ISSN 2518-1432 (Online); ISSN 2227-4782 (Print) https://doi.org/10.21856/j-PEP.2021.4.18

ПРАКТИКУЮЧОМУ ЕНДОКРИНОЛОГУ

МІКРОНУТРІЄНТНИЙ ДЕФІЦИТ В ПАТОГЕНЕЗІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕТНОСТІ ТА ШЛЯХИ ЙОГО КОРЕКЦІЇ*

Микитюк М. Р.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна;
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна
myroslavamk@ukr.net

Профілактичний напрямок сучасної діабетології базується на концепції синдрому інсулінорезистентності (ІР), проявом якого є метаболічний синдром (МС), що поєднує метаболічний і гормональний дисбаланс із гемодинамічними порушеннями [1]. МС визначають як не захворювання, а сукупність індивідуальних факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) і цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Такий підхід спрямований на раннє виявлення і корекцію ключових маркерів кардіометаболічного ризику. Пацієнти, що відповідають критеріям МС, мають вдвічі вищий ризик ССЗ, в 1,5 рази підвищений ризик загальної смертності і втричі підвищений ризик ЦД 2 типу [2]. В серії клінічних рандомізованих досліджень, починаючи з Фрамінгемського, розроблені алгоритми ідентифікації основних факторів ризику ССЗ, таких як артеріальна гіпертензія (АГ), ЦД 2 типу, ожиріння, родинна обтяженість за хронічною хворобою нирок з урахуванням вікових категорій [3].

Патогенетичним механізмом, що пов'язує ожиріння з метаболічними порушеннями і атеросклеротичними ССЗ (АССЗ) є ІР. Показано, що ІР незалежно від порушень глюкозного гомеостазу і клінічних проявів ішемічної хвороби серця (ІХС) асоціюється з коронарним атеросклерозом незалежно від інших серцево-судинних факторів ризику [4]. Аналіз в рамках *National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES)* виявив наявність більш сильного зв'язку ІР з ризиком ІХС, ніж з ЦД 2 типу [5].

Під терміном «ІР» розуміють зниження реакції інсуліночутливих тканин на інсулін за його достатньої концентрації, що призводить до хронічної компенсаторної гіперінсулінемії [6]. Гіпоглікемічний ефект інсуліну реалізується за рахунок посилення метаболізму глюкози в інсулінозалежних тканинах (скелетні м'язи, жирова тканина, печінка) і пригнічення продукції глюкози печінкою. За ІР вищезазначені тканини адекватно не реагують на інсулін в нормальній концентрації, що призводить

* Автор гарантує відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при написанні статті.
Рукопис надійшов до редакції 13.10.2021.

до підвищення рівня глікемії і компенсаторної гіперінсулінемії.

Ще в 1988 році G. M. Reaven виділив кластер змін, пов'язаних із дефектом дії інсуліну, і запропонував виділити синдром ІР, який є основою порушень глюкозного гомеостазу і має зв'язок з АГ і дисліпідемією [7]. За R. A. DeFronzo і E. Ferrannini ІР — це синдром, пов'язаний з кластеризацією метаболічних порушень (ожиріння, ЦД 2 типу, дисліпідемія, АССХЗ) [8]. Доведено зв'язок ІР з метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки [9], синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), злоякісними новоутвореннями [10, 11] та когнітивними порушеннями [12]. За сучасному етапі синдром ІР об'єднує загальноприйняті фактори ризику АССХЗ (гіпертригліцеридемія, гіпо-α-холестеринемія, підвищення концентрації в плазмі крові інгібітора-1 активатора плазміногену, фібріногену, молекул адгезії, прозапальних цитокінів, диметиларгініну, гіпертонус симпатичної нервової системи) [13]. ІР визначають як найбільш розповсюджений фактор ризику атеротромбозу [14].

Потенційно причиною ІР може бути мутація в гені будь-якого білка, який в якості сигнальної молекули ферменту субстрату або фактору приймає участь в передачі інсулінового сигналу або опосередкує його гіпоглікемічну дію [15]. Мутації рецепторів до інсуліну (РІ) можуть призводити до зниження швидкості його біосинтезу, погіршувати його внутрішньоклітинний транспорт та посттрансляційний процесинг, призводити до дефектів зв'язування інсуліну, супроводжуватися зниженням рецепторної активності тирозинкінази та прискорювати деградацію РІ [16, 17]. Проведення інсулінового сигналу і відповідь на нього представляють собою складний багатоетапний комплекс біохімічних реакцій, на кожному етапі якого може відбутися збій [18]. Основною ланкою в ланцюзі передачі гормонального сигналу є РІ, що представляє собою складний інтегральний білок клітинної мембрани, побудований з двох субодиниць (α і β), з'єднаних дисульфідними містками [19]. Регуляція РІ навколишньою концентрацією інсуліну відома давно [20]. Так, в умовах гіперінсулінемії кількість РІ зменшується («знижуюча регуляція»), тоді як за гіпоінсулінемії (голодування) їх кількість збільшується.

