

Специфические комбинации микронутриентов при диабете

Д-р М. Чаттерджи, д-р Гоц,
д-р А. Нидзвецки, д-р М. Рат,
НИИ д-ра Рата, Калифорния, США

АННОТАЦИЯ

В настоящее время диабетом страдают более пятисот миллионов человек во всем мире, и прогнозируется, что их число будет расти. Традиционное лечение диабета в основном сводится к снижению уровня сахара (глюкозы) в крови с помощью инсулина и других фармакологических препаратов. В последние годы некоторые растительные экстракты (микронутриенты) были изучены на предмет их влияния на метаболические процессы при диабете. Однако эти исследования проводились в основном с отдельными микронутриентами, не принимая во внимание превосходный синергетический эффект этих биоактивных молекул в профилактике и терапии диабета.

Наше исследование показывает, что определенные комбинации витаминов, минералов и других активных соединений растительного происхождения оказывают значительное благотворное влияние на ключевые клеточные процессы углеводного обмена при диабете. Это, например, значительное увеличение усвоения глюкозы клетками скелетной мышечной ткани - до 450% по сравнению с контролем. В присутствии инсулина протестированная комбинация микронутриентов усиливает этот эффект на 1445% по сравнению с контролем.

Испытанная комбинация микронутриентов обладала сравнимой с инсулином эффективностью в облегчении поглощения глюкозы клетками скелетной мышечной ткани. Более того, эта же комбинация биоактивных молекул стимулировала секрецию инсулина клетками поджелудочной железы более чем на 230%. Кроме того, она также

Контакт

Dr. Aleksandra Niedzwiecki,
Dr. Rath Research Institute,
5941 Optical Court,
San Jose, Ca 95138,
USA.

E-Mail: author@jcmnh.org

продемонстрировала защитное действие на глиальные клетки от повреждений, вызванных процессом гликирования (AGEs) при длительном диабете.

Это исследование подтверждает, что специфическая комбинация микронутриентов может эффективно и одновременно воздействовать на несколько клеточных механизмов, связанных с дисрегуляцией обмена сахара при диабете. Примечательно, что поглощение глюкозы клетками человека может быть значительно увеличено и в отсутствие инсулина, что имеет отношение к лечению диабета II и I типа. Эти результаты означают, что эффективность микронутриентов выходит за рамки фармакологического лечения. Таким образом, правильно разработанные комбинации микронутриентов могут одновременно влиять на все основные метаболические процессы при диабете, не ограничиваясь лишь снижением уровня сахара в крови. Данные комбинации должны рассматриваться как безопасная и эффективная мера как для профилактики, так и при лечении диабета.

ВВЕДЕНИЕ

Диабет - одна из крупнейших эпидемий, когда-либо преследовавших человечество. В настоящее время более 6 миллионов человек ежегодно умирают от осложнений, вызванных диабетом, и более полумиллиарда человек во всем мире страдают от этого заболевания¹. По прогнозам, в ближайшие десятилетия эти цифры будут расти, что свидетельствует о том, что метаболические первопричины этой пандемии к настоящему времени не устранены.

Диабет обычно подразделяется на два основных типа: Сахарный диабет I типа (T1DM) и сахарный диабет II типа (T2DM):

- Диабет 1 типа, составляющий около 15% всех случаев, встречается преимущественно у детей. Инсулин-производящие клетки поджелудочной железы не способны вырабатывать адекватное количество гормона инсулин из-за генетических дефектов или повреждений клеток, что приводит к тяжелой инсулиновой недостаточности. Для того чтобы предотвратить развитие этой смертельно опасной формы диабета, пациенты остаются зависимыми от инсулина.
- Диабет второго типа - около 85% всех случаев - обычно развивается в зрелом возрасте, однако в последние десятилетия эта форма диабета все чаще развивается и у детей - в основном из-за избыточного веса (ожирения) и недостатка физической активности. В этом случае клетки поджелудочной железы способны вырабатывать инсулин, однако нездоровое питание и избыточный вес истощают гормональную систему. В результате миллиарды мышечных и других клеток организма перестают должным образом реагировать на инсулин. Это состояние, известное как «инсулино-резистентность», приводит к хроническому повышению уровня сахара и инсулина в крови. Под воздействием высоких нагрузок клетки поджелудочной железы, вырабатывающие инсулин, со временем изнашиваются, и выработка инсулина постепенно снижается^{2,3}.
- Диабет во время беременности (гестационный диабет) обычно развивается в последние 3 месяца беременности и связан с обменом кальция. Растущий плод лишает организм матери резерва кальция. Если дефицит кальция не устранить, то это может привести к нарушению углеводного обмена и возникновению диабета.

Осложнения от диабета могут поражать все органы человеческого тела и представляют собой инсульты, заболевания периферических сосудов, почечную недостаточность, язвы стоп (гангрену), повреждение нервов (парестезию) и ослабление иммунной системы. Если эти осложнения на уровне органов относительно хорошо известны, то воздействия этого заболевания на клетки практически не изучены.

Последствия диабета на клеточном уровне включают в себя:

- Покрытие клеток и других структур организма сахаром (гликирование), вызываемое повышенным уровнем сахара (фруктозы, глюкозы и других), нарушая их нормальное функционирование. Это касается в том числе и сбоев в работе клеток крови - нарушается процесс доставки кислорода эритроцитами, а также иммунно-защитная функция лейкоцитов.
- Снижение эффективности инсулина в стимулировании поглощения клетками молекул сахара. Эффективность инсулина в переносе молекул сахара из кровотока в клетки зависит в первую очередь от клеточного фермента (Akt), который должен быть активирован (фосфорилирован), чтобы способствовать переносу глюкозы в клетки. При диабете этот процесс нарушается.^{4,5}
- Образование сложных сахарных структур, конечных продуктов расширенного гликирования (AGEs), которые откладываются в стенках кровеносных сосудов и других органов и могут значительно нарушить нормальное кровообращение и другие функции органов.
- Производство свободных радикалов и окислительное повреждение липидов, белков, ДНК и других молекул – еще один клеточный механизм, связанный с диабетом.

