

Изучение микронутриентного статуса больных ожирением и сахарным диабетом 2 типа на основе данных молекулярно-генетических исследований

Лапик И.А.*, Гаппарова К.М., Григорьян О.Н., Шарафетдинов Х.Х., Сорокина Е.Ю., Сенцова Т.Б., Сокольников А.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт питания», Москва
(директор – акад. РАН В.А. Тутельян)

Актуальность. Сахарный диабет 2 типа (СД2) является важнейшей медицинской проблемой мирового масштаба. Прогрессированию СД2 способствует характерный для данной категории больных дефицит ряда микронутриентов.

Цель исследования. Изучение микронутриентного статуса больных СД2 и ожирением на основе данных молекулярно-генетических исследований.

Материалы и методы. Обследовано 80 женщин с СД2 и ожирением I–II степени. Всем пациентам определяли содержание витамина С, В₆, В₁₂, фолата, 25-гидроксивитамина D, а также калия, магния, кальция, цинка и фосфора в сыворотке крови. ДНК выделяли из крови стандартным методом с использованием многокомпонентного лизирующего раствора. Генотипирование проводили с применением аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени.

Результаты. Сравнительный анализ проявлений полиморфного маркера rs659366 гена *UCP2* у больных СД2 и ожирением показал, что носительство генотипов T/T и C/T характеризуется более низким содержанием витамина С в сыворотке крови, чем носительство генотипа C/C. При изучении проявлений полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* у больных СД2 и ожирением выявлено, что у носителей генотипов C/T и T/T отмечено более низкое содержание витаминов В₆, В₁₂, фолата в сыворотке крови по сравнению с данными показателями у носителей генотипа C/C.

Вывод. При назначении витаминно-минеральных комплексов больным СД2 и ожирением рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований, что позволит индивидуально подобрать необходимые микронутриенты для улучшения метаболических показателей и снижения риска развития сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ожирение, микронутриенты, генотип.

Study of micronutrient status of patients with obesity and diabetes mellitus type 2 based on molecular genetics analysis

Lapik I.A.*, Gapparova K.M., Grigoryan O.N., Sharafetdinov Kh.Kh., Sorokina E.Y., Sentsova T.B., Sokolnikov A.A.

Research Institute of Nutrition; Ustinskiy proezd, 2/14, Moscow, Russia, 109240

Introduction. Type 2 diabetes mellitus (type 2) is a major health problem worldwide. The progression of type 2 diabetes is contributed by usual for this patient group number of micronutrient deficiencies.

Aim. To study the micronutrient status in patients with type 2 diabetes and obesity on the basis of molecular genetic studies.

Materials and methods. The study involved 80 women with type 2 diabetes and obesity of I–II degree. All patients were tested for vitamin C, В₆, В₁₂, folate, a 25-hydroxyvitamin D, as well as potassium, magnesium, calcium, zinc and phosphorus in serum. DNA was isolated from blood by standard method using multicomponent lysis solution. Genotyping was performed using allele-specific amplification detection results in real time.

Results. Comparative analysis of the manifestations of the polymorphic marker rs659366 *UCP2* gene in patients with type 2 diabetes and obesity showed that the genotype of T/T and C/T is characterized by a low content of vitamin C in the serum than genotype of C/C. Polymorphism rs1801133 of *MTHFR* gene in patients with type 2 diabetes and obesity revealed that genotype C/T and T/T showed a lower content of vitamins В₆, В₁₂, folate in serum as compared with those indices in genotype C/C.

Conclusion. The recommendation of vitamin-mineral complexes to patients with type 2 diabetes and obesity should be guided by molecular genetic studies, which might individually appoint the necessary micronutrients to improve the metabolic performance and reduce the risk of vascular complications in these patients.

Keywords: type 2 diabetes, obesity, micronutrients, genotype.

