции. Негативное влияние могут также оказывать кетоацидоз, беременность, несбалансированное или низкокалорийное питание (в том числе диета при СД), сердечно-сосудистые заболевания (особенно на фоне лечения диуретиками), алкоголизм [70] и даже прием метформина [71].

Дополнительный прием магния способствует улучшению состояния у пациентов с нарушениями углеводного обмена. После ~12 недель приема биодобавок магния концентрация глюкозы в плазме натощак уменьшается на 0,32 ммоль/л (95% ДИ –0,59, –0,05), инсулина натощак – на 0,17 мМЕ/л (95% ДИ –0,30, –0,04), пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) – на 0,30 ммоль/л (95% ДИ –0,58, –0,02), индекс НОМА-IR – на 0,41 (95% ДИ –0,71, –0,11), а также наблюдается снижение ТГ, САД и ДАД [64].

Влияние дополнительного приема магния на массу тела было показано в метаанализе 22 РКИ, где прием магния способствовал снижению ИМТ в среднем на 0,21 кг/м² (95% ДИ –0,41, –0,001; $p=0,048$), при этом эффект наблюдался в первую очередь у людей с инсулинорезистентностью, ожирением и дефицитом магния [72]. У людей с ожирением дополнительный прием магния влияет на распределение жировой ткани: наблюдается уменьшение размера талии в среднем на 2,09 см (95% ДИ –4,12, –0,07; $p=0,040$) [73].

Необходимо отметить, что коррекция дефицита магния у больных СД является не только мерой по нормализации уровня гликемии, но и профилактикой развития осложнений, обусловленных диабетом или ассоциированных с ним. Сравнение больных СД с низким и нормальным содержанием магния в сыворотке крови показало, что недостаточный уровень магния служил независимым предиктором развития протеинурии, ретинопатии, периферических язв на фоне полинейропатии и других неврологических нарушений [74–77]. Дополнительный прием магния оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие [78]. Как показал метаанализ 11 исследований,

при концентрации С-реактивного белка (СРБ) выше 3 мг/л добавки магния снижают СРБ в среднем на –1,12 мг/л (95% ДИ –2,05, –0,18; $p=0,019$) [79]. Добавки магния способствуют небольшому снижению величины артериального давления [80] и улучшают функцию эндотелия [81, 82].

Хром

Трехвалентный хром принимает участие в метаболизме углеводов и липидов, и его дефицит приводит к формированию инсулинорезистентности [83]. Молекулярные механизмы действия хрома до сих пор до конца не изучены. Предполагают, что хром может выступать в качестве кофактора, усиливая взаимодействие между инсулином и его периферическими рецепторами [84].

Необходимо отметить, что дефицит хрома регистрировался только у тяжелобольных людей, получавших полное парентеральное питание. Клиническая картина дефицита хрома у здоровых людей, придерживающихся обычного питания, не описана [84]. Вместе с тем низкое содержание хрома в сыворотке выявляется довольно часто, и оно ассоциировано с повышенным риском развития метаболических нарушений. При исследовании крови 2894 участников американского наблюдения National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2015–2016 гг. было показано, что снижение концентрации хрома в крови ниже 0,7 мкг/л чаще встречается у лиц с СД и ССЗ. При сравнении мужчин с нормальным содержанием хрома (0,7–28,0 мкг/л) с теми, у кого показатели были снижены, было обнаружено, что у последних значительно повышен риск развития СД (скорректированное отношение шансов (сОР) = 1,93, 95% ДИ 1,32, 2,83; $p<0,001$) и ССЗ (сОР=1,86, 95% ДИ 1,22, 2,85; $p<0,001$) [85]. Во Франции при обследовании пожилых людей было обнаружено, что они часто потребляют хром в количестве меньше национальной суточной нормы вследствие низкого содержания хрома в продуктах питания даже при хорошо сбалансированном рационе. При этом была выявлена отрицательная корреляция между потреблением хрома и инсулином ($r = -0,56$; $p<0,04$), индексом массы тела ($r = -0,28$; $p<0,06$) и лептином ($r = -0,46$; $p<0,04$) [86].

Для выявления дефицита хрома рекомендуется использовать глюкозотолерантный тест до и после дополнительного приема хрома. Снижение исходно повышенных значений будет указывать на имеющуюся недостаточность [87].

В настоящее время рутинное применение хрома для коррекции гипергликемии у пациентов с СД 2 типа не рекомендуется Американской диабетической ассоциацией [84]. Вместе с тем метаанализы Xia J. (2023) [88], Zhao F. (2022) [89], Asbaghi O. (2020) [90] продемонстрировали улучшение показателей гликемического контроля у пациентов с СД2 после приема биодобавок хрома.

Также многочисленные клинические исследования и систематические обзоры указывают на то, что хром оказывает положительное влияние на процессы, лежащие в основе развития осложнений СД, такие как нарушения липидного обмена, артериальная гипертензия, хроническое воспаление и оксидативный стресс. В метаанализе 24 РКИ было продемонстрировано снижение концентрации ТГ, ОХ и повышение содержания ХС ЛПВП на фоне приема хрома. Наиболее выраженное положительное влияние на липидный обмен хром оказывал при приеме в дозе более 200 мкг в день [90].

Согласно результатам метаанализа 11 РКИ, биодобавки хрома способствуют небольшому, но статистически достоверному снижению САД и ДАД [91]. На фоне приема биодобавок хрома отмечается снижение маркеров воспаления: высокочувствительного СРБ (СРБ-вч), ФНО- α и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [92]. Антиоксидантное действие хрома было продемонстрировано в метаанализе 10 РКИ, объединившем 595 участников. Дополнительный прием хрома способствовал повышению концентрации глутатиона, а в форме пиколината хрома он также повышал общую антиоксидантную емкость [93].

В комплексе с магнием хром действует эффективнее, чем каждый из элементов по отдельности. В исследовании Zhao Y. (2024) 120 человек с нарушением углеводного обмена были случайным образом разделены на 4 группы, получавших хром, магний, комплекс этих элементов или плацебо. Через 3 месяца у пациентов в группе, получавшей комплекс, концентрации глюкозы в плазме натощак, ПГТТ через 2 часа, инсулин натощак и индекс НОМА-IR снизились и были значительно ниже, а ХС ЛПВП – выше по сравнению с тремя другими группами ($p < 0,05$). Сочетанный прием микроэлементов также способствовал более выраженному снижению перекисного окисления липидов и воспаления [94].

Цинк

Цинк непосредственно участвует в синтезе и выделении инсулина, предупреждает разрушение гексамеров инсулина – формы, в которой он хранится в β -клетках [95], улучшает связывание инсулина с рецепторами печени [96]. Экспериментальные исследования подтвердили, что цинк уменьшает гипергликемию, проявляя свойства инсулиномиметика, а также оказывает антиоксидантное действие и, восстанавливая чувствительность к инсулину, уменьшает гиперлептинемия, ожирение и гипертензию [96].

Гипогликемическое действие цинка было продемонстрировано в метаанализе 32 плацебо-контролируемых исследований, в которых приняли участие 1700 человек из 14 стран. По сравнению с соответствующими контрольными группами у участников, принимавших добавки цинка, наблюдалось статистически значимое снижение концентрации глюкозы натощак (WMD: $-14,15$ мг/дл; 95 % ДИ $-17,36, -10,93$) и через 2 часа после еды (WMD: $-36,85$ мг/дл; 95 % ДИ $-62,05, -11,65$), инсулина натощак (WMD: $-1,82$ мЕд/л; 95 % ДИ $-3,10, -0,54$), НОМА-IR (WMD: $-0,73$; 95 % ДИ $-1,22, -0,24$), HbA1c (WMD: $-0,55$ %; 95 % ДИ $-0,84, -0,27$) и СРБ-вч (WMD: $-1,31$ мг/л; 95 % ДИ $-2,05, -0,56$) [97].

Известно, что дефицит цинка у больных СД2 является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда и смерти от ИБС: вероятность развития фатальных и нефатальных форм инфаркта миокарда повышается на 37 %, а риск смерти от ИБС – на 70 % [98]. У больных СД1 дефицит цинка ассоциирован со снижением минеральной плотности кости [99–100].

В клинических исследованиях дополнительный прием цинка также способствовал улучшению липидного обмена, повышению антиоксидантной защиты и оказывал противовоспалительное действие. Метаанализ 23 исследований, проведенный Nazari M. в 2024 г., показал значительное снижение концентрации ТГ, ОХ и СРБ, а также повышение уровня ХС ЛПВП на фоне приема биодобавок цинка [101]. В метаанализе

Ghaedi K. (2024) было показано, что дополнительный прием цинка способствует снижению САД, СРБ и массы тела [102]. Влияние цинка на оксидативный стресс и инсулинорезистентность обуславливает его эффективность в отношении профилактики диабетической кардиомиопатии [103].