- Диабет вызывает различные воспалительные процессы.
- Ослабление стабильности тканей организма за счет нарушения выработки и функционирования коллагена и других молекул внеклеточного матрикса. Этот эффект обусловлен молекулярным сходством между молекулами сахара (глюкозы) и витамина С (аскорбиновой кислоты), а также тем, что повышенный уровень сахара блокирует регулярное поглощение витамина С клетками организма. Поскольку оптимальное внутриклеточное количество витамина С также необходимо для оптимального производства и функционирования коллагена, диабет снижает прочность тканей организма в целом.⁶

О пользе некоторых витаминов и других микронутриентов при диабете сообщали различные исследователи. Например, было показано, что аргинин и другие аминокислоты синергично повышают выработку инсулина⁷. Витамины группы В, например, тиамин, могут значительно снизить осложнения, связанные с диабетом^{8,9}. Было показано, что полифенолы улучшают метаболизм глюкозы независимо от инсулина, а также способствуют предотвращению гликирования белков^{10,11}. Известно, что экстракт корицы и его компоненты, такие как катехин, эпикатехин, процианидин и фенольные полимеры, блокируют продукты AGE, сводя к минимуму вредное воздействие этих промежуточных продуктов на сосудистую систему¹². Многочисленные другие подходы с использованием микронутриентов были успешно использованы для снижения гипергликемии и инсулинорезистентности^{13,14} и профилактики факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при диабете^{15,16}.

Однако большинство этих исследований проводилось лишь с отдельными ингредиентами, таким образом, синергетические эффекты комбинаций микронутриентов остались практически неизученными.

В нашем исследовании мы проверили, как различные микронутриенты и их комбинации влияют на клеточные метаболические процессы, которые могут привести к снижению уровня глюкозы и защитить от многих повреждений, связанных с диабетом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клеточные культуры

Клеточная линия IMG (микроглиальные клетки, полученные из мозга взрослых мышей) была приобретена у компании Kerfast. Линия клеток L6 (миобласт крысы / клетки скелетных мышц) и линия клеток Beta- TC-6 (линия клеток, секретирующих

инсулин, полученная из опухоли поджелудочной железы (инсулиномы)) были приобретены у ATCC.

Наборы для анализа и реактивы

В исследовании использовались следующие инструменты анализа: Glucose Uptake-Glo™ Assay kit фирмы Promega; Mouse Insulin ELISA Kit фирмы Biovision; Alamar Blue Cell Viability reagent фирмы ThermoFisher; AGE: гликированный бычий сывороточный альбумин (BSA) фирмы Abcam. Все остальные химические вещества были получены от Sigma и ATCC. Тестируемые составы: Основная формула D, Минеральная формула и Формула D3-K2 были получены от Dr. Rath Health Programs, Heerlen NL.

Таблица 1. Составы комбинаций микронутриентов, протестированных в ходе исследования

Основная формула D	Минеральная формула	Формула D3-K2
Витамин С	Витамин А	Витамин D3
Витамин Е	Витамин С	Витамин К2
Витамин В1, В2, В3, В6, В12	Витамин D3	
Фолат	Витамин Е	
Биотин	Витамин К2	
Пантотеновая кислота	Фолиевая кислота	
Холин	Кальций	
Цинк	Магний	
Магний	Калий	
Хром	Цинк	
Экстракт корыцы	Mangan	
Экстракт зеленого чая	Бор	
Аргинин	Йод (из морских водорослей)	
Альфа-липоевая кислота	Кремнезем (из хвоща)	
Экстракт виноградных косточек	Природные смешанные каротиноиды	
Инозитол		
L-лизин		
Ванадий		

МЕТОДЫ

Подготовка образцов

Все клетки выращивали в модифицированной среде Dulbecco (DMEM), дополненной 10% раствором фетальной бычьей сыворотки (FBS) и 1% раствором пенициллина-стрептомицина.

Тестируемые комбинации растворяли следующим образом: Основная формула D и Минеральная формула были растворены в 0,1N соляной кислоты в соответствии с протоколами Фармакопеи. Для этого таблетки измельчали и встряхивали в течение ночи при 37°C в 0,1N HCl. Раствор был отфильтрован и заморожен в аликвотах. Формула D3/K2 была растворена в 100% ДМСО и заморожена в аликвотах. После разбавления, раствор перед добавлением в клетки стерилизовали.

Защита клеток от гликирования

Клетки IMG были выращены до конfluence в прозрачных 96-луночных планшетах. Их обрабатывали питательными смесями вместе с 1 мг/мл AGE в DMEM с 1% FBS. Через 24 часа клетки промывали фосфатно-буферным солевым раствором (PBS) и проводили анализ на жизнеспособность клеток с помощью Alamar Blue. Каждая обработка проводилась в 6 повторах.

Анализ усвоения глюкозы

Клетки L6 были выращены до конfluence в 96-луночных планшетах. После обработки различными питательными веществами при присутствии 0,1 нМ инсулина и без инсулина в течение 24 часов, клетки инкубировали в течение часа в DMEM без глюкозы и сыворотки. После этого использовали набор для анализа Glucose Uptake Assay в соответствии с инструкциями производителя. Люминесценцию измеряли с помощью люминометра Tecan. Для каждой процедуры проводили четыре повторения при тестировании отдельных составов и три повторения при тестировании смеси микронутриентов.

Insulin-ELISA

Бета TC-6 панкреатические клетки были посеяны и выращены до конfluence в 96-луночных планшетах. Их обрабатывали питательными смесями в течение 48 часов. Супернатант клеток центрифугировали для удаления осадка и полученный супернатант анализировали с помощью набора Insulin ELISA в соответствии с инструкциями производителя. Для каждого вида воздействия проводили три повтора.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описание тестируемых формул

В исследовании оценивались следующие три состава микронутриентов: Основная формула D, содержащая витамины и другие природные соединения, действующие синергически, Минеральная формула, содержащая различные минералы, микронутриенты и витамины, а также комбинация витаминов D3 и K2.