Чутливість клітин до інсуліну індивідуальна і залежить від чисельності рецепторів, їх кластеризації та спорідненості, які визначаються типом тканини, її функціональною активністю, інтегрованою частиною в загальній активності організму, ємністю функціонального резерву, ступенем енергетичної і пластичної «заборгованості» [21]. ІР м'язової тканини проявляється в зниженні надходження глюкози із крові в міоцити та її утилізації. ІР жирової тканини — в резистентності до антиліполітичної дії інсуліну, що призводить до накопичення вільних жирних кислот (ВЖК) і гліцерину. ІР тканини печінки — зниженням синтезу і активацією процесів розпаду глікогену (глікогеноліз) і глюконеогенезу.

Інсулінорезистентність — сформований в процесі еволюції механізм адаптації організму людини до змін зовнішніх умов для підтримки енергетичного балансу і нормального функціонування всіх органів і систем. Окрім метаболічної (ожиріння, ЦД 2 типу, ЦД 1 типу в стані декомпенсації, виразний дефіцит харчування, алкоголізм), ендокринної (тиреотоксикоз, гіпотиреоз, синдром Кушинга, акромегалія, феохромоцитома, СПКЯ, терапія глюкокортикоїдами, пероральними контрацептивами) і неендокринної (АГ, цироз печінки, ревматоїдний артрит, травма, опіки, сепсис, хірургічне втручання) описано фізіологічні варіанти ІР, що розвиваються у осіб пубертатного і похилого віку, вагітних, при гіподинамії, стресі і голодуванні [15]. Встановлено, що ІР розвивається у 10 % осіб без метаболічних порушень, у 58% осіб з АГ, у 63 % осіб з гіперурикемією, у 84 % осіб з гіпертригліцеридемією та у 88 % осіб з гіпо-α-холестиринемією [22]. Розповсюдженість ІР за різної соматичної патології вказує на адаптивне значення ІР не тільки для порушень глюкозного гомеостазу, а і для обміну речовин в організмі в цілому [16].

Довгий час жирова тканина розглядалася як відносне інертне, статичне енергетичне депо («акумулятор енергії»). Дослідження останнього десятиріччя довели, що

жирова тканина це активний ендокринний і паракринний інсулінозалежний орган, адипоцити якого продукують гормони і цитокіни, що здійснюють як центральну регуляцію енергетичного обміну (лептин), так і периферичну регуляцію чутливості до інсуліну (резистин, адипонектин) [23]. Крім того, адипоцити, реагуючи на нейронні гормональні сигнали, що поступають через β-адренергічні рецептори, і сигнали циркулюючих гормонів, приймають участь в ліпогенезі, ліполізі і термогенезі.

Патогенез ІР за ожиріння має гетерогенний характер і обумовлений взаємодією генетичних, гормональних, вікових факторів і факторів зовнішнього середовища [24]. ІР чітко асоційована з особливостями розподілу жирової тканини в організмі. Негативний вплив надлишкової маси тіла і ожиріння на чутливість до інсуліну обумовлено низкою факторів: збільшення в потребі інсуліну внаслідок збільшення маси жирової тканини, дією надлишку тригліцеридів (ТГ), ВЖК, адипокінів та цитокінів [25]. ТГ виступають негормональними антагоністами інсуліну і порушують функціонування глюкозного транспортеру 4 типу (GLUT-4). Надлишок ВЖК призводить до активації глюконеогенезу, пригнічення транспорту і фосфорилювання глюкози та порушення передачі сигналу інсуліну в скелетних м'язах. Показано, що ВЖК виявляють прямий токсичний вплив на β-клітини підшлункової залози (ліпотоксичний ефект) [25, 26]. Тобто, порушення метаболізму ВЖК — ключова подія, що призводить до розвитку ІР. Доведено, що особи з ожирінням і МС мають підвищену концентрацію ВЖК в плазмі крові [26].