При изучении зависимости эффекта от дозы и продолжительности приема было показано, что в низких дозах (< 25 мг/д) биодобавки цинка значительно улучшают показатели глюкозы натощак, инсулинорезистентности, ТГ, ОХ и ХС ЛПВП. В более высоких дозах (≥ 25 мг/д) улучшаются показатели HbA1c и инсулинорезистентности. В целом биодобавки цинка в низких дозах и при длительном применении (≥ 12 недель) улучшили больше факторов риска СД2 и ССЗ, чем прием в высоких дозах и кратковременными курсами (< 12 недель) [104].

Добавки цинка хорошо зарекомендовали себя у пациентов с предиабетом, что потенциально делает цинк микронутриентом для профилактики СД2. В метаанализе данных 3 исследований дополнительный прием цинка в дозе 20–30 мг/сут способствовал снижению у пациентов с предиабетом уровня глюкозы в крови как при приеме монопрепаратов цинка ($-10,86$ мг/дл; 95 % ДИ $-14,74, -6,98$; $p < 0,001$), так и в комбинации с другими микронутриентами ($-11,77$ мг/дл; $p < 0,001$) [105].

Марганец

Дискутируется целесообразность применения у больных СД 1 и 2 типа солей марганца. Это обусловлено его участием в регуляции работы двух ключевых ферментов глюконеогенеза – пируваткарбоксилазы и фосфоенолпируваткарбоксикиназы, а также антиоксидантным действием в составе СОД [106]. В экспериментальных исследованиях индуцированный дефицит марганца приводил к нарушению толерантности к глюкозе. Существуют данные, свидетельствующие, что для больных СД характерно повышенное выведение марганца с мочой [107]. Исследование, проведенное в 14 провинциях Китая у 2575 пациентов с гипертензией, показало, что существует U-образная зависимость между концентрацией марганца в сыворотке крови и риском развития СД [108]. При обследовании 84 285 женщин в постменопаузе в исследовании Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS) высокое потребление марганца с пищей было напрямую связано со снижением риска развития СД2 независимо от других факторов риска. По сравнению с самым низким квинтилем пищевого марганца у участниц в самом высоком квинтиле риск СД2 был на 30 % ниже (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,65, 0,76). Предполагают, что это может быть опосредовано более низким уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, СРБ-вч), наблюдающимся у женщин с высоким потреблением марганца [109]. В экспериментальных исследованиях дополнительный прием марганца снижал риск развития эндотелиальной дисфункции у животных с диабетом [110].

Витаминно-минеральные комплексы

Учитывая сложные взаимосвязи и большое количество процессов, лежащих в основе развития нарушений углеводного обмена и их осложнений, прием витаминно-минеральных комплексов (ВМК) имеет ряд преимуществ перед приемом монокомпонентных препаратов. Витамины и минералы дополняют

действие друг друга в отношении регуляции метаболических процессов, величины артериального давления, антиоксидантной защиты и воспаления. В ряде случаев у пациентов с СД комплексы действуют эффективнее, чем монопрепараты. Так, ВМК с цинком сильнее снижал величину глюкозы натощак и HbA1c, чем ВМК без цинка или плацебо [111]. У пациентов, получавших метформин, прием поливитаминных комплексов был ассоциирован с на 50% более высоким значением среднего геометрического концентрации В12 и более низкой частотой выявления сниженной и пограничной концентрации витамина В12 в сыворотке крови (сОР=0,14; 95% ДИ 0,04, 0,54) по сравнению с пациентами, не принимавшими поливитамины [112]. В двойном слепом плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании прием ВМК участниками с СД2 в течение 1 года был ассоциирован со снижением заболеваемости инфекционными патологиями (17% против и 93% в группе плацебо, $p<0,001$) и обусловленных ими дней нетрудоспособности [113]. Благодаря развитию современных технологий есть возможность объединить в составе одной таблетки вещества, которые могут оказывать негативное влияние на обмен друг друга так, чтобы они не смешивались на этапе хранения и усвоения. Объединение активных веществ в составе одной таблетки или капсулы снижает нагрузку на организм вспомогательных веществ, поступающих с добавками, что уменьшает риск развития аллергии и неблагоприятных побочных реакций со стороны ЖКТ.

Целенаправленная коррекция выявленного дефицита микронутриентов, а также обогащение рациона питания отдельными нутрицевтиками способны гармонизировать нарушенный обмен веществ и замедлить развитие осложнений диабета. Особо пристальное внимание должно быть уделено тем больным СД, которые получают сопутствующую мочегонную терапию, ускоряющую выведение микронутриентов из организма [114–116]. Необходимо учитывать, что при СД может нарушаться состав микробиоты, принимающей участие в регуляции как углеводного обмена, так и обмена витаминов. Изменение микробиоты кишечника тесно связано с развитием осложнений СД, таких как диабетическая нефропатия, когнитивные нарушения, вызванные диабетом, диабетическая ретинопатия и диабетическая периферическая нейропатия [117]. Изменение состава микробиоты, направленное на улучшение метаболических процессов, является одной из важных задач диетотерапии при СД.

Инулин

Пищевые волокна играют важную роль в регуляции обмена жиров и углеводов. Модификация рациона питания при СД и ожирении предусматривает содержание 15 г пищевых волокон в 1000 ккал рациона [4]. Доказано, что рационы с высоким содержанием волокон обладают как профилактическим [118], так и лечебным действием в отношении СД [119]. Продукты с высоким содержанием нерастворимых волокон, такие как цельнозерновые крупы и блюда из них, снижают риск развития СД [120]. Однако при уже развившемся заболевании наиболее выраженное влияние оказывают изолированные растворимые волокна [4].

Ферментируемые волокна, такие как инулин и инулиноподобные фруктаны (ИПФ), выступают в роли пребиотиков, способствуя увеличению содержания бактерий

рода *Bifidobacterium* в микробиоме кишечника [121, 122]. Изменяя состав микробиоты и количество синтезируемых микроорганизмами короткоцепочечных жирных кислот, они оказывают системное действие на разные виды обмена веществ, в том числе на инсулинорезистентность [123, 124]. Метаанализ 9 исследований с 661 пациентом с СД показал, что дополнительный прием инулина может значительно снизить концентрацию глюкозы в плазме натощак (SMD = -0,55, 95% ДИ -0,73, -0,36; $p=0$), HOMA-IR (SMD = -0,81, 95% ДИ -1,59, -0,03; $p=0,042$) и HbA1c (SMD = -0,69, 95% ДИ -0,92, -0,46; $p=0$). Наиболее выраженные результаты наблюдались при приеме инулина ≥ 8 недель [125].

В метаанализе Reimer R. A. (2024) ИПФ цикория снижали ИМТ в среднем на 0,39 кг/м² (95% ДИ -0,57, -0,20), жировой массы – на 0,37 кг (95% ДИ -0,61, -0,13), окружность талии – на 1,03 см (95% ДИ -1,69, -0,37), а при длительности вмешательства >8 недель – процентное содержание жира в организме на 0,78% (95% ДИ -1,17, -0,39) [126]. Наряду с улучшением углеводного обмена ИПФ способствуют снижению концентрации ОХ (WMD: -0,46 ммоль/л; 95% ДИ -0,75, -0,17; $p=0,002$) и ТГ (WMD: -0,21 ммоль/л; 95% ДИ -0,37, -0,05; $p=0,01$), а также незначительно снижают концентрацию ХС ЛПНП ($p=0,084$) [127].

Инулин и ИПФ целесообразно комбинировать с минеральными веществами. Образующиеся из ферментируемых волокон короткоцепочечные жирные кислоты снижают pH в просвете кишечника и могут повышать биодоступность отдельных минералов, в первую очередь кальция [128], магния [129, 130] и железа [131].

Растения для коррекции метаболических расстройств, возникающих при диабете, известны уже многие сотни лет. Знания о них содержатся в старинных медицинских трактатах Древнего Китая, Средней Азии, Индии и Западной Европы. Некоторые из них нашли применение и в современной фармакологии. Так, метформин является «прямым потомком» гуанидина козлятника аптечного (*Galega officinalis*), распространенного в Закарпатье, Молдове и Украине и широко используемого в народной медицине для лечения СД [132]. В настоящее время известно более 400 растений, используемых в традиционной фитотерапии для лечения диабета и его осложнений [133]. Однако лишь небольшая часть из них прошла научную и медицинскую оценку эффективности. В качестве примера растения, действие и эффективность которого хорошо изучены, можно рассмотреть джимнему лесную.