Влияние комбинаций микронутриентов на усвоение глюкозы клетками скелетной мышечной ткани

Влияние Основной формулы D, Минеральной формулы и Формулы D3-K2 на усвоение глюкозы клетками скелетной мышечной ткани оценивалось в отсутствие и в присутствии инсулина, как представлено на рис. 1 А, В. Эти составы микронутриентов применялись по отдельности и в комбинации. В отсутствие инсулина (рис. 1А) все тестируемые составы, применяемые по отдельности, способствовали усвоению глюкозы, но в разной степени. Наибольшая эффективность (235%) наблюдалась при использовании Основной формулы D, затем шла Минеральная формула (159%) и Формула D3-K2 лишь 37% по сравнению с контролем. Комбинация этих трех формул значительно превысила эффективность отдельных формул, увеличив усвоение глюкозы на 450% по сравнению с контролем.

Рис. 1А.

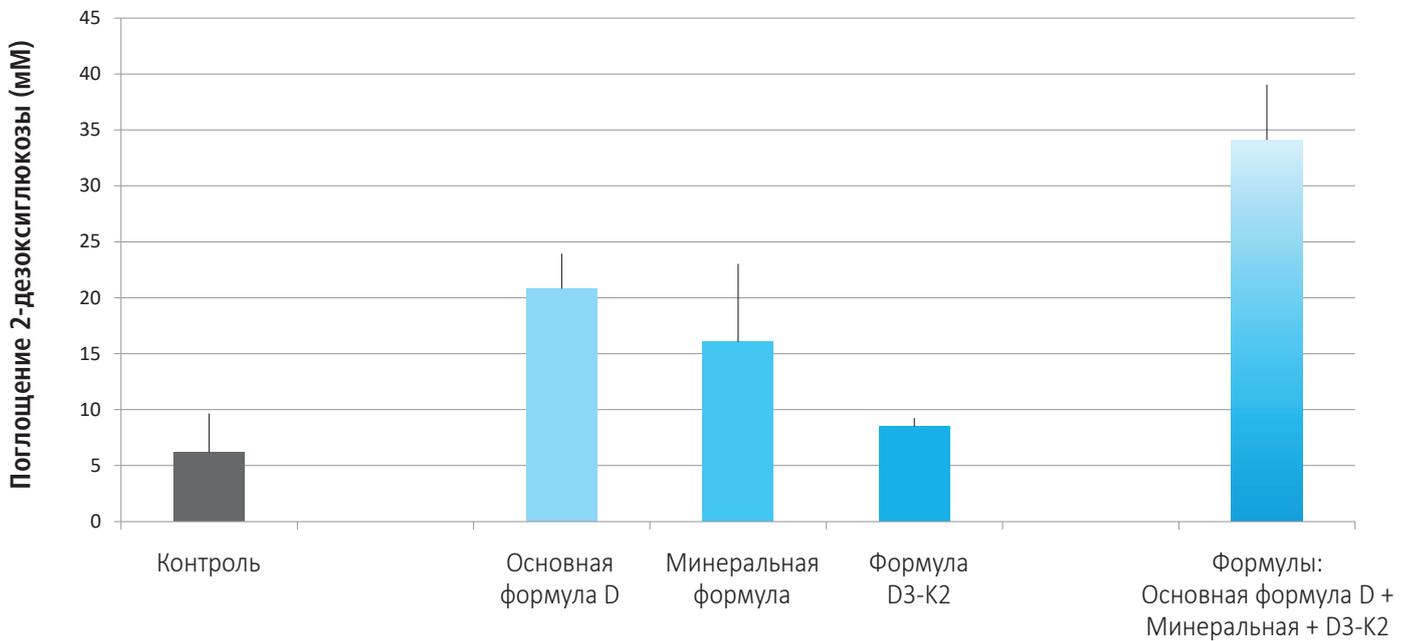


Рис. 1В.