При ожирінні адипоцитами синтезується надмірна кількість прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлини-α (ФНП-α)), що призводить до хронічного запалення, в результаті якого порушується шлях передачі інсулінового сигналу і ушкоджуються мітохондрії, і, як наслідок, порушується гомеостаз глюкози [27]. ФНП-α, що продукується макрофагами жирової тканини, знижує чутливість жирової тканини до інсуліну, уповільнює проведення інсулінового сигналу, експресію гену GLUT-4, пригнічує секрецію адипонектину, стимулює ліпогенез, зростання адипоцитів і синтез ВЖК [25, 26]. ІЛ-6, як прозапальний цитокін, прискорює глікогеноліз, знижує чутливість до інсуліну жирової тканини і печінки, стимулює ліполіз і пригнічує секрецію адипонектину [27, 28].

Відомо більше 50 адипокинів жирової тканини, які впливають на метаболізм ліпідів, гомеостаз глюкози, інтенсивність хронічного запалення, згортання крові, імунітет, ангіогенез, утворення кісткової тканини, пухлинний ріст та інші процеси [27–29]. Резистин пригнічує ліпогенез і здатність інсуліну пригнічувати глюконеогенез в печінці та активує експресію маркерів запалення в гіпоталамусі [30]. Гіпоадипонектинемією обумовлено зниження чутливості до інсуліну скелетних м'язів і печінки, підвищене надходження ВЖК в печінку, стимуляція глюконеогенеза і синтезу ліпопротеїнів дуже низької щільності [31]. Гіполептинемія пригнічує синтез анорексигених пептидів, пригнічує ліполіз і термогенез, сприяє збільшенню розмірів адипоцитів і накопиченню ТГ в жировій тканині і зниженню чутливості до інсуліну [32]. Проте за ІР може спостерігатися гіперлептинемія, яка пояснюється резистентністю до останнього.

Таким чином, ІР — «це порушення первинне (розвивається не тільки за наявності ожиріння або ЦД), якому притаманна тканинна специфічність, (головним чином стосується скелетних м'язів), селективне (переважно визначає стимульоване інсуліном споживання глюкози), специфічне за механізмом (стосується неокислювального шляху трансформації глікогену), є частковим (не повною, а частковою втратою функції), спостерігається при нормальному або підвищеному рівні глюкози не тільки у хворих на ЦД» (цитується за Ю. В. Зіміним) [33].

Тривалість і тип ожиріння, надлишкове вживання насичених жирів є важливими факторами розвитку ІР — незалежного предиктору ЦД 2 типу, АГ, дисліпідемії та АССС3. Ожиріння, ІР і асоційовані з ними захворювання, сприяють інвалідизації пацієнтів та збільшують витрати охорони здоров'я. Таким чином, корекція ожиріння

і відновлення чутливості периферичних тканин до інсуліну можуть виступати ключовими факторами в лікуванні і профілактиці цих патологічних станів.

Основою патогенетичного лікування ожиріння і, як наслідок ІР, є модифікація способу життя (харчові звички і фізична активність). Навіть втрата 5–10 % маси тіла може призвести до поліпшення кардіометаболічних параметрів, зниження артеріального тиску, збільшення тривалості життя та позитивної динаміки чутливості до інсуліну і прозапальних маркерів [34]. З огляду на домінуючу роль хронічного запалення у виникненні ІР, біологічно активні сполуки із протизапальними властивостями мають важливе значення для профілактики та лікування ІР.

Перспективним напрямком терапії ІР і ССЗ, тісно пов'язаних з ожирінням і МС, є використання модуляторів продукції організмом людини ендогенних регулюючих факторів, до яких відносяться ейкозаноїди — молекули простагландинів і лейкотриенів, що регулюють процеси запалення, мікроциркуляції і проліферації клітин. В якості природніх модуляторів продукції ейкозаноідів використовуються засоби на основі омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК).

Омега-3 і омега-6 ПНЖК (вітамін F) були відкриті на початку XX століття як корисні компоненти риб'ячого жиру. Наприкінці 70-х років минулого століття датський лікар Йорн Дуерберг виявив, що ескімоси Гренландії практично не страждають на ССЗ і відрізняються відмінним здоров'ям і довголіттям. В результаті численних досліджень вдалося з'ясувати, що низький рівень захворюваності на АССС3, тромбози і ЦД 2 типу в цій етнічній групі пов'язаний з регулярним вживанням морської риби, багатої на ПНЖК («Гренландський феномен») [35]. Ці данні були підтверджені дослідженнями складу крові населення полярних арктичних регіонів, Японії, Нідерландів і приморських районів інших країн, під час яких були виявлені найбільш значущі для організму людини омега-3 ПНЖК — довголанцюгові жирні кислоти ейкозапентаєнова (ЕПК) і докозагексаєнова (ДГК) [35].