Джимнема

Джимнема лесная (*Gymnema sylvestre*) – многолетняя древесная лиана семейства Ластовневые (*Asclepiadaceae*), произрастающая в тропических и субтропических регионах Азии, Африки и Австралии [134]. Экстракт джимнемы, получаемый из листьев и реже из корней растения, содержит более 50 фитонутриентов, наиболее активными из которых являются джимнемовые кислоты, являющиеся тритерпеновыми сапонинами [134, 135]. Другие компоненты включают флавоны, антрахиноны, алкалоиды, фитин, смолы и танины.

Джимнемовые кислоты связываются с вкусовыми рецепторами к сладкому и ингибируют их, подавляя способность ощущать сладкий вкус, параллельно снижают активность α -глюкозидазы, замедляя усвоение углеводов [135, 136].

Экстракт джимнемы усиливает секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы за счет повышения уровня Ca^{2+} внутри клетки через потенциал-управляемые кальциевые каналы. Джимнемовые кислоты влияют на метаболизм β -клеток, активируя транскрипцию гена инсулина и усиливая пути утилизации глюкозы, а также защищают β -клетки от апоптоза, вызванного действием повреждающих факторов, и активируют антиоксидантные пути [134, 135, 137]. В периферических тканях джимнема стимулирует инсулинозависимые ферменты на образование гликогена и снижает активность глюконеогенеза, улучшая чувствительность к инсулину и утилизацию глюкозы [134, 138]. Экстракт джимнемы оказывает комплексное влияние на обмен углеводов и жиров, способствуя регуляции массы тела.

Данные исследований по приему экстракта джимнемы пациентами с нарушениями углеводного обмена были проанализированы в трех метаанализах. В обзор Devangan S. (2021) были включены 10 исследований с 419 пациентами с СД 2 типа. Дополнительный прием препаратов джимнемы способствовал снижению уровня глюкозы натощак (стандартизированная разница средних (СРС) 1,57 мг/дл, 95 % ДИ 2,22, -0,93; $p < 0,0001$, $I^2 = 90\%$) и после приема пищи (СРС 1,04 мг/дл, 95 % ДИ 1,53, -0,54; $p < 0,0001$, $I^2 = 80\%$), а также уменьшению концентрации HbA1c (СРС 3,91, 95 % ДИ 7,35, -0,16; $p < 0,0001$, $I^2 = 99\%$) по сравнению с исходным уровнем. Наряду с этим было отмечено снижение концентрации ТГ (СРС 1,81 мг/дл, 95 % ДИ 2,95, 0,66; $p < 0,0001$, $I^2 = 96\%$) и общего холестерина (СРС 4,10 мг/дл, 95 % ДИ 7,21, 0,99; $p < 0,0001$, $I^2 = 98\%$). Полученные результаты указывают на то, что дополнительный прием джимнемы улучшает контроль за уровнем гликемии и липидный спектр у пациентов с СД2 [139].

В метаанализе от 2023 года, объединившем результаты 6 исследований со 113 пациентами с СД2, метаболическим синдромом или нарушенной толерантностью к глюкозе, также были выявлены положительные эффекты джимнемы на углеводный обмен. Дополнительный прием джимнемы значительно снижал уровень ТГ ($p < 0,001$), ОХ ($p < 0,001$), ХС ЛПНП ($p < 0,001$), глюкозы натощак ($p < 0,001$) и величину ДАД ($p = 0,003$) [140].

Для усиления действия экстракт джимнемы комбинируют с микронутриентами, такими как хром, цинк и витамины, оказывающими влияние на обмен веществ и снижающими риск развития осложнений диабета. У пациентов с предиабетом (гликемия натощак 98–125 мг/дл) прием комплекса экстрактов джимнемы и кукурузы с цинком и хромом в течение 3 месяцев приводил к снижению концентрации глюкозы в крови натощак и HbA1c [141]. В сочетании с цинком, инозитолом и α -лактальбумином джимнема улучшала липидный спектр у пациентов с СД через 3 месяца приема [142]. Комплекс экстракта джимнемы, ниацин-связанного хрома и гидроксимионной кислоты приводил к снижению массы тела и ИМТ, уменьшению потребления пищи, уровня ОХ, ХС ЛПНП, ТГ и сывороточного лептина, а также к повышению ХС ЛПВП и экскреции жировых метаболитов с мочой. При сравнении с монопрепаратами гидроксимионной кислоты комбинация действовала эффективнее в отношении всех параметров [143]. В исследовании Turner S. (2022) изучалось влияние джимнемы в сочетании с комплексом

витаминов, минералов и пребиотических волокон на тягу в сладкому. Было показано, что при употреблении в течение 14 дней леденцы джимнемы снижают потребление шоколада и удовольствие от его употребления. Наиболее выраженный эффект наблюдался у «сладкоежек» [144].

Традиционно экстракт джимнемы используется в дозе 400 мг 3 раза в день. Побочные эффекты при использовании этих доз встречаются редко, однако в отдельных случаях могут наблюдаться тошнота, дискомфорт в животе, диарея, головная боль или сыпь. Высокие дозы могут привести к побочным эффектам, включая гипогликемию, слабость, дрожь, повышенное потоотделение и мышечную дистрофию [145]. Требуются дополнительные исследования для изучения безопасности при долгосрочном применении у людей [135].

Заключение

СД2 стал глобальной медицинской и социальной проблемой, ухудшающей качество жизни и снижающей ее продолжительность. В основе профилактики и лечения СД лежат диетотерапия и снижение массы тела, позволяющие улучшить чувствительность к инсулину, обеспечить контроль за уровнем гликемии и снизить риск развития осложнений. Дефицит микронутриентов (витаминов С, группы В, магния, цинка, хрома), часто встречающийся у пациентов с СД, может усугубиться на фоне низкокалорийной диеты и оказать негативное влияние на обмен веществ. Коррекция этих дефицитов помогает нормализовать углеводный и липидный обмен, снизить воспаление и улучшить антиоксидантную защиту. Особое внимание следует уделять пациентам, получающим терапию метформином и мочегонными препаратами, которые увеличивают риск развития микронутриентной недостаточности. Оптимальная стратегия коррекции образа жизни при СД включает сбалансированную диету, физическую активность и индивидуальную нутритивную поддержку. Пищевые волокна (инулин и т.п.) корректируют микробиоту кишечника, повышают биодоступность микронутриентов и улучшают гликемический контроль. Экстракты растений, таких как джимнема лесная, могут дополнительно снижать уровень глюкозы и липидов в крови, а их комбинированный прием с витаминно-минеральными комплексами может быть более эффективным, чем отдельных монопрепаратов, вследствие синергизма ингредиентов.

Список литературы / References

- Shu J, Jin W. Prioritizing non-communicable diseases in the post-pandemic era based on a comprehensive analysis of the GBD 2019 from 1990 to 2019. *Sci Rep*. 2023 Aug 16; 13 (1): 13325. DOI: 10.1038/s41598-023-40595-7
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *Lancet*. 2024 Nov 23; 404 (10467): 2077–2093. DOI: 10.1016/S0140-6736 (24) 02317-1. Epub 2024 Nov 13. Erratum in: *Lancet*. 2025 Apr 5; 405 (10485): 1146. DOI: 10.1016/S0140-6736 (25) 00620-8
- Дедаев И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016; 19 (2): 104–112. DOI: 10.14341/DM2004116-17.
- Dedav I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa u vroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION) [Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study)]. *Sakharnyy diabet*. 2016; 19 (2): 104–112. DOI: 10.14341/DM2004116-17. [In Rus.]
- Dyson PA, Twenefour D, Breen C, Duncan A, Elvin E, Goff L, Hill A, Kalsi P, Marsland N, McArdle P, Mellor D, Oliver L, Watson K. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med*. 2018 May; 35 (5): 541–547. DOI: 10.1111/dme.13603. PMID: 29443421. The full document is available at: www.diabetes.org.uk/nutrition-guidelines.
- Raynor HA, Champagne CM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *J Acad Nutr Diet*. 2016 Jan; 116 (1): 129–147. DOI: 10.1016/j.jand.2015.10.031
- Dammis-Machado A, Weser G, Bischoff SC. Micronutrient deficiency in obese subjects undergoing low calorie diet. *Nutr J*. 2012 Jun 1; 11: 34. DOI: 10.1186/1475-2891-11-34
- Engel MG, Kern HJ, Brenna JT, Mittermeier SH. Micronutrient Gaps in Three Commercial Weight-Loss Diet Plans. *Nutrients*. 2018 Jan 20; 10 (1): 108. DOI: 10.3390/nu10010108
- England E, Cheng C. Nutrition: Micronutrients. *FP Essent*. 2024 Apr; 539: 13–17. PMID: 38648170.