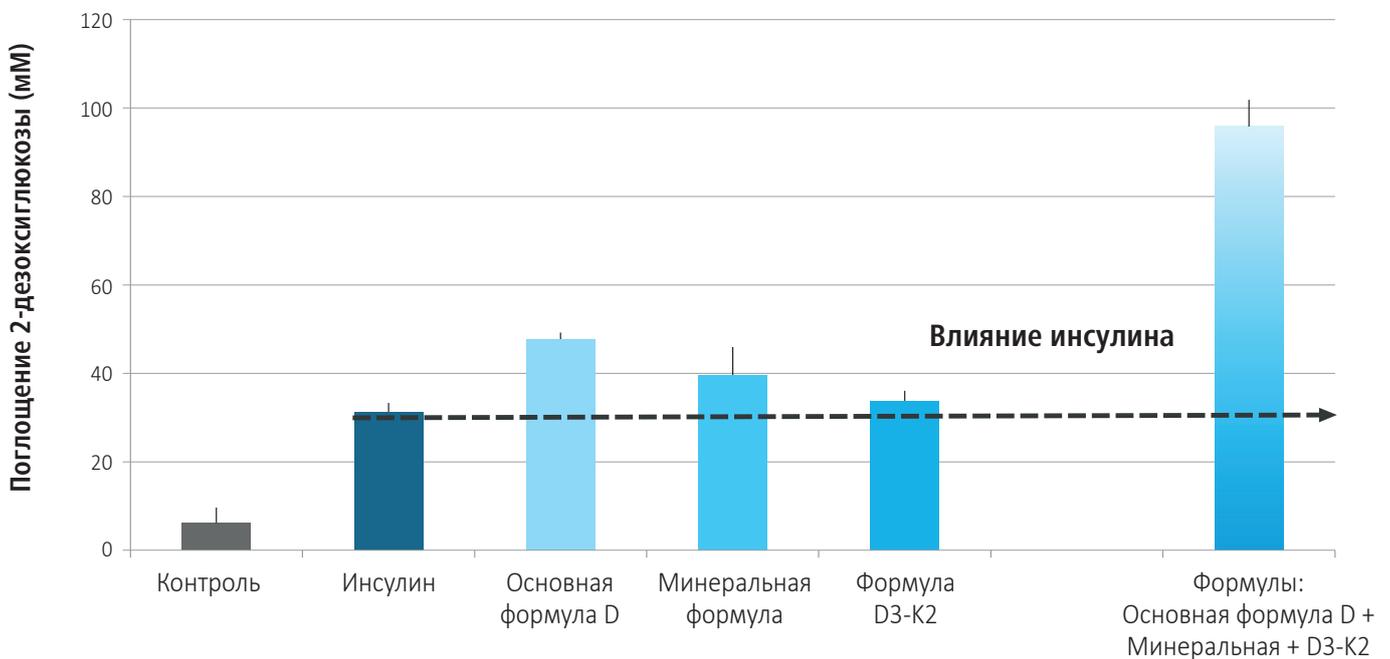


Рис. 1 А, В. Влияние Основной формулы D, минеральной формулы и Формулы D3-K2, применяемых по отдельности и в комбинации, на поглощение глюкозы клетками скелетной мышечной ткани. Клетки подвергались воздействию тестируемых составов в течение 24 часов, при этом Основная формула D применялась в концентрации 16,9 мкг/мл, Минеральная формула - 22,5 мкг/мл и Формула D3-K2 - 0,83 нг/мл. Результаты выражены как средние значения +/-SD, при этом отдельные формулы тестировались в 4 повторах, а их смесь - в 3 повторах. Рис 1 А - тесты без инсулина; Рис 1В - тест в присутствии 0,1 нМ инсулина.

Чтобы выяснить, сохраняют ли тестируемые формулы свою эффективность и в присутствии инсулина, мы оценили усвоение глюкозы клетками при применении инсулина в концентрации, соответствующей его среднему уровню в крови человека (0,1 нМ). Результаты на рисунке 1В показывают, что все испытуемые составы могут еще больше увеличить усвоение глюкозы клетками скелетной мышечной ткани по сравнению с действием одного лишь инсулина, причем максимальная эффективность была достигнута при совместном применении всех составов.

Один инсулин увеличил поглощение глюкозы клетками скелетной мышечной ткани на 404% по сравнению с контролем. Еще более значительное увеличение наблюдалось при добавлении формул микронутриентов: Комбинация инсулина с Основной формулой D увеличила поглощение

глюкозы клетками на 670%, что примерно на 266% больше, чем при использовании только инсулина. Минеральная формула и формула D3-K2, применяемые вместе с инсулином, увеличили поглощение глюкозы на 539% и 445%, соответственно, по сравнению с контролем. Комбинация всех трех формул оказала наибольший стимулирующий эффект, увеличив усвоение глюкозы клетками на 1 445% по сравнению с контролем. Этот результат означал более чем 5-кратное увеличение по сравнению с действием только инсулина.

Сравнение влияния микронутриентов и инсулина на поглощение глюкозы клетками скелетной мышечной ткани

Мы исследовали стимулирующее действие микронутриентов на поглощение глюкозы клетками скелетной мышечной ткани человека в сравнении с действием

Рис. 2.