*Автор для переписки/Correspondence author — lapik_@inbox.ru

DOI: 10.14341/OMET2015442-46

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является важнейшей медицинской проблемой мирового масштаба, что обусловлено его неуклонно растущей распространенностью в сочетании с большой частотой и тяжестью поздних сосудистых осложнений [1, 2]. Прогрессированию СД2 способствует характерный для данной категории больных дефицит ряда микронутриентов [3, 4], играющих важную роль в метаболизме глюкозы и инсулина. Для оптимальной обеспеченности витаминами и минеральными веществами таким пациентам требуется потребление больших порций пищевых продуктов, что неизбежно приведет к избыточной калорийности рациона и развитию ожирения [3, 5], способствующего снижению концентрации в сыворотке крови витамина D [6]. Этим определяется уменьшение биодоступности поступающего с пищей и синтезируемого в коже данного жирорастворимого витамина [7]. Следовательно, основное отрицательное влияние ожирения связано с депонированием 25(ОН) D и увеличением катаболизма кальцитриола в жировой ткани с образованием неактивного 24,25-дигидроксивитамина D3 [7]. Помимо этого, установлено, что при избыточной массе тела увеличивается концентрация лептина, контролирующего биосинтез витамина D [8]. Лептин снижает активность фермента 1 α -гидроксилазы, участвующего в образовании конечного метаболита – кальцитриола [9]. Абдоминальное ожирение и сниженный уровень 25(ОН)D выступают синергичными факторами, повышающими риск инсулинорезистентности (ИР) [10]. Прогрессированию ИР способствует окислительный стресс и изменения обмена аскорбиновой кислоты, индуцированные гипергликемией. Исследования показали, что для пациентов с СД2 и метаболическим синдромом характерны низкие уровни витамина С [11]. А ведь данный витамин, являясь антиоксидантом, блокирует повреждающее действие свободных радикалов, улучшает эндотелиальную функцию, уменьшает степень проявления ИР и способствует снижению глюкозы в сыворотке крови [12, 13, 14].

При любом течении СД2 и особенно при длительной и тяжелой декомпенсации заболевания нарушается обмен водорастворимых витаминов (тиамина, пиридоксина, рибофлавина, никотиновой и пантотеновой кислот), которые играют ключевую роль в обеспечении нормального метаболизма углеводов. Например, витамины B₁, B₆, B₁₂ составляют группу так называемых нейротропных витаминов, участвующих в окислении глюкозы и обеспечивающих нормальную структуру и функцию нервных клеток, препятствующих их повреждению при СД2 [15]. Недостаток таких витаминов, как фолиевая кислота, B₆ и B₁₂, принимающих непосредственное участие в метаболизме гомоцистеина, приводит к гипергомоцистеинемии [16, 17], способствующей развитию микро- и макроангиопатий у больных СД2 [18, 19]. Для превращения гомоцистеина в метионин необходимы высокие концентрации активной формы фолиевой кислоты, в метаболизме которой участвует MTHFR (метиленetetрагидрофолатредуктаза) [20]. Установлено, что у носителей термалабильного аллеля T гена *MTHFR*, сопряженного

с нарушением фолатного метаболизма, наблюдается недостаток фолиевой кислоты, в результате чего развивается гипергомоцистеинемия. Доказано, что использование комбинации витаминов B₆, B₁₂ и фолиевой кислоты является основным методом лечения гипергомоцистеинемии, способствующим снижению уровня гомоцистеина сыворотки крови и предотвращающим развитие сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов. Таким образом, для снижения риска развития сосудистых осложнений больным СД2 и ожирением рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований при назначении витаминно-минеральных комплексов.

Целью исследования явилось изучение микронутриентного статуса больных СД2 и ожирением на основе данных молекулярно-генетических исследований.