9. Blumberg JB, Cena H, Barr SI, Biesalski HK, Dagach RU, Delaney B, Frei B, Moreno González MI, Hwalla N, Lategan-Potgieter R, McNulty H, van der Pols JC, Winichagoon P, Li D. The Use of Multivitamin/Multimineral Supplements: A Modified Delphi Consensus Panel Report. *Clin Ther*. 2018 Apr;40(4):640–657. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.02.014.
10. Valdés-Ramos R, Guadarrama-López AL, Martínez-Carrillo BE, Benítez-Arciniega AD. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015; 15 (1): 54–63. DOI: 10.2174/1871530314666141111103217
11. Pellegrini M, Rahimi F, Boschetti S, Devecchi A, De Francesco A, Mancino MV, Toppino M, Morino M, Fanni G, Ponzio V, Marzola E, Abbate Daga G, Broglio F, Ghigo E, Bo S. Pre-operative micronutrient deficiencies in patients with severe obesity candidates for bariatric surgery. *J Endocrinol Invest*. 2021 Jul; 44 (7): 1413–1423. DOI: 10.1007/s40618-020-01439-7
12. Balbi ME, Tonin FS, Mendes AM, Barba HH, Wiens A, Fernandez-Limos F, Pontarolo R. Antioxidant effects of vitamins in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr*. 2018 Mar 14; 18. DOI: 10.1186/s13098-018-0318-5
13. Kim Y, Oh YK, Lee J, Kim E. Could nutrient supplements provide additional glycemic control in diabetes management? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of as an add-on nutritional supplementation therapy. *Arch Pharm Res*. 2022 Mar; 45 (3): 185–204. DOI: 10.1007/s12272-022-01374-6
14. Mohammad A, Falahi E, Barakatun-Nisak MY, Hanipah ZN, Redwan SM, Yusof LM, Gheitasvand M, Rezaei F. Systematic review and meta-analysis of vitamin E (alpha-tocopherol) supplementation and blood lipid parameters in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Jul-Aug; 15 (4): 102158. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.05.031
15. Mason SA, Parker L, van der Pligt P, Wadley GD. Vitamin C supplementation for diabetes management: A comprehensive narrative review. *Free Radic Biol Med*. 2023 Jan; 194: 255–283. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.12.003
16. Bansal A, Hadimani CP. Low Plasma Ascorbate Levels in Type 2 Diabetic Patients With Adequate Dietary Vitamin C. *J Lab Physicians*. 2021 Jun; 13 (2): 139–143. DOI: 10.1055/s-0041-1730751
17. Sinclair AJ, Taylor PB, Lunec J, Girling AJ, Barnett AH. Low plasma ascorbate levels in patients with type 2 diabetes mellitus consuming adequate dietary vitamin C. *Diabet Med*. 1994 Nov; 11 (9): 893–8. DOI: 10.1111/j.1464-5491.1994.tb00375.x
18. Wilson R, Willis J, Geary R, Skidmore P, Fleming E, Frampton C, Carr A. Inadequate Vitamin C Status in Prediabetics and Type 2 Diabetes Mellitus: Associations with Glycaemic Control, Obesity, and Smoking. *Nutrients*. 2017 Sep 9; 9 (9): 997. DOI: 10.3390/nu9090997
19. Mason SA, Keske MA, Wadley GD. Effects of Vitamin C Supplementation on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in People With Type 2 Diabetes: A GRADE-Assessed Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*. 2021 Feb; 44 (2): 618–630. DOI: 10.2337/ctd-1893
20. Nosratabadi S, Ashtary-Larky D, Hosseini F, Namkhah Z, Mohammadi S, Salamat S, Nadery M, Yarmand S, Zamani M, Wong A, Asbaghi O. The effects of vitamin C supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2023 Aug; 17 (8): 102824. DOI: 10.1016/j.dsx.2023.102824
21. Montero D, Walther G, Stehouwer CD, Houben AJ, Beckman JA, Vinet A. Effect of antioxidant vitamin supplementation on endothelial function in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2014 Feb; 15 (2): 107–16. DOI: 10.1111/obr.12114
22. Serra M, Mollace R, Ritorio G, Ussio S, Altomare C, Tavernese A, Preiano M, Palma E, Muscoli C, Mollace V, Macri R. A Systematic Review of Thiamine Supplementation in Improving Diabetes and Its Related Cardiovascular Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2025 Apr 22; 26 (9): 3932. DOI: 10.3390/ijms26093932
23. Chai Y, Chen C, Yin X, Wang X, Yu W, Pan H, Qin R, Yang X, Wang Q. Effects of water-soluble vitamins on glycaemic control and insulin resistance in adult type 2 diabetes: an umbrella review of meta-analyses. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2025 Feb; 34 (1): 118–130. DOI: 10.6133/apjcn.202502_34(1).0012
24. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al Ali H, Rabbani N, Antonyunil A, Larkin J, Ahmed A, Royman G, Bodmer CW. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia*. 2007 Oct; 50 (10): 2164–70. DOI: 10.1007/s00125-007-0771-4
25. Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Kupich C, Ahmed N, Thornalley PJ. High-dose thiamine therapy counters dyslipidaemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetologia*. 2004 Dec; 47 (12): 2235–46. DOI: 10.1007/s00125-004-1582-5
26. Thornalley PJ. The potential role of thiamine (vitamin B1) in diabetic complications. *Curr Diabetes Rev*. 2005 Aug; 1 (3): 287–98. DOI: 10.3109/15339905774574383
27. Muley A, Fernandez R, Green H, Muley P. Effect of thiamine supplementation on glycaemic outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022; 12: e059834. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-059834
28. La Selva M, Beltramo E, Pagnozzi F, Bena E, Molinatti PA, Molinatti GM, Porta M. Thiamine corrects delayed replication and decreases production of lactate and advanced glycation end-products in bovine retinal and human umbilical vein endothelial cells cultured under high glucose conditions. *Diabetologia*. 1996 Nov; 39 (11): 1263–8. DOI: 10.1007/s001250050568
29. Ritorio G, Ussio S, Mollace R, Serra M, Tavernese A, Palma E, Muscoli C, Mollace V, Macri R. The Pivotal Role of Thiamine Supplementation in Counteracting Cardiometabolic Dysfunctions Associated with Thiamine Deficiency. *Int J Mol Sci*. 2025 Mar 27; 26 (7): 3090. DOI: 10.3390/ijms26073090
30. Arora S, Lidar A, Abularrage CJ, Weisswasser JM, Nylen E, Kellicut D, Sidawy AN. Thiamine (vitamin B1) improves endothelium-dependent vasodilation in the presence of hyperglycemia. *Ann Vasc Surg*. 2006; 20: 653–658. DOI: 10.1007/s10016-006-9055-6
31. Reimers JJ, Andersen HU, Pociot F. Nikotinamid og forebyggelse af insulinlærende diabetes mellitus. Rationale, virkingsmekanisme, toksikologi og kliniske erfaringer. *ENDIT Gruppe [Nicotinamide and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. Rationale, effects, toxicology and clinical experiences. ENDIT Group]. Ugeskr Læger*. 1994 Jan 24; 156 (4): 461–5. Danish. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8140661/>
32. Yamamoto H, Okamoto H. Protection by picalinamide, a novel inhibitor of poly (ADP-ribose) synthetase, against both streptozotocin-induced depression of proinsulin synthesis and reduction of NAD content in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun*. 1980 Jul 16; 95 (1): 474–81. DOI: 10.1016/0006-291x(80)90762-7
33. Uchigata Y, Yamamoto H, Nagai H, Okamoto H. Effect of poly(ADP-ribose) synthetase inhibitor administration to rats before and after injection of alloxan and streptozotocin on islet proinsulin synthesis. *Diabetes*. 1983 Apr; 32 (4): 316–8. DOI: 10.2337/diab.32.4.316
34. Szabo C. PARP as a Drug Target for the Therapy of Diabetic Cardiovascular Dysfunction. *Drug News Perspect*. 2002 May; 15 (4): 197–205. DOI: 10.1358/dnp.2002.15.4.840052
35. Xiang D, Zhang Q, Wang YT. Effectiveness of niacin supplementation for patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 17; 99 (29): e21235. DOI: 10.1097/MD.00000000000021235
36. Davis RE, Calder JS, Cumow DH. Serum pyridoxal and folate concentrations in diabetics. *Pathology*. 1976 Apr; 8 (2): 151–6. DOI: 10.3109/00313027609094441
37. Wilson RG, Davis RE. Serum pyridoxal concentrations in children with diabetes mellitus. *Pathology*. 1977 Apr; 9 (2): 95–8. DOI: 10.3109/0031302197709085244
38. Kelly PJ, Shih VE, Kistler JP, Barron M, Lee H, Mandell R, Furie KL. Low vitamin B6 but not homocysteine (e) ine is associated with increased risk of stroke and transient ischemic attack in the era of folic acid grain fortification. *Stroke*. 2003 Jun; 34 (6): e51–4. DOI: 10.1161/01.STR.00000771109.23410.AB
39. Wilmsk AB, Welch AA, Quick CR, Burns PJ, Hubbard CS, Bradbury AW, Day NE. Dietary folate and vitamin B6 are independent predictors of peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2004 Mar; 39 (3): 513–6. DOI: 10.1016/j.jvs.2003.09.046
40. van Etten RW, de Koning EJ, Verhaar MC, Gaillard CA, Rabelink TJ. Impaired NO-dependent vasodilation in patients with Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus is restored by acute administration of folate. *Diabetologia*. 2002 Jul; 45 (7): 1004–10. DOI: 10.1007/s00125-002-0862-1