Омега-3 — незамінні ПНЖК, які не синтезуються в організмі людини через відсутність ендогенних ферментів і надходять в організм людини з їжею (риб'ячий жир, жовток яйця, льняне сім'я, кунжут, зародки вівса і пшениці, грецький горіх, квасоля, броколі) [36]. Визначено оптимальне споживання омега-3, яке становить 0,25 г/добу, проте середнє глобальне споживання складає лише 0,10 г/добу [37]. В Великий Британії об'єми вживання жирної риби залишаються сталими впродовж десятиріччя і складають 50% рекомендованої норми [38]. Споживання риби відображає надходження омега-3 ПНЖК — 3–4 г/добу ескімосами, 5–6 г/добу японцями, 0,189 г/добу австралійцями і 0,25 г/день європейцями [39]. Слід зазначити, що, для прикладу, в США у 2003-2008 роках населення споживало з їжею в середньому 0,17 г/добу омега-3 ПНЖК, тобто менше рекомендованих 0,5 г/добу [40] і отримувало омега-3 ПНЖК переважно з харчовими добавками (0,72 г/добу) [41].

Омега-6 і омега-3 ПНЖК метаболічно і функціонально відрізняються, часто мають важливі протилежні фізіологічні ефекти, тому їх баланс у раціоні важливий [42]. Баланс між омега-6 та омега-3 ПНЖК існував протягом тривалої еволюційної історії роду *Homo* [43]. Однак швидкі зміни харчування, що відбулися за останні 100–150 років, — це абсолютно нове явище в еволюції людини. Сучасне сільське господарство, змінивши акценти на виробництві, знизило вміст омега-3 ПНЖК у м'ясі тварин, яйцях і навіть у рибі [44]. Для прикладу, жовток яйця курки на вільному вигулі має співвідношення омега-6/омега-3 1,3, тоді як яйце Міністерства сільського господарства США 19,9 [45]. Сучасний раціон європейця містить надмірну кількість омега-6 і дуже низьку омега-3 ПНЖК, що формує неадекватне рекомендованому співвідношення омега-6/омега-3 20 : 1, а не 1 : 1, яке було під час еволюції людини [46].

Такі продукти омега-6 ПНЖК, як простагландин E_2 і лейкотрієн B_4, синтезовані з арахідонової кислоти, є більш потужними активаторами тромбозу та запалення, ніж аналогічні продукти омега-3 ПНЖК —

простагландин E_3 і лейкотрієн B_5, синтезовані з ЕПК [46]. Експериментальні дослідження показали, що омега-3 і омега-6 ПНЖК мають антагоністичний вплив на адипогенез [47], гомеостаз ліпідів [48] і системне запалення [49]. Метаболіти арахідонової кислоти відіграють важливу роль у кінцевій диференціації преадипоцитів до зрілих адипоцитів [50], яка може бути пригнічена омега-3 ПНЖК на декількох етапах. Омега-6 ПНЖК збільшують вміст ТГ в клітинах, підвищують проникність клітинних мембран [51], тоді як омега-3 ПНЖК зменшують відкладення жиру в жировій тканині, пригнічуючи ліпогенні ферменти та активуючи процес деградації жирних кислот (цикл Кноопа-Лінена), основного джерела енергії для синтезу аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) [51]. З'ясовано, що омега-6 і омега-3 ПНЖК порізному модулюють функціонування вісі «мозок-кишечник-жирова тканина» [52]. З'ясовано, що омега-3 ПНЖК є потужними антиоксидантами, виявляють комплексну протизапальну [53] і нейропротекторну дію [54], сприяють нормалізації ліпідного профілю (знижують рівень ТГ, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, підвищують рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ)) [55], гальмують розвиток і прогресування атеросклерозу, регулюють концентрацію факторів запалення в кардіоміоцитах, володіють антиаритмічними властивостями [56], сприяють зниженню в'язкості крові, відновлюють еластичність і тонус судин, знижують ризик ІХС, раптової коронарної смерті, гострого інфаркту міокарда тощо. Таким чином, незбалансоване співвідношення омега-6/омега-3 є протромботичним і прозапальним, сприяє розвитку атеросклерозу, ожиріння та ЦД 2 типу [57, 58].