Материалы и методы

В условиях стационара ФГБНУ «НИИ питания» было обследовано 80 женщин с СД2 и ожирением I–II степени в возрасте от 40 до 65 лет. Всем пациентам определяли содержание витамина С (сумму аскорбиновой и дегидроаскорбиновой кислот) в сыворотке крови фотометрическим методом с использованием набора Vitamin C (Immundiagnostik AG, Германия). Содержание витаминов B₆, фолата в сыворотке крови определяли микробиологическим методом с использованием наборов «ID–VitVitamin B₆ и ID–VitFolicacid (Immundiagnostik AG, Германия). Для определения концентрации витамина B₁₂ и 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови использовали иммуноферментный метод с помощью наборов ID–VitVitamin B₁₂ (Immundiagnostik AG, Германия) и 25-Hydroxy Vitamin D EIA (Immunodiagnostic systems, Великобритания). Концентрацию минеральных веществ (калия, магния, кальция, цинка, фосфора) в сыворотке крови определяли колориметрическими методами с помощью наборов ОАО «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Россия) на биохимическом анализаторе KONELAB Prime 60i (ThermoScientific, Финляндия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS Statistics 21.0. Результаты представлены в виде средних величин

Таблица 1
Неспецифические клинические проявления недостаточности витаминов у больных СД2 и ожирением (n=80)

Проявления	Количество больных, %
Бледность кожных покровов и слизистых	3
Сухость кожных покровов	15
Кожные высыпания (угри, фурункулы)	4
Проблемы с волосами (сухость, тусклость, выпадение, перхоть)	15
Конъюнктивит	4
Хейлоз	2,5
Диспептические расстройства, жидкий стул, нарушение моторики кишечника	15,8
Тошнота	9
Парестезии нижних конечностей	70
Повышенная утомляемость, слабость, снижение работоспособности	54
Раздражительность, беспокойство	21
Бессонница	13

Таблица 2

Обеспеченность витаминами больных СД2 и ожирением в зависимости от возраста (M±m)			
Показатели	40–50 лет (n=13)	50–60 лет (n=33)	>60 лет (n=34)
Витамин С, мг/л	10,6±0,7	12,3±0,9	11,9±0,5
25(OH)D, нг/мл	27,1±2,9*	24,2±1,3*	20,0±1,1*
Витамин В ₆ , мкг/л	7,3±0,3	5,8±0,7	6,7±1,0
Витамин В ₁₂ , пг/мл	422,0±67,7	359,6±81,2	375,4±47,0
Фолат, мкг/л	17,9±3,1	18,5±2,1	16,4±2,5
Калий, ммоль/л	4,5±0,1	4,6±0,2	4,4±0,1
Магний, ммоль/л	0,8±0,01	0,7±0,01	0,7±0,01
Кальций, ммоль/л	2,41±0,04*	2,22±0,02*	2,15±0,01*
Цинк, ммоль/л	12,7±0,4	12,3±0,3	12,8±0,2
Фосфор, ммоль/л	1,3±0,03	1,2±0,04	1,3±0,04

Примечание: * – достоверность отличий (p<0,05) показателя между группами.

Таблица 3

Обеспеченность микронутриентами больных СД2 и ожирением в зависимости от ИМТ (M±m)		
Показатели	ИМТ 30–35 (n=28)	ИМТ 35–40 (n=52)
Витамин С, мг/л	12,4±0,4	11,9±0,8
25(OH)D, нг/мл	22,7±2,2*	19,8±1,1*
Витамин В ₁₂ , пг/мл	438,8±56,6	386,6±72,7
Фолат, мкг/л	17,9±3,1	18,5±2,1
Калий, ммоль/л	4,6±0,1	4,4±0,07
Магний, ммоль/л	0,7±0,01	0,6±0,02
Кальций, ммоль/л	2,3±0,01	2,2±0,02
Цинк, ммоль/л	13,1±0,2	12,7±0,4
Фосфор, ммоль/л	1,3±0,04	1,2±0,04

Примечание: * – достоверность отличий (p<0,05) показателя между группами.