41. MacKenzie KE, Wiltshire EJ, Gent R, Hirte C, Piotta L, Couper JJ. Folate and vitamin B6 rapidly normalize endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2006 Jul; 118 (1): 242–53. DOI: 10.1542/peds.2005-2143
42. Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, van Dam T, Koomans HA, Rabelink TJ. S-methyltetrahydrofolate, the active form of folic acid, restores endothelial function in familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998 Jan 27; 97 (3): 237–41. DOI: 10.1161/01.cir.97.3.237
43. Stroes ES, van Faassen EE, Yo M, Marasek P, Boer P, Govers R, Rabelink TJ. Folic acid reverts dysfunction of endothelial nitric oxide synthase. *Circ Res*. 2000 Jun 9; 86 (11): 1129–34. DOI: 10.1161/01.res.86.11.1129
44. Zhao JV, Schooling CM, Zhao JX. The effects of folate supplementation on glucose metabolism and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Epidemiol*. 2018 Apr; 28 (4): 249–257.e1. DOI: 10.1016/j.annepidem.2018.02.001
45. Asbaghi O, Ashtary-Larky D, Bagheri R, Moosavian SP, Olyaei HP, Nazarian B, Rezaei Kelishadi M, Wong A, Candow DG, Duthell F, Suzuki K, Alavi Naeni A. Folic Acid Supplementation Improves Glycemic Control for Diabetes Prevention and Management: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2021 Jul 9; 13 (7): 2355. DOI: 10.3390/nu13072355
46. Sudhacha P, Saakaew S, Sridetch S, Incampa S, Jaiyen S, Khaihong W. Effect of folic acid supplementation on plasma total homocysteine levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Oct; 98 (1): 151–8. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.05.027
47. Jiang Z, Qu H, Chen K, Gao Z. Beneficial effects of folic acid on inflammatory markers in the patients with metabolic syndrome: Meta-analysis and meta-regression of data from 511 participants in 10 randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2024; 64 (16): 5450–5461. DOI: 10.1080/10408398.2022.2154743
48. Asbaghi O, Ashtary-Larky D, Bagheri R, Nazarian B, Pourmirzaei Olyaei H, Rezaei Kelishadi M, Nordvall M, Wong A, Duthell F, Naeni AA. Beneficial effects of folic acid supplementation on lipid markers in adults: A GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of data from 21,787 participants in 34 randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022; 62 (30): 8435–8453. DOI: 10.1080/10408398.2021.1928598
49. Asbaghi O, Ghanavati M, Ashtary-Larky D, Bagheri R, Rezaei Kelishadi M, Nazarian B, Nordvall M, Wong A, Duthell F, Suzuki K, Alavi Naeni A. Effects of Folic Acid Supplementation on Oxidative Stress Markers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Antioxidants (Basel)*. 2021 May 28; 10 (6): 871. DOI: 10.3390/antiox10060871
50. Gargari BP, Aghamohammadi V, Aliasgharzadeh A. Effect of folic acid supplementation on biochemical indices in overweight and obese men with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Oct; 94 (1): 33–8. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.07.003
51. Kakralapudi V, Kondabolu SK, Tehezen Z, Khemani V, JSK, Nousherwani MD, Saleem F, Abdelhameed AN. Effect of Metformin on Vitamin B12 Deficiency in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Factors Associated With It: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2022 Dec 7; 14 (12): e32277. DOI: 10.7759/cureus.32277
52. Arada VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, Bray GA, Schade DS, Tempresa MG, White NH, Crandall JP. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr; 101 (4): 1754–61. DOI: 10.1210/enc.2015-3754
53. Yang X, Hu R, Zhu Y, Wang Z, Hou Y, Su K, He X, Song G. Meta-analysis of Serum Vitamin B12 Levels and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Arch Med Res*. 2023 Jan; 54 (1): 64–73. DOI: 10.1016/j.arcmed.2022.12.006
54. Karedath J, Batool S, Arshad A, Khalique S, Raja S, Lal B, Anirudh Chunchu V, Hirani S. The Impact of Vitamin B12 Supplementation in Patients with Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2022 Nov 22; 14 (11): e31783. DOI: 10.7759/cureus.31783
55. Elbarbary NS, Ismail EAR, Zaki MA, Darwish YW, Ibrahim MZ, El-Hamamsy M. Vitamin B complex supplementation as a homocysteine-lowering therapy for early stage diabetic nephropathy in pediatric patients with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2020 Jan; 39 (1): 49–56. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.01.006
56. Farah S, Yammine K. A systematic review on the efficacy of vitamin B supplementation on diabetic peripheral neuropathy. *Nutr Rev*. 2022 Apr 8; 80 (5): 1340–1355. DOI: 10.1093/nutrit/nuab116
57. Spence JD, Yi Q, Hankey GJ. B vitamins in stroke prevention: time to reconsider. *Lancet Neurol*. 2017 Sep; 16 (9): 750–760. DOI: 10.1016/S1474-4422 (17) 30180-1
58. Akimbekov NS, Coban SO, Atfi A, Razaque MS. The role of magnesium in pancreatic beta-cell function and homeostasis. *Front Nutr*. 2024 Sep 25; 11: 1458700. DOI: 10.3389/fnut.2024.1458700
59. Catalano A, Bellone F, Child D, Laddo S, Corica F. Magnesium disorders: Myth or facts? *Eur J Intern Med*. 2019 Dec; 70: e22–e24. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.10.013
60. Pileri G, Zocchi M, Della Porta M, Ficara V, Manoni M, Zuccotti GV, Pinotti L, Maier JA, Cazzola R. Magnesium in Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2021 Jan 22; 13 (2): 320. DOI: 10.3390/nu13020320
61. Han M, Zhang Y, Fang J, Sun M, Liu Q, Ma Z, Hu D, Gong X, Liu Y, Jin L, Liu Z, Ma Y. Associations between dietary magnesium intake and hypertension, diabetes, and hyperlipidemia. *Hypertens Res*. 2024 Feb; 47 (2): 331–341. DOI: 10.1038/s41440-023-01439-z
62. Han H, Fang X, Wei X, Liu Y, Jin Z, Chen Q, Fan Z, Assef J, Hiyoshi A, He J, Cao Y. Dose-response relationship between dietary magnesium intake, serum magnesium concentration and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J*. 2017 May 5; 16 (1): 26. DOI: 10.1186/s12937-017-0247-4
63. Moore-Schiltz L. ANutritionBert JM, Singer ME, Swain J, Nock NL. Dietary intake of calcium and magnesium and the metabolic syndrome in the National Health and Examination (NHANES) 2001–2010 data. *Br J Nutr*. 2015 Sep 28; 114 (6): 924–35.
64. Zhao B, Deng H, Li B, Chen L, Zou F, Hu L, Wei Y, Zhang W. Association of magnesium consumption with type 2 diabetes and glucose metabolism: A systematic review and pooled study with trial sequential analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar; 36 (3): e3243.
65. Mather HM, Nisbet JA, Burton GH, Poston GJ, Bland JM, Bailey PA, Pilkington TR. Hypomagnesaemia in diabetes. *Clin Chim Acta*. 1979 Jul 16; 95 (2): 235–42. DOI: 10.1016/0009-8981 (79) 90364-4
66. Ma J, Folsom AR, Melnick SL, Eckfeldt JH, Sharrett AR, Nabulsi AA, Hutchinson RG, Metcal PA. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. J Clin Epidemiol*. 1995 Jul; 48 (7): 927–40. DOI: 10.1016/0895-4356(94)00200-a
67. Wülfel MK, Zimmermann MB, Spinaz GA, Hurrell RF. Low plasma magnesium in type 2 diabetes. *Swiss Med Wkly*. 2003 May 17; 133 (19–20): 289–92. DOI: 10.4414/SMW.2003.10170
68. Pham PC, Pham PM, Pham PA, Pham SV, Pham HV, Miller JM, Yanagawa N, Pham PT. Lower serum magnesium levels are associated with more rapid decline of renal function in patients with diabetes mellitus type 2. *Clin Nephrol*. 2005 Jun; 63 (6): 429–36. DOI: 10.5414/cn63429
69. Zahra H, Beriche O, Mizouri R, Boukhayotia F, Khairi M, Gamoudi A, Lahmar L, Ben Amor N, Mahjoub F, Zayef S, Jamoussi H. Plasma Magnesium Deficiency in 101 Outpatients Living with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Pract*. 2021 Oct 27; 11 (4): 791–800. DOI: 10.3390/clinpract11040095
70. Ismail AAA, Ismail Y, Ismail AA. Chronic magnesium deficiency and human disease: time for reappraisal? *QJM*. 2018 Nov 1; 111 (11): 759–763. DOI: 10.1093/qjmed/hcx186
71. Bouras H, Raig SR, Kurstjens S, Tack CJ, Kebieche M, de Baaij JHF, Hoender JGJ. Metformin regulates TRPM6, a potential explanation for magnesium imbalance in type 2 diabetes patients. *Can J Physiol Pharmacol*. 2020 Jun; 98 (6): 400–411. DOI: 10.1093/cjpp-2019-0570
72. Askari M, Mozaffari H, Jafari A, Ghanbari M, Daroghegi Moftad M. The effects of magnesium supplementation on obesity measures in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021; 61 (17): 2921–2937. DOI: 10.1080/10408398.2020.1790498
73. Rafee M, Ghavami A, Rashidian A, Hadi A, Askari G. The effect of magnesium supplementation on anthropometric indices: a systematic review and dose-response meta-analysis of clinical trials. *Br J Nutr*. 2021 Mar 28; 125 (6): 644–656. DOI: 10.1017/S0007114520003037
74. Sakaguchi Y, Shoji T, Hayashi T, Suzuki A, Shimizu M, Mitsumoto K, Kawabata H, Nihata K, Okada N, Isoka Y, Rakugi H, Tsubakihara Y. Hypomagnesaemia in type 2 diabetic nephropathy: a novel predictor of end-stage renal disease. *Diabetes Care*. 2012 Jul; 35 (7): 1591–7. DOI: 10.2337/dc12-0226