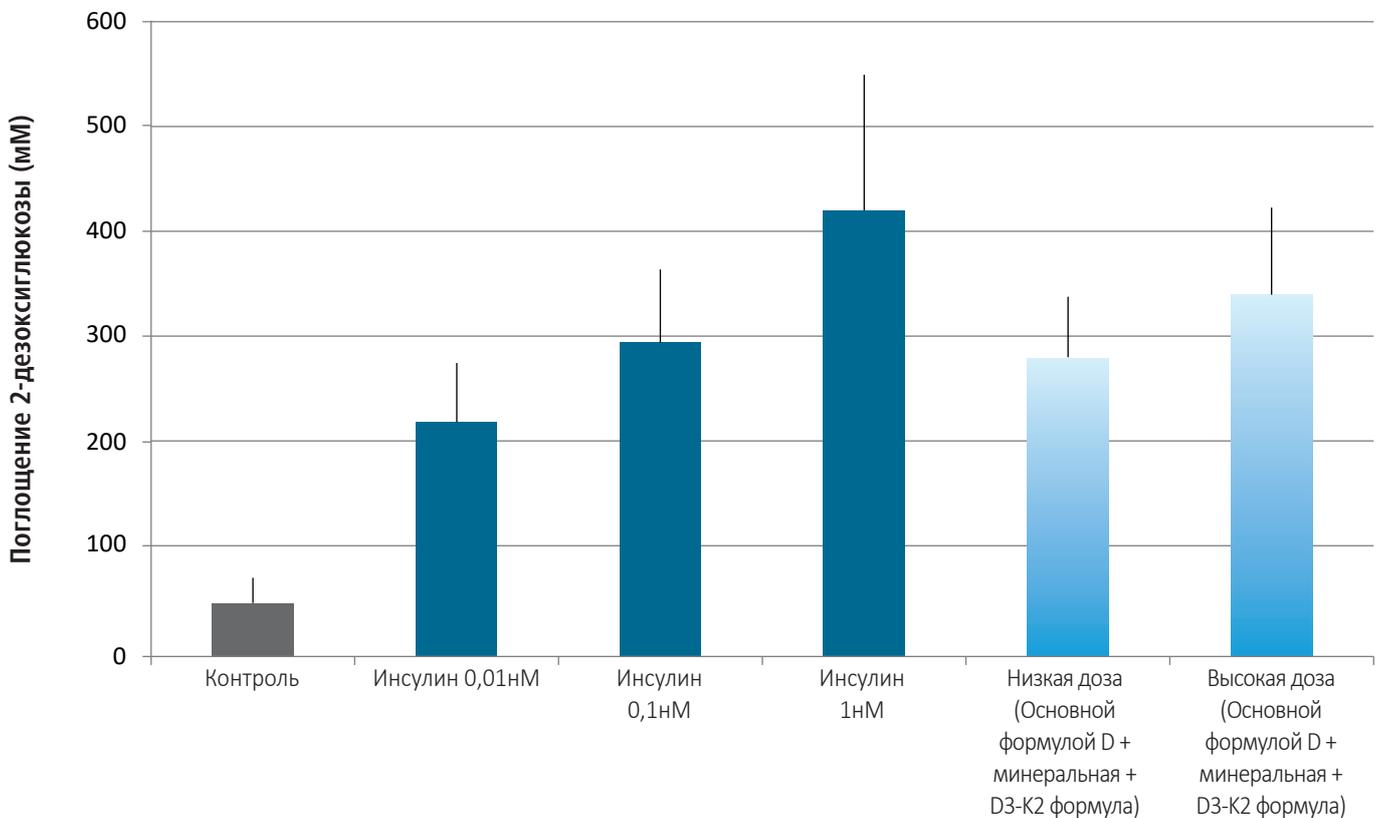


Рис. 2. Эффективность комбинации исследуемых препаратов, введенных в различных концентрациях, на поглощение глюкозы клетками скелетных мышц в сравнении с эффективностью применения инсулина. Клетки подвергались воздействию низких (9,86 мкг/мл) и высоких (49,4 мкг/мл) концентраций комбинированных препаратов и доз инсулина 0,01 нМ, 0,1 нМ и 1,0 нМ в течение 24 ч.

инсулина. Инсулин использовался в следующих концентрациях: 1 нМ, что соответствует постпрандиальному уровню через 2 часа после еды; 0,1 нМ, что соответствует уровню инсулина при средней концентрации глюкозы в крови; и 0,01 нМ - низкий уровень.

Как показано на рис. 2, комбинация трех формул в более низкой концентрации (9,86 мкг/мл) оказывала стимулирующее действие на поглощение глюкозы, сравнимое с таковым в присутствии среднего уровня инсулина. При уровне инсулина ниже нормы (0,01 нМ) поглощение глюкозы клетками составляло 219 мМ. Комбинация трех формул, введенных в низкой и высокой дозах, превысила поглощение глюкозы в присутствии 0,01 нМ инсулина и составила 281 мМ и 340 мМ, соответственно.

Инсулин, применяемый в высокой (постпрандиальной) концентрации, был более эффективен, чем высокая доза микронутриентов (419 мМ против 340

мМ). Дальнейшие исследования должны определить, можно ли стимулировать еще большее усвоение глюкозы клетками скелетной мышечной ткани (до постпрандиального уровня) путем дальнейшего увеличения дозы микронутриентов.

Влияние отдельных формул микронутриентов и их комбинации на защиту клеток от AGE-индуцированного повреждения

Конечные продукты расширенного гликирования (AGEs) - это вредные побочные продукты диабетического метаболизма на белках и других биологических структурах. Поскольку нервная ткань может быть значительно повреждена в результате длительного воздействия высокого уровня сахара в крови, мы проверили, могут ли отдельные составы микронутриентов и их комбинация защитить глиальные нервные клетки от повреждения белками AGE.

Рис. 3.