Таблица 4

Содержание витаминов группы В в сыворотке крови больных СД2 и ожирением при различных полиморфных вариантах гена MTHFR (M±m)			
Показатели	С/С (n=20)	С/Т (n=20)	Т/Т (n=9)
Витамин В ₆ , мкг/л	10,8±1,9**	5,3±0,4*	4,9±0,3
Фолат, мкг/л	21,6±2,2**	12,9±0,7*	10,8±1,3
Витамин В ₁₂ , пг/мл	529,3±66,5**	366,8±16,8*	238,1±9,3***

Примечание:

*p<0,05 – достоверность отличий показателей в группах С/С и С/Т;

**p<0,05 – достоверность отличий показателей в группах С/С и Т/Т;

***p<0,05 – достоверность отличий показателей в группах С/Т и Т/Т

Таблица 5

Обеспеченность микронутриентами больных СД2 и ожирением при различных полиморфных вариантах гена KCNJ11 (M±m)			
Показатели	С/С (n=17)	С/Т (n=33)	Т/Т (n=30)
Витамин С, мг/л	10,8±0,4	10,6±0,4	10,2±0,3
25(OH)D, нг/мл	22,4±1,2	21,7±1,4	21,9±1,2
Фолат, мкг/л	11,8±0,6	12,2±0,4	12,0±0,6
Витамин В ₆ , мкг/л	8,3±2,2	8,9±2,3	8,1±2,7
Витамин В ₁₂ , пг/мл	250,5±116,8	252,0±114,9	251,3±116,4
Калий, ммоль/л	3,9±0,2	4,1±0,1	4,2±0,1
Магний, ммоль/л	0,73±0,01	0,74±0,01	0,75±0,01
Кальций, ммоль/л	2,16±0,1	2,15±0,1	2,16±0,1
Цинк, ммоль/л	12,9±0,4	12,6±0,3	12,2±0,3
Фосфор, ммоль/л	1,16±0,02	1,12±0,04	1,14±0,02

Таблица 6

Обеспеченность микронутриентами больных СД2 и ожирением при различных полиморфных вариантах гена UCP2 (M±m)			
Показатели	С/С (n=20)	С/Т (n=30)	Т/Т (n=30)
Витамин С, мг/л	12,2±0,4*	10,5±0,1***	8,2±0,4**
25(OH)D, нг/мл	21,9±1,3	20,4±1,5	20,3±1,0
Фолат, мкг/л	11,5±0,6	12,0±0,4	10,3±1,7
Витамин В ₆ , мкг/л	9,3±2,4	7,4±2,7	8,1±2,3
Витамин В ₁₂ , пг/мл	252,5±106,4	249,0±115,7	242,3±48,6
Калий, ммоль/л	4,3±0,06	3,9±0,2	4,1±0,2
Магний, ммоль/л	0,74±0,01	0,75±0,01	0,73±0,01
Кальций, ммоль/л	2,17±0,03	2,15±0,1	2,16±0,1
Цинк, ммоль/л	12,5±0,2	12,1±0,3	12,9±0,8
Фосфор, ммоль/л	1,16±0,03	1,19±0,02	1,12±0,06

Примечание:

*p<0,05 – достоверность отличий показателей в группах С/С и С/Т;

**p<0,05 – достоверность отличий показателей в группах С/С и Т/Т;

***p<0,05 – достоверность отличий показателей в группах С/Т и Т/Т

и стандартной ошибки средней величины (M±m). Достоверность различий выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Парную взаимосвязь между двумя и более признаками определяли методом корреляционного анализа Спирмена. Уровень значимости считался достоверным при p<0,05.

Результаты и обсуждение

При проведении клинического обследования у больных СД2 и ожирением были выявлены неспецифические проявления недостаточности витаминов, представленные в таблице 1.

70% больных СД2 и ожирением предъявляли жалобы на парестезии нижних конечностей (чувство онемения, покалывания). У 54% пациентов отмечалась повышенная утомляемость, общая слабость и снижение работоспособности, у 21% больных наблюдались раздражительность и беспокойство, 15% пациентов отмечали выпадение волос. Расстройство опорожнения кишечника имело место у 15,8% больных СД2 и ожирением. У 15% пациентов при обследовании была выявлена сухость кожных покровов, а у 4% больных наблюдались кожные высыпания (в виде угревой сыпи).