75. Kumar SR, Kumar KGS, Gayathri R. Hypomagnesemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Assoc Physicians India*. 2024 Jul;72(7):25-28. DOI: 10.59556/japi.72.0410.
76. Kazi SKS, Farooq M, Ifikhar N, Shahzad M, Ijaz AU, Khalid H. Association of Hypomagnesemia With Diabetic Complications. *Cureus*. 2024 Mar;20(3):e56605. DOI: 10.7759/cureus.56605
77. Chu C, Zhao W, Zhang Y, Li L, Jiang L, Wang C, Jia W. Low serum magnesium levels are associated with impaired peripheral nerve function in type 2 diabetic patients. *Sci Rep*. 2016 Sep 7; 6: 32623. DOI: 10.1038/srep32623
78. Mamilla M, Yaritha SGR, Tuli R, Konipineni S, Rayaprolu DT, Borgharkar G, Kalluru PKR, Thugu TR. Role of Magnesium in Diabetic Nephropathy for Better Outcomes. *Cureus*. 2023 Aug 7; 15 (8): e43076. DOI: 10.7759/cureus.43076
79. Simental-Mendia LE, Sahebkar A, Rodriguez-Moran M, Zambrano-Galvan G, Guerrero-Romero F. Effect of Magnesium Supplementation on Plasma C-reactive Protein Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Pharm Des*. 2017; 23 (31): 4678-4686. DOI: 10.2174/1381612823666170525153605
80. Alharan AM, Alzayed MM, Jamilpan P, Prabakar K, Kamal AH, Alotaibi MN, Elshaer OE, Alhatm M, Masroum MD, Hernandez-Wolfers B, Sindri R, Kord-Varkaneh H, Abu-Zaid A. Impact of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: An Umbrella Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2024 Jul 31; 101: 100755. DOI: 10.1016/j.curtheres.2024.100755
81. Marques BC, Klein MRST, da Cunha MR, de Souza Mattos S, de Paula Nogueira L, de Paula T, Cordeiro FM, Oigman W, Neves MF. Effects of Oral Magnesium Supplementation on Vascular Function: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020 Feb; 27 (1): 19-28. DOI: 10.1007/s40292-019-00355-z
82. Darooghegi Mofrad M, Djafarzadeh K, Mozaffari H, Shab-Bidar S. Effect of magnesium supplementation on endothelial function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2018 Jun; 273: 98-105. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.020
83. Maret W. Chromium Supplementation in Human Health, Metabolic Syndrome, and Diabetes. *Metab Syndr*. 2019 Jan 14; 19: 101. DOI: 10.1007/9781310527872/9781310527872-015/9781310527872-015.xml. DOI: 10.1515/9781310527872-015
84. Afzal S, Ocasio Quinones GA. Chromium Deficiency. 2024 Jun 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 35881755.
85. Chen J, Kan M, Ratnasekera P, Deol LK, Thakkar V, Davison KM. Blood Chromium Levels and Their Association with Cardiovascular Diseases, Diabetes, and Depression: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2015-2016. *Nutrients*. 2022 Jun 28; 14 (13): 2687. DOI: 10.3390/nu14132687
86. Roussel AM, Andriollo-Sanchez M, Ferry M, Bryden NA, Anderson RA. Food chromium content, dietary chromium intake and related biological variables in French free-living elderly. *Br J Nutr*. 2007 Aug; 98 (2): 326-331. DOI: 10.1017/S00071145070168X
87. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, Bischoff SC, Casar MP, Gundogan K, Lepp HL, de Man AME, Muscogiu G, Pietka M, Pironi L, Rezzl S, Cuenda C. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr*. 2022 Jun; 41 (6): 1357-1424. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.02.015
88. Xia J, Yu J, Xu H, Zhou Y, Li H, Yin S, Xu D, Wang Y, Xia H, Liao W, Wang S, Sun G. Comparative effects of vitamin and mineral supplements in the management of type 2 diabetes in primary care: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2023 Feb; 188: 106647. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106647
89. Zhao F, Pan D, Wang N, Xia H, Zhang H, Wang S, Sun G. Effect of Chromium Supplementation on Blood Glucose and Lipid Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2022 Feb; 200 (2): 516-525. DOI: 10.1007/s12011-021-02693-3
90. Asbaghi O, Fatemeh N, Mahnaz RK, Ehsan G, Elham E, Behzad N, Dammoo AL, Amiransour AN. Effects of chromium supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2020 Nov; 161: 105098. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105098
91. Lari A, Fatahi S, Sohaili MH, Shidfar F. The Impact of Chromium Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021 Jul; 28 (4): 333-342. DOI: 10.1007/s40292-021-00456-8
92. Zhang X, Cui L, Chen B, Xiong Q, Zhan Y, Ye J, Yin Q. Effect of chromium supplementation on hs-CRP, TNF- α and IL-6 as risk factor for cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Complement Ther Clin Pract*. 2021 Feb; 42: 101291. DOI: 10.1016/j.ctcp.2020.101291
93. Amini MR, Sheikhhossein F, Djafari F, Jafari A, Djafarzadeh K, Shab-Bidar S. Effects of chromium supplementation on oxidative stress biomarkers. *Int J Vitam Nutr Res*. 2023 Jun; 93 (3): 241-251. DOI: 10.1024/0300-9831/a000706
94. Zhao Y, Zhou M, Shang Y, Dou M, Gao S, Yang H, Zhang F. Effects of co-supplementation of chromium and magnesium on metabolic profiles, inflammation, and oxidative stress in impaired glucose tolerance. *Diab Vasc Dis Res*. 2024 Jan-Feb; 21 (1): 14791641241228156
95. Taylor CG. Zinc, the pancreas, and diabetes: insights from rodent studies and future directions. *Biomaterials*. 2005 Aug; 18 (4): 305-12. DOI: 10.1007/s10534-005-3686-x
96. Ahmad R, Shajir R, Afif A, Razaque MS. Zinc and Diabetes: A Connection between Micronutrient and Metabolism. *Cells*. 2024 Aug 15; 13 (16): 1359. DOI: 10.3390/cells13161359
97. Wang X, Wu W, Zheng W, Fang X, Chen L, Rink L, Min J, Wang F. Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2019 Jul 1; 110 (1): 76-90. DOI: 10.1093/ajcn/nqz041
98. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Pyörälä K, Lehto S, Rönkämaa T. Serum zinc level and coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Mar; 30 (3): 523-8. DOI: 10.2337/d0c6-1682
99. Areola F, Paniagua R, Diaz-Bensussen S, Urquiza B, López-Montañó E, Partida-Hernández G, Vilalpando S. Bone mineral content, 25-hydroxycalciferol and zinc serum levels in insulin-dependent (type 1) diabetic patients. *Arch Invest Med (Mex)*. 1990 Apr-Jun; 21 (2): 195-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2103709/>
100. Maser RE, Stables JN, Lenhard MJ, Owusu-Griffin P, Provost-Craig MA, Farquhar WB. Zinc intake and biochemical markers of bone turnover in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Dec; 31 (12): 2279-80. DOI: 10.2337/d0c08-1068. Epub 2008 Sep 22
101. Nazari M, Nikbaf-Shandiz M, Pashayee-Khameh F, Bagheri R, Goudarzi K, Hosseini NV, Dolatshahi S, Omran HS, Amirani N, Ashtary-Larky D, Asbaghi O, Ghanavati M. Zinc Supplementation in Individuals with Prediabetes and type 2 Diabetes: a GRADE-Assessed Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2024 Jul; 202 (7): 2966-2990. DOI: 10.1007/s12011-023-03895-7
102. Ghodsi K, Ghosemipour D, Jowshan M, Zheng M, Ghobadi S, Jafari A. Effect of zinc supplementation in the management of type 2 diabetes: A grading of recommendations assessment, development, and evaluation-assessed, dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2024; 64 (25): 9228-9239. DOI: 10.1080/10408398.2023.2209802
103. Cai L, Tan Y, Watson S, Wintergerst K. Diabetic cardiomyopathy – Zinc preventive and therapeutic potentials by its anti-oxidative stress and sensitizing insulin signaling pathways. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2023 Oct 15; 477: 116694. DOI: 10.1016/j.taap.2023.116694
104. Pompano LM, Boy E. Effects of Dose and Duration of Zinc Interventions on Risk Factors for Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 2021 Feb 1; 12 (1): 141-160. DOI: 10.1093/advances/nmaa087. Epub 2021 Jan 1; 12 (3): 1049. DOI: 10.1093/advances/nmaa052
105. Jayawardena R, Ranasinghe P, Kodithuwakku W, Dalpatadu C, Attia J. Zinc supplementation in prediabetes mellitus. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2022 Sep; 47 (3): 334-343. DOI: 10.23736/s12724-6507.21.03234-X
106. Baj J, Flieger W, Barbachowska A, Kowalska B, Flieger M, Forma A, Teresiński G, Portincasa P, Buszewicz G, Radzikowska-Büchner E, Flieger J. Consequences of Disturbing Manganese Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2023 Oct 6; 24 (19): 14959. DOI: 10.3390/ijms241914959
107. el-Yazigi A, Hannan N, Raines DA. Urinary excretion of chromium, copper, and manganese in diabetes mellitus and associated disorders. *Diabetes Res*. 1991 Nov; 18 (3): 129-34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1841823/>
108. Chen H, Cui Z, Lu W, Wang P, Wang J, Zhou Z, Zhang N, Wang Z, Lin T, Song Y, et al. Association between serum manganese levels and diabetes in Chinese adults with hypertension. *J. Clin. Hypertens*. 2022; 24: 918-927. DOI: 10.1111/jch.14520
109. Gong JH, Lo K, Liu Q, Li J, Lai S, Shadyab AH, Arcan C, Snetelaar L, Liu S. Dietary Manganese, Plasma Markers of Inflammation, and the Development of Type 2 Diabetes in Postmenopausal Women: Findings From the Women's Health Initiative. *Diabetes Care*. 2020 Jun; 43 (6): 1344-1351. DOI: 10.2337/d0c20-0243
110. Burlet E, Jain SK. Manganese supplementation reduces high glucose-induced monocyte adhesion to endothelial cells and endothelial dysfunction in Zucker diabetic fatty rats. *J Biol Chem*. 2013 Mar 1; 288 (9): 6409-16. DOI: 10.1074/jbc.M112.447805
111. Gunasekara P, Hettiarachchi M, Liyanage C, Lekamwasam S. Effects of zinc and multimineral vitamin supplementation on glycemic and lipid control in adult diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011 Jan 26; 4: 53-60. DOI: 10.2147/DMSO.S16691
112. Kancharla V, Garm JV, Zakai NA, Williamson RS, Cashion WT, Odewole O, Judd SE, Oakley GP Jr. Multivitamin Use and Serum Vitamin B12 Concentrations in Older-Adult Metformin Users in REGARDS, 2003-2007. *PLoS One*. 2016 Aug 11; 11 (8): e0160802. DOI: 10.1371/journal.pone.0160802
113. Barringer TA, Kirk JK, Santaniello AC, Foley KL, Michielutte R. Effect of a multivitamin and mineral supplement on infection and quality of life. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003 Mar 4; 138 (5): 365-71. DOI: 10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00005
114. Shikh EV, Makhova AA, Chemeris AV, Tomyshov IA. [Iatrogenic deficits of micronutrients]. *Vopr Pitan*. 2001; 40 (5): 53-63. Russian. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-53-63
115. Sole MJ, Jeejeebhoy KN. Conditioned nutritional requirements: therapeutic relevance to heart failure. *Herz*. 2002 Mar;27(2):174-8. DOI: 10.1007/s00059-002-2360-0
116. Suter PM, Vetter W. Diuretics and vitamin B1: are diuretics a risk factor for thiamin malnutrition? *Nutr Rev*. 2000 Oct; 58 (10): 319-23. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2000.tb01827.x
117. Zhou Z, Sun B, Yu D, Zhu C. Gut Microbiota: An Important Player in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Feb 15; 12: 834485. DOI: 10.3389/fcimb.2022.834485
118. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet*. 2019 Feb 2; 393 (10170): 434-445. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18) 31809-9. Epub 2019 Jan 10. Erratum in: *Lancet*. 2019 Feb 2; 393 (10170): 406. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19) 30119-9
119. Reynolds AN, Akerman AP, Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS Med*. 2020 Mar 6; 17 (3): e1003053. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003053
120. Davison KM, Temple NJ. Cereal fiber, fruit fiber, and type 2 diabetes: Explaining the paradox. *J Diabetes Complications*. 2018 Feb; 32 (2): 240-245. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.11.002
121. Tawfik MM, Xie H, Zhao C, Shao P, Farag MA. Inulin fructans in diet: Role in gut homeostasis, immunity, health outcomes and potential therapeutics. *Int J Biol Macromol*. 2022 May 31; 208: 948-961. DOI: 10.1016/j.jbiomac.2022.03.218
122. Le Bastard G, Chapelet G, Javardin F, Lepelletier D, Batard E, Montassier E. The effects of inulin on gut microbial composition: a systematic review of evidence from human studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Mar; 39 (3): 403-413. DOI: 10.1007/s10096-019-03721-w
123. Wang X, Wang T, Zhang Q, Xu L, Xiao X. Dietary Supplementation with Inulin Modulates the Gut Microbiota and Improves Insulin Sensitivity in Prediabetes. *Int J Endocrinol*. 2021 Jun 29; 2021: 5579369. DOI: 10.1155/2021/5579369
124. Birkeland E, Gharagozian S, Birkeland KI, Valeur J, Møge I, Rud I, Aas AM. Prebiotic effect of inulin-type fructans on faecal microbiota and short-chain fatty acids in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Eur J Nutr*. 2020 Oct; 59 (7): 3325-3338. DOI: 10.1007/s00394-020-02282-5. Epub 2020 May 21. Erratum in: *Eur J Nutr*. 2020 Oct; 59 (7): 3339-3340. DOI: 10.1007/s00394-020-02314-0
125. Zhang W, Tang Y, Huang J, Yang Y, Yang Q, Hu H. Efficacy of inulin supplementation in improving insulin control, HbA1c and HOMA-IR in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Biochem Nutr*. 2020 May; 66 (3): 176-183. DOI: 10.1016/j.jcbin.19-103
126. Reimer RA, Theis S, Zanzer YC. The effects of chicory inulin-type fructans supplementation on weight management outcomes: systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2024 Nov; 120 (5): 1245-1258. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2024.09.019. Epub 2024 May 21. Erratum in: *Am J Clin Nutr*. 2025 Jul;122 (1): 368-370. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2025.05.013
127. Li L, Li P, Xu L. Assessing the effects of inulin-type fructan intake on body weight, blood glucose, and lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Sci Nutr*. 2021 Jun 21; 9 (8): 4598-4616. DOI: 10.1002/fsn3.2403
128. Coxam V. Current data with inulin-type fructans and calcium targeting bone health in adults. *J Nutr*. 2007 Nov; 137 (11 Suppl): 2527S-2533S. DOI: 10.1093/jn/137.11.2527S
129. Schuchardt JP, Hahn A. Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium-An Update. *Curr Nutr Food Sci*. 2017 Nov; 13 (4): 260-278. DOI: 10.2174/1573401313666170427162740
130. Hughes RL, Alvarado DA, Swanson KS, Holscher HD. The Prebiotic Potential of Inulin-Type Fructans: A Systematic Review. *Adv Nutr*. 2022 Mar; 13 (2): 492-529. DOI: 10.1093/advances/nmab119
131. Iqbal S, Ahmed W, Zafar S, Farooq U, Abid J, Shah HB, Akram S, Ghazanfar M, Ahmad AMR. Effect of inulin, galacto oligosaccharides and iron fortification on iron deficiency anemia among women of reproductive age: a randomized controlled trial. *Front Nutr*. 2022 Nov 14; 9: 1028956. DOI: 10.3389/fnut.2022.1028956
132. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017 Sep; 60 (9): 1566-1576. DOI: 10.1007/s00125-017-4318-z
133. Kumar S, Mittal A, Babu D, Mittal A. Herbal Medicines for Diabetes Management and its Secondary Complications. *Curr Diabetes Rev*. 2021; 17 (4): 437-456. DOI: 10.2174/1573399816666201103143225
134. McKenney SA. Non-Pharmaceutical Intervention Options For Type 2 Diabetes: Complementary & Integrative Health Approaches (Including Natural Products And Mind/Body Practices). 2024 Jul 6. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corcos E, de Herder WW, Dhatariya K, Duncan G, Hoffman J, Kaila S, Kallias G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrière B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Muzumdar R, Purnell J, Rey R, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trence DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905290.
135. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. *Gymnema*. 2024 Oct 28. PMID: 39666848.
136. Kameswaran S, Perumal K. (2020). Extraction and Purification of Gymnemic Acid from *Gymnema sylvestre* R. Br. In: Khasim S.M., Long C., Thammasiri K., Lufken H. (eds) *Medicinal Plants: Biodiversity, Sustainable Utilization and Conservation*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1636-8_29
137. Kant S. *Gymnema sylvestre*, Anti-Diabetic Effects and Mechanisms. *IJREAS*. 2020 Jun; 10 (6): 1-3. <https://europaopub.org/wp-content/uploads/IJREAS/June2020.pdf>
138. Di Fabio G, Romanucci V, Di Marino C, Pisanò A, Zarelli A. *Gymnema sylvestre* R. Br., an Indian medicinal herb: traditional uses, chemical composition, and biological activity. *Curr Pharm Biotechnol*. 2015; 16 (6): 506-16. DOI: 10.2174/138920101606150407112903
139. Devangan S, Varghese B, Johny E, Gurram S, Adela R. The effect of *Gymnema sylvestre* supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Phytother Res*. 2021 Dec; 35 (12): 6802-6812. DOI: 10.1002/ptr.7265
140. Zamani M, Ashtary-Larky D, Nosratabadi S, Bagheri R, Wong A, Rafiei MM, Asiabar MM, Khalifi P, Asbaghi O, Davoodi SH. The effects of *Gymnema sylvestre* supplementation on lipid profile, glycemic control, blood pressure, and anthropometric indices in adults: A systematic review and meta-analysis. *Phytother Res*. 2023 Mar; 37 (3): 949-964. DOI: 10.1002/ptr.7585
141. Buccato DG, Ullah H, De Lellis LF, Morone MV, Larsen DS, Di Minno A, Cordara M, Piccinocchi R, Baldi A, Greco A, Santonastaso S, Sacchi R, Daglia M. Efficacy and Tolerability of a Food Supplement Based on *Zea mays* L., *Gymnema sylvestre* (Retz.) R.Br.ex Sm, Zinc and Chromium for the