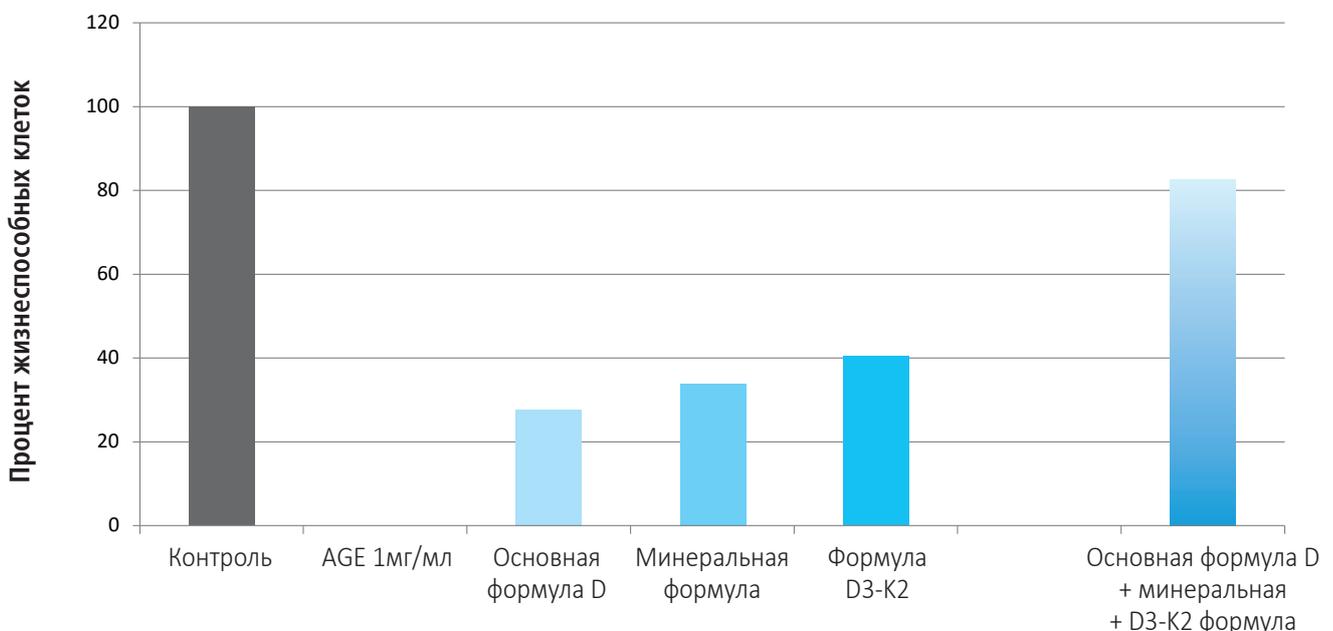


Рис. 3. Влияние тестируемых микронутриентов, используемых по отдельности и в комбинации, на защиту глиальных клеток от повреждения продуктами высокого гликирования (AGE). Глиальные клетки инкубировали в присутствии AGE в концентрации 1 мг/мл без и с Основной формулой D в концентрации 4,23 мкг/мл, Минеральной формулой в концентрации 5,63 мкг/мл и D3-K2-Формулой в концентрации 0,21 нг/мл в течение 24 часов. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью анализа Alamar Blue (см. „Материал и методы“). Результаты выражены как средние значения +/-SD, полученные для 6 повторов.

Рис. 4.

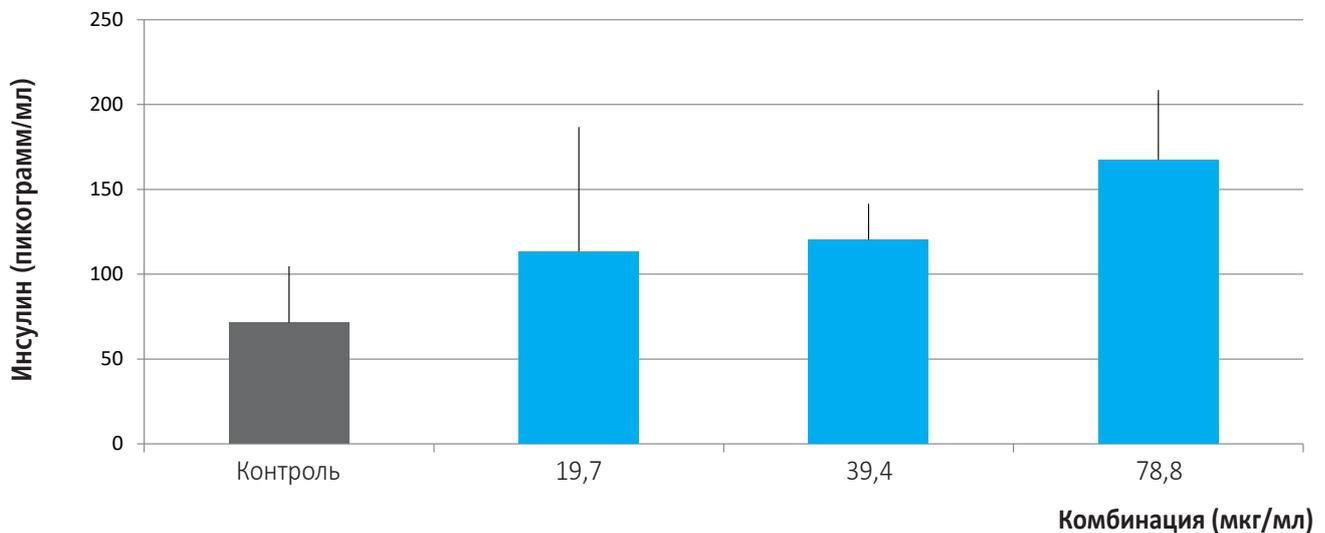


Рис. 4. Влияние комбинации отдельных формул на выделение инсулина клетками поджелудочной железы человека после 24 часов инкубации. Инсулин определяли с помощью ELISA, как описано в „Материалах и методах“. Результаты выражены как средние значения \pm SD, полученные для трех повторов каждого лечения.

Результаты на рисунке 3 показывают, что в присутствии AGE-гликированных белков глиальные клетки погибали. Напротив, присутствие же тестируемых комбинаций микронутриентов значительно увеличивало выживаемость нейронов, подвергшихся воздействию вредных AGE. Наибольший защитный эффект из отдельных формул продемонстрировала формула D3/K2, в результате чего выжило 40% клеток. При одновременном применении комбинации всех формул 80 % клеток пережили повреждение AGE.

Влияние комбинации микронутриентов на выделение инсулина клетками поджелудочной железы

Результаты на рис. 4 показывают, что клетки поджелудочной железы, инкубированные при добавлении возрастающих доз комбинаций микронутриентов, могут значительно увеличить секрецию инсулина. При более высокой дозе микронутриентов, использованной в данном исследовании (78,8 мкг/мл), секреция инсулина увеличилась на 232% по сравнению с контролем.

ДИСКУССИЯ

Микронутриенты в нормализации метаболизма глюкозы:

Оптимальное использование глюкозы является необходимым условием для здорового клеточного метаболизма. Представленные здесь результаты подтверждают эффективность трех различных формул микронутриентов в важных клеточных процессах, которые необходимы для нормализации уровня глюкозы в крови, стимулирования секреции инсулина и защиты клеток от вредного воздействия диабетического метаболизма.

Эффективность отдельных тестируемых формул была различной, но их комбинация оказывала превосходное воздействие на увеличение усвоения глюкозы клетками скелетной мышечной ткани как в отсутствие, так и в присутствии инсулина, а также на поддержку секреции инсулина клетками поджелудочной железы. Среди отдельных формул, наибольшая эффективность в повышении усвоения глюкозы клетками наблюдалась при применении Основной формулой D. Эта формула содержит

несколько ингредиентов, таких как экстракт корицы, витамины группы В, витамин С, хром, ванадий и другие, которые показали свою эффективность в нормализации уровня глюкозы в крови в клинических условиях. Витамин С важен, так как гипергликемия лишает клетки витамина С, вызывая нарушение коллагена и патологические изменения в сердечно-сосудистой системе, а также другие патологии⁶.