При первичном обследовании больные СД2 и ожирением были оптимально обеспечены витамином С. У 32% пациентов наблюдалась маргинальная обеспеченность витамином D (11–20 нг/мл), что, вероятно, связано с уменьшением у данных больных эндогенного синтеза витамина D в коже из-за возрастного снижения концентрации 7-дегидрохолестерина (возраст пациентов колебался от 60 до 65 лет). У этих же больных

содержание кальция в сыворотке крови было ниже оптимального уровня, что связано не только с недостаточностью витамина D, но и, вероятно, с повышенным потреблением в домашних условиях насыщенных жирных кислот, затрудняющих усвоение кальция. У 27% пациентов уровень витамина В₆ в сыворотке крови был ниже оптимального, вероятно, это обусловлено возрастом в домашних рационах доли продуктов, подвергнутых консервированию, длительному хранению, интенсивной технологической обработке, что неизбежно приведет к существенной потере витамина. Так, установлено, что при тепловой обработке мясных продуктов потери витамина В₆ составляют 20–35%, а при копчении и консервировании – до 50%. У 12,5% пациентов содержание витамина В₁₂ в сыворотке крови было ниже оптимального уровня, что связано с нарушением всасывания и утилизации данного витамина на фоне атрофического гастрита. У 8% пациентов содержание магния в сыворотке крови было

ниже нормы, вероятно, это обусловлено дефицитом витамина В₆ (содержание в сыворотке крови у данных пациентов было ниже нормы и составило от 1,7 мкг/л до 4,7 мкг/л), улучшающего всасывание магния в желудочно-кишечном тракте. Содержание фолата, калия, фосфора и цинка в сыворотке крови пациентов было в пределах нормальных значений.

При изучении обеспеченности микронутриентами больных СД2 в зависимости от возраста (табл. 2) было отмечено, что у пациентов в возрасте 40–50 лет содержание 25(ОН)D и кальция в сыворотке крови достоверно выше по сравнению с данными показателями у пациентов 60–65 лет. При корреляционном анализе выявлена достоверная отрицательная взаимосвязь возраста с содержанием 25(ОН)D ($r=-0,230$, $p=0,033$) и кальция в сыворотке крови ($r=-0,341$, $p=0,001$).

При рассмотрении содержания микронутриентов у больных СД2 и ожирением в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) установлено, что у пациентов со II степенью ожирения достоверно ниже содержание 25(ОН)D в сыворотке крови, чем у больных с I степенью ожирения (табл. 3). Выявлена достоверная отрицательная взаимосвязь ИМТ с содержанием 25(ОН)D в сыворотке крови ($r=-0,238$, $p=0,028$).

Оценивая у больных СД2 и ожирением с различными полиморфными вариантами гена *MTHFR* содержание витаминов группы В, влияющих на уровень гомоцистеина, установлено, что средний уровень витамина В₁₂ в сыворотке крови у пациентов с генотипом С/С был в пределах нормальных значений ($529,3 \pm 66,5$ пг/мл) и достоверно выше, чем у носителей мутантного аллеля Т в гомозиготном варианте ($238,1 \pm 9,3$ пг/мл). Средний уровень витаминов В₆, В₁₂ и фолата в сыворотке крови у больных с генотипом С/Т был в пределах нормальных значений и достоверно ниже, чем у пациентов с генотипом С/С (табл. 4). Таким образом, содержание витаминов В₆, В₁₂ и фо-

лата соответствовало нормальным значениям в группах с различными полиморфными вариантами гена *MTHFR*, однако у носителей мутантного аллеля Т в гетерозиготном и гомозиготном варианте концентрация данных витаминов в сыворотке крови была достоверно ниже, чем у пациентов с генотипом С/С.

При оценке показателей микронутриентного статуса у больных СД2 и ожирением с различными полиморфными вариантами гена *KCNJ11* достоверных отличий между группами выявлено не было (табл. 5).