- Maintenance of Normal Carbohydrate Metabolism: A Monocentric, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2024 Jul 29; 16 (15): 2459. DOI: 10.3390/nu16152459
142. Nani A, Bertuzzi F, Meneghini E, Mion E, Pintaudi B. Combined Inositols, α -Lactalbumin, Gymnema Sylvestre and Zinc Improve the Lipid Metabolic Profile of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Med*. 2023 Dec 13; 12 (24): 7650. DOI: 10.3390/jcm12247650
143. Preuss HG, Bagchi D, Bagchi M, Rao CV, Dey DK, Satyanarayana S. Effects of a natural extract of (-)-hydroxycitric acid (HCA-SX) and a combination of HCA-SX plus niacin-bound chromium and Gymnema sylvestre extract on weight loss. *Diabetes Obes Metab*. 2004 May; 6 (3): 171–80. DOI: 10.1111/j.1462-8902.2004.00328.x

144. Turner S, Diako C, Kruger R, Wong M, Wood W, Rutherford-Markwick K, Stice E, Ali A. The Effect of a 14-Day gymnema sylvestre Intervention to Reduce Sugar Cravings in Adults. *Nutrients*. 2022 Dec 12; 14 (24): 5287. DOI: 10.3390/nu14245287
145. Tiwari P, Mishra BN, Sangwan NS. Phytochemical and pharmacological properties of Gymnema sylvestre: an important medicinal plant. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 830285. DOI: 10.1155/2014/830285