Минеральная формула, содержащая витамины С, А, D3 и K2, а также такие минералы, как магний, кальций, марганец, цинк и йод, также была эффективна для увеличения усвояемости глюкозы клетками скелетной мышечной ткани как в присутствии, так и в отсутствии инсулина. Это можно объяснить тем, что дефицит определенных минералов и микроэлементов играет важную роль в развитии и прогрессировании диабета¹⁷. Например, магний снижает резистентность к инсулину у людей, подверженных риску развития диабета 2 типа^{18, 19}. Несколько клинических исследований продемонстрировали преимущества добавки магния у больных диабетом²⁰. Также было показано, что цинк, хром и селен усиливают действие инсулина²¹. Цинк также действует как миметик инсулина, активируя клеточные сигналы, которые помогают оптимизировать метаболизм глюкозы в клетках скелетной мышечной ткани у мышей и людей²².

Представленные здесь результаты подтверждают предыдущие исследования нашего института, которые продемонстрировали влияние микронутриентов на цитокины и другие внутриклеточные сигнальные реакции в борьбе с пагубными последствиями диабета⁵.

В этих исследованиях определенные комбинации микроэлементов смогли более чем в два раза снизить фосфорилирование внутриклеточного белка АКТ, ключевого шага в поглощении молекул глюкозы

клетками и их удалении из кровотока.

Важным результатом этого исследования стал синергетический эффект трех протестированных формул. Эта синергия микронутриентов соперничала с эффективностью инсулина в регулировании поглощения глюкозы клетками человеческого организма. Эта роль микронутриентов в усилении поглощения глюкозы клетками дополнялась значительной стимуляцией выработки инсулина в клетках поджелудочной железы.

Микронутриенты в профилактике клеточной патологии, связанной с высоким содержанием сахара:

Высокий уровень сахара в крови приводит к различным патологическим изменениям в тканях и органах организма в результате процесса гликирования. Изменение структуры и функции белков, таких как коллаген, повышает риск развития атеросклероза, повреждения почек, ретинопатии и многих других заболеваний.

Одним из особенно распространенных осложнений диабета является отложение конечных продуктов гликирования (AGEs) вокруг нервных клеток. Эти отложения приводят к нарушению двигательных, сенсорных и других функций нейронов. Это состояние известно как диабетическая полинейропатия. Исследования в этой области в основном сосредоточены непосредственно на клетках нейронов, однако гораздо меньше известно о диабетическом поражении глиальных клеток, которые окружают нервные клетки. Глиальные клетки жизненно важны для функционирования нейронов, обеспечивая поддержку и защиту. В связи с этой защитной ролью глиальных клеток для нейронов, нам было интересно, обладают ли те же самые комбинации микронутриентов, которые были эффективны для улучшения метаболизма глюкозы, также защитным эффектом против AGE-индуцированного повреждения клеток.

Мы наблюдали, что глиальные клетки, подвергавшиеся воздействию возрастающих концентраций AGEs в отсутствие микронутриентов изменяли свою морфологию и погибали. Присутствие определенных комбинаций микронутриентов показало значительную защиту клеток от AGEs. При добавлении сразу трех комбинаций микронутриентов выживаемость клеток увеличивалась с 0 до 80%. Интересно, что среди отдельных формул наибольший защитный эффект против повреждения клеток наблюдался в присутствии формулы, содержащей витамины D и K2. Известно, что дефицит витамина D широко распространен среди пациентов с диабетом 2 типа, особенно у тех, кто имеет симптомы нейропатии, а низкий уровень витамина D в сыворотке крови является независимым предиктором развития диабетической полинейропатии^{23, 24}.

Витамин K2 важен для синтеза сфинголипидов, присутствующих в высоких концентрациях в мембранах клеток мозга²⁵. Терапевтические преимущества витамина K2 в уменьшении симптомов нейропатии - боли и других - были продемонстрированы у пациентов с диабетом 2 типа²⁶.

Комбинация обоих витаминов может еще больше усилить пользу для здоровья за счет одновременного воздействия на различные клеточные механизмы и благодаря их синергетическому эффекту.

Выводы

Наши результаты показывают, что после столетнего опыта применения инсулина и других противодиабетических препаратов, снижающих уровень сахара в крови, наука нашла новые эффективные и безопасные методы дополнительного и/или альтернативного лечения диабета. Потенциальное преимущество этого нового подхода заключается в том, что исследуемые комбинации микронутриентов, очевидно, способствуют не только снижению уровня

сахара в крови. Эти биоактивные природные вещества одновременно способны регулировать свои во всех метаболических процессах при диабете, включая транспортировку глюкозы в клетки организма, секрецию инсулина и т.д.

Учитывая, что протестированные здесь комбинации микронутриентов оказывают благотворное влияние на все основные патологии, связанные с диабетом, этот естественный и безопасный новый подход должен быть проверен в клинических условиях при всех формах этого заболевания, диабете I и II типа, а также гестационном диабете.

Поскольку эффективность описанных здесь комбинаций микронутриентов основана на их регулирующей роли в клеточном метаболизме, положительные результаты клинических исследований этих комбинаций неизбежно проложат путь к эффективной и безопасной профилактике диабета и тем самым ускорят конец этого широко распространенного заболевания.