При оценке показателей микронутриентного статуса у больных СД2 и ожирением с различными полиморфными вариантами гена *UCP2* отмечено, что содержание витамина С в сыворотке крови у больных с генотипом Т/Т достоверно ниже в сравнении с данным показателем у пациентов с генотипами С/Си С/Т, $p<0,05$ (табл. 6).

Выводы

1. Сравнительный анализ проявлений полиморфного маркера rs659366 гена *UCP2* у больных СД2 и ожирением показал, что носительство генотипов Т/Т и С/Т характеризуется более низким содержанием витамина С в сыворотке крови, чем носительство генотипа С/С.
2. При изучении проявлений полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* у больных СД2 и ожирением выявлено, что у носителей генотипов С/Т и Т/Т отмечено более низкое содержание витаминов В₆, В₁₂, фолата в сыворотке крови по сравнению с данными показателями у носителей генотипа С/С.
3. Для улучшения метаболических показателей и снижения риска развития сосудистых осложнений больным СД2 и ожирением рекомендовано назначение витаминно-минеральных комплексов с учетом данных молекулярно-генетических исследований полиморфизмов rs1801133 гена *MTHFR* и rs659366 гена *UCP2*.

Литература

1. Дедов И. И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений // Сахарный диабет. – 2013. – Т. 16. – №. 3 – С. 4-10. [Dedov II. Novel technologies for the treatment and prevention of diabetes mellitus and its complications. Diabetes mellitus. 2013;16(3):4-10. (In Russ)] doi: 10.14341/2072-0351-811.
2. Дедов ИИ, Смирнова ОМ, Кононенко ИВ. Значение результатов полногеномных исследований для первичной профилактики сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Персонализированный подход // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17. – №. 2. – С. 10-19. [Dedov II, Smirnova OM, Kononenko IV. Significance of the results of genome-wide association studies for primary prevention of type 2 diabetes mellitus and its complications. Personalised approach. Diabetes mellitus. 2014;17(2):10-19. (In Russ)] doi: 10.14341/DM2014210-19.
3. Коденцова ВМ, Вржесинская ОА, Сокольников АА. Витаминизация пищевых продуктов массового потребления: история и перспективы // Вопросы питания. – 2012. – Т. 81. – №. 5. – С. 66-78. [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Sokol'nikov AA. Vitaminizatsiya pishchevykh produktov massovogo potrebleniya: istoriya i perspektivy. Voprosy pitaniya. 2012; 81(5):66-78 (In Russ)].
4. Спиричев В. Б. Научные и практические аспекты патогенетически обоснованного применения витаминов в профилактических и лечебных целях. Сообщение 2. Дефицит витаминов – фактор, осложняющий течение заболеваний и снижающий эффективность лечебнопрофилактических мероприятий // Вopr. питания. – 2010. – Т. 5. – С. 4-14. [Spirichev VB. Nauchnye i prakticheskie aspekty patogeneticheski obosnovannogo primeneniya vitaminov v profilakticheskikh i lechebnykh tselyakh. Defitsit vitaminov – faktor, oslozhnyayushchii techenie zabolevaniy i snizhayushchii effektivnost' lechebno-profilakticheskikh meropriyatii. Voprosy pitaniya. 2011;5:4-14. (In Russ)].
5. Плотникова О. А., Шарафетдинов Х.Х., Зыкина В.В. и соавт.. Клинико-метаболические показатели и витаминная обеспеченность больных сахарным диабетом 2 типа при включении в диету витаминно-минерального комплекса // Вопросы питания. – 2010. – Т. 79. – №. 2. – С. 57-58. [Plotnikova OA, Sharafetdinov Kh. Kh, Zykina W, et al. Kliniko-metabolicheskie pokazateli i vitaminnaya obespechennost' bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa pri vkluchenii v diету vitaminno-mineral'nogo kompleksa. Voprosy pitaniya 2010;79(2):57-58. (In Russ)].
6. Muscogiuri G, Sorice GP, Prioletta A, et al. 25-hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin-sensitivity and BMI in obesity. Obesity 2010;13:1906-1910. doi: 10.1038/oby.2010.11.
7. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, et al. Vitamin D (3) in fat tissue. Endocr Rev 2008;33:90-94. doi: 10.1007/s12020-008-9051-4.
8. MacDonald M, Petrie M, Hawkins N, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure. Eur. Heart J 2008;29:40.
9. Paula, F. De , Rosen C. Vitamin D and fat In Vitamin D. In: . Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. Academic Press; 2011. p. 769-776.
10. Kabadi S, Lee B , Liu L. Joint effects of obesity and vitamin D insufficiency on insulin resistance and type 2 diabetes: results from the NHANES 2001-2006. Diabetes Care 2012;35(10):54. doi: 10.2337/dc12-0235.
11. Ford ES, Mokdad AH. , Giles WH, et al. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes 2003;52(52):2346-2352. doi: 10.2337/diabetes.52.9.2346.