Статья поступила / Received 24.07.2025
Получена после рецензирования / Revised 29.07.2025
Принята в печать / Accepted 31.07.2025

Сведения об авторах

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, научный сотрудник², эксперт Методического аккредитационно-симуляционного центра³. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹, главный научный сотрудник². E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Батышева Татьяна Тимофеевна, д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, директор², глав. внештатный детский специалист невролог ДЗМ, глав. внештатный детский специалист по медицинской реабилитации Минздрава России, зав. кафедрой неврологии, физической, реабилитационной медицины и психологии детского возраста¹. ORCID: 0000-0003-0928-2131

Балашова Наталья Валерьевна, к.б.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей⁴. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355-6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Алексеева Марина Валерьевна, к.м.н., зам. директора по организационно-методической работе². ORCID: 0000-0001-8448-8493

Пигарева Юлия Анатольевна, к.м.н., зав. отделением клинической диетологии⁵. E-mail: 1092153068@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-4749-731X

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁵ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Для цитирования: Никитина Е.А., Орлова С.В., Батышева Т.Т., Балашова Н.В., Алексеева М.В., Пигарева Ю.А. Гликемия под контролем: роль микро- и фитонутриентов. *Медицинский алфавит*. 2025; (19): 105–114. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-19-105-114>

About authors

Nikitina Elena A., PhD Med, associate professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutrition¹, research fellow², expert of Methodological Accreditation and Simulation Center³. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritiology¹, Chief Researcher². E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Batyshova Tatyana T., DM Sci (habil.), professor, Honored Doctor of the Russian Federation, head of Dept of Neurology, Physical, Rehabilitation Medicine and Childhood Psychology¹, director², chief freelance pediatric neurologist of the Moscow Health Department, chief freelance pediatric specialist in medical rehabilitation of the Russian Ministry of Health. ORCID: 0000-0003-0928-2131

Balashova Natalya V., PhD Bio, assistant professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of the Faculty of Advanced Training of Doctors⁴, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutritiology¹. E-mail: BalashovaN77@mail.ru

SPIN: 2355-6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Alekseeva Marina V., Ph.D., Deputy Director for Organizational and Methodological Work². ORCID: 0000-0001-8448-8493

Pigareva Yulia A., PhD Med, head of Dept of Clinical Dietetics⁵. E-mail: yupigareva@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4749-731X

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁴ MONIKI M.F. Vladimirskii Moscow Regional Scientific Research Institute, Moscow, Russia

⁵ City Clinical Hospital named after V. V. Vinogradov, Moscow City Health Department, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

For citation: Nikitina E.A., Orlova S.V., Batysheva T.T., Balashova N. V., Alekseeva M.V., Pigareva Yu.A. Glycemia under control: the role of micro- and phytonutrients. *Medical alphabet*. 2025; (19): 105–114. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-19-105-114>