ССЫЛКИ

- <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>
- Cryer PE, Wilson JD, Foster DW. Glucose homeostasis and hypoglycaemia. In *William's Textbook of Endocrinology*, Eds. Philadelphia, Pa., W.B. Saunders Company, 1992, p.1223–1253
- Gerich JE, Langlois M, Noacco C, Karam JH, Forsham PH. Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science*. 1973;182(4108):171-173. doi:10.1126/science.182.4108.171
- Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, Carr RD, Yellon DM. Preconditioning the diabetic heart: the importance of Akt phosphorylation. *Diabetes*. 2005; 54(8):2360-2364. doi:10.2337/diabetes.54.8.2360
- Chatterjee M, Ivanov V, Niedzwiecki A, Rath M: Micronutrient complexes support glucose metabolism in skeletal muscle cells. *J Cellular Medicine and Natural Health* 2019. May. (Available at: <https://jcmnh.org/index.php/2019/05/13/micronutrient-complexes-support-glucose-metabolism-in-skeletal-muscle-cells>)
- Rath M. Why Animals Don't Get Heart Attacks ... But People Do! *Dr. Rath Health Foundation* July 2018
- Miczke A, Suliburska J, Pupek-Musialik D, et al. Effect of L-arginine supplementation on insulin resistance and serum adiponectin concentration in rats with fat diet. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):10358-10366. 2015 Jul 15.
- González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Robles-Cervantes JA, Ramírez-Ramírez V and Ramos-Zavala MG: Effect of thiamine administration on metabolic profile, cytokines and inflammatory markers in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Eur J Nutr*. 2011; 50(2): 145-149. doi:10.1007/s00394-010-0123-x
- Arora S, Lidor A, Abularrage CJ, et al. Thiamine (vitamin B1) improves endothelium-dependent vasodilatation in the presence of hyperglycemia. *Ann Vasc Surg*. 2006; 20(5): 653-658.
- Zygmunt K, Flaubert B, MacNeil J and Tsiani E. Naringenin, a citrus bioflavonoid, increases muscle cell glucose uptake via AMPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 398: 178-183. doi:10.1016/j.bbrc.2010.06.048
- Urios P, Grigorova-Borsos AM and Sternberg M. Flavonoids inhibit the formation of the cross-linking AGE pentosidine in collagen incubated with glucose, according to their structure. *Eur J Nutr*. 2007; 46: 139-146.
- Peng X, Cheng KW, Ma J, Chen B, Ho CT, Lo C, Chen F and Wang M: Cinnamon bark proanthocyanidins as reactive carbonyl scavengers to prevent the formation of advanced glycation endproducts. *J Agric Food Chem*. 2008;56(6): 1907-1911. doi:10.1021/jf073065v
- Suwannaphet W, Meeprom A, Yibchok-Anun S and Adisakwattana S. Preventive effect of grape seed extract against high-fructose diet-induced insulin resistance and oxidative stress in rats. *Food Chem Toxicol*. 2010; 48(7): 1853-1857. doi:10.1016/j.fct.2010.04.021
- Liu J, Sun H, Duan W, Mu D and Zhang L. Maslinic acid reduces blood glucose in KK-Ay mice. *Biol Pharm Bull*. 2007; 30(11): 2075-2078. doi:10.1248/bpb.30.2075
- Yi X and Maeda N: Alpha-lipoic acid prevents the increase in atherosclerosis induced by diabetes in apolipoprotein E-deficient mice fed high-fat/low-cholesterol diet. *Diabetes*. 2006; 55(8): 2238-2244. doi:10.2337/db06-0251
- Cha J, Ivanov V, Roomi MW, Kalinovsky T, Niedzwiecki A, Rath M. Nutritional improvement of metabolic syndrome parameters in immature fructose-fed wild type mice. *Mol Med Rep* 2011;4(6):1053-1059. doi:10.3892/mmr.2011.562
- Sujatha P. Trace Elements in Diabetes Mellitus. *J. Clin. Diagn. Res*. 2013;7:1863–1865. doi:10.7860/JCDR/2013/5464.3335
- Fung, T. T., Manson, J. E., Solomon, C. G., Liu, S., Willett, W. C., & Hu, F. B. The association between magnesium intake and fasting insulin concentration in healthy middle-aged women. *J Am Coll of Nutr*. 2003; 22(6), 533–538. doi:10.1080/07315724.2003.10719332
- Barbagallo M., Dominguez L.-J. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch. Biochem. Biophys*. 2007;458(1):40–47. doi: 10.1016/j.abb.2006.05.007
- Yao X, Liu R, Li X, Li Y, Zhang Z, Huang S, Ge Y, Chen X, Yang X. Zinc, selenium and chromium co-supplementation improves insulin resistance by preventing hepatic endoplasmic reticulum stress in diet-induced gestational diabetes rats. *J.Nutr. Biochem*. 2021; 96: 108810. doi:10.1016/j.jnutbio.2021.108810
- Norouzi S, Adulcikas J, Sohal SS, Myers S, Zinc stimulates glucose oxidation and glycemic control by modulating the insulin signaling pathway in human and mouse skeletal muscle cell lines. *PLoS ONE*. 2018; 13(1): e0191727. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191727>

22. Yammine K, Wehbe R, Assi C. A systematic review on the efficacy of vitamin D supplementation on diabetic peripheral neuropathy. *Clin Nutr.* 2020; 39(10): 2970-2974. doi:10.1016/j.clnu.2020.01.022
23. Ahmadieh H, Azar ST, Lakkis N, Arabi A. Hypovitaminosis d in patients with type 2 diabetes mellitus: a relation to disease control and complications. *ISRN Endocrinol.* 2013;641098. doi:10.1155/2013/641098
24. Fournet M, Bonté F, Desmoulière A: Glycation Damage: A Possible Hub for Major Pathophysiological Disorders and Aging. *Aging Dis.* 2018;9(5):880-900. Published 2018 Oct 1. doi: 10.14336/AD.2017.1121
25. Shu-Hsiang Huang, Sheng-Ting Fang and Yi-Cheng Chen. Molecular Mechanism of Vitamin K2 Protection against Amyloid- β -Induced Cytotoxicity. *Biomolecules.* 2021; 11(3), 423. Published 2021 Mar 13. <https://doi.org/10.3390/biom11030423>
26. Mehta DS, Dound YA, Jadhav SS, Bhave AA, Devale M, Vaidya AD. A novel potential role of Vitamin K2-7 in relieving peripheral neuropathy. *J Pharmacol Pharmacother.* 2018;9:180-5