12. Evans J, Goldfine I, Maddux B, et al. Are Oxidative Stress-Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction? *Diabetes* 2003;52:1-8. doi: 10.2337/diabetes.52.1.1.
13. Rafighi Z, Shiva A, Arab S, et al. Association of dietary vitamin C and e intake and antioxi-dant enzymes in type 2 diabetes mellitus patients. *Glob. J. Health. Sci* 2013;5(3):183.
14. Regensteiner J, Popylisen S, Bauer T, et al. Oral L-arginine and vitamins E and C improve endothelial function in women with type 2 diabetes. *Vasc. Med* 2003;8(8):169-175.
15. Sun J, Xu Y, Xue J, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism associated with susceptibility to coronary heart disease in Chinese type 2 diabetic patients. *Mol. Cell. Endocrinol* 2005;229:95-101.
16. Saw SM, Yuan JM, Ong CN, et al. Genetic, dietary and other life-style determinants of plas-ma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore *Am. J. Clin. Nutr* 2001;73(73):232-239.
17. Stott D, MacIntosh G, Lowe G, et al. Randomized controlled trial of homocysteine-lowering vitamin treatment in elderly patients with vascular disease *Am. J. Clin. Nutr* 2005;82(82):6-1320.
18. Mao S, Xiang W, Huang S, et al. Association between homocysteine status and the risk of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Clin. Chim. Acta* 2014;20(20):10-206.
19. Molina M, Gonzalez R, Folgado J, et al. Correlation between plasma concentrations of ho-mocysteine and diabetic polyneuropathy evaluated with the Semmes–Weinstein monofilament test in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2013;141(9):6-382.
20. Sun J, Xu Y, Xue J, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism, homo-cysteine and risk of macroangiopathy in Type 2 diabetes mellitus. *J. Endocrinol. Invest* 2006;29(29):20-814.

Лапик Ирина Александровна	научный сотрудник отделения профилактической и реабилитационной диетологии ФГБНУ «НИИ питания» E-mail: lapik_@inbox.ru
Гаппарова Камила Минкайловна	к.м.н., заведующая отделением профилактической и реабилитационной диетологии ФГБНУ «НИИ питания» E-mail: kgapparova@mail.ru
Григорьян Ольга Николаевна	к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения профилактической и реабилитационной диетологии ФГБНУ «НИИ питания» E-mail: olgrigorian@mail.ru
Шарафетдинов Хайдер Хамзорович	д.м.н., заведующий отделением болезней обмена веществ ФГБНУ «НИИ питания», профессор кафедры диетологии РМАПО, главный диетолог Департамента здравоохранения г. Москвы E-mail: sharafandr@mail.ru
Сорокина Елена Юрьевна	к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарнозависимых заболеваний ФГБНУ «НИИ питания» E-mail: sorokina@ion.ru
Сенцова Татьяна Борисовна	д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической биохимии, иммунологии и аллергологии ФГБНУ «НИИ питания» E-mail: bio45@inbox.ru
Сокольников Андрей Арнольдович	к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии ФГБНУ «НИИ питания» E-mail: bio45@inbox.ru