Експериментальні і клінічні дослідження довели перспективність використання омега-3 ПНЖК у профілактиці та лікуванні ожиріння і асоційованих з ним метаболічних захворювань. В дослідженнях продемонстровано дозозалежне зменшення маси вісцерального (епідидимального та/або ретроперитонеального) жиру у щурів, які отримували раціон харчування з високим вмістом омега-3 ПНЖК [59]. Зменшення маси вісцерального жиру пов'язують зі зменшенням розміру адипоцитів та їх кількості. В той же час, харчовий раціон з високим вмістом омега-6 ПНЖК підвищував ризик лептинорезистентності, ЦД 2 типу та ожиріння як у людей, так і у дослідних тварин [60, 61]. Низка досліджень надає переконливі докази впливу омега-3 ПНЖК на склад тіла [62], зменшення маси тіла [63] і відчуття голоду [64].

Американська діабетична асоціація підтримує дотримання середземноморської дієти, збагаченої омега-3 ПНЖК [65]. Метааналіз 50 клінічних, проспективних і перехресних досліджень довів позитивну протективну дію середземноморської дієти на компоненти МС: обвід талії, рівні ХС-ЛПВЩ, ТГ, глікемії та артеріальний тиск [66]. Встановлено, що високий індекс маси тіла (ІМТ) у дорослих асоціюється з низькою концентрацією омега-3 ПНЖК в плазмі крові [67]. Останнє дослідження продемонструвало переваги дієти, збагаченої омега-3 ПНЖК, в модуляції мікробіоти кишківника [68].

Мікроелементи мають важливе значення для багатьох біохімічних реакцій, присутні в складі ферментів і регуляторних білків, здійснюючи вагомий вплив на біологічні процеси шляхом модулювання зв'язування з рецептором або зміни форми рецептора [69]. Дисбаланс деяких мікроелементів (цинк, хром, селен, магній, кобальт) може відігравати важливу роль у порушеннях дії інсуліну [70].

Розвиток ЦД 2 типу, ожиріння, гіпотиреозу, атеросклерозу та інших захворювань може бути пов'язаний з дефіцитом хрому, а додаткове надходження цього мікроелемента з харчовими добавками знижує виразність ІР. Властивості хрому, як мікроелементу, покращувати толерантність до глюкози за рахунок зниження резистентності до інсуліну були встановлені ще в 1955 році W. Merttz і K. Schwarz [71]. Пізніше було з'ясовано, що хром покращує зв'язування інсуліну с рецептором, збільшує кількість РІ, підвищуючи тим самим чутливість до інсуліну [72].

Значення хрому як підсилювача активності інсуліну, встановлене у 80–90-х роках

минулого століття, стало підставою для виділення його як «фактору толерантності до глюкози» (ФТГ) [73]. ФТГ вперше виявлено в пивних дріжджах — природному джерелі хрому. ФТГ представляє собою тривалентний хром в оточенні двох молекул піколінової кислоти, що за своєю будовою подібна нікотиновій кислоті (вітамін В3), і трьох амінокислот. Вплив хрому на дію інсуліну здійснюється через ініціацію транспорту хромомодуліну (переважно в формі хромомодулін-трансферин) з крові в інсулінозалежні клітини; хромомодулін, зв'язуючись з РІ, активує рецепторну тирозинкіназу. Зрозуміло, що ІР може бути асоційована з дефіцитом хрому і хромомодуліну.

Більшість дієт не задовольняє рекомендовану добову норму споживання хрому (50 мг/добу). Хром абсорбується в кишечнику і транспортується в печінку, де окислюється до тривалентного, зв'язується з трансферином і надходить до органів і тканин. Дієта з високим вмістом вуглеводів прискорює обмін хрому і його екскрецію з сечею. Неорганічний хром всмоктується погано (0,2–2,0 %), органічний — до 16 %. Для покращення біодоступності хрому використовують його сполучення з органічними кислотами. Найбільш розповсюдженою формою є піколінат хрому, який представляє собою сіль хрому з піколіновою кислотою, похідною незамінної амінокислоти триптофану [74].

Доведено, що хром знижує рівень глікемії, загального холестерину (ЗХС) і глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у хворих на ЦД 2 типу незалежно від дози, а застосування харчової добавки хрому сприяє покращенню ліпідного профілю і дії інсуліну [75]. Контрольовані дослідження за участі осіб з порушеннями глюкозного гомеостазу не виявили значущого впливу харчових добавок хрому [76, 77], тоді як в інших дослідженнях було продемонстровано гіполіпідемічні властивості хрому [78]. Інше дослідження не виявило значущого впливу харчових добавок хрому на метаболізм глюкози і ліпідів у осіб без порушень глюкозного гомеостазу, тоді як у хворих на ЦД 2 типу встановлено позитивний вплив на метаболізм глюкози [79]. З'ясовано, що хворі з порушеною толерантністю до глюкози потребують 200 мг/добу хрому, тоді як хворі на ЦД значно вищих доз [80]. В дослідженні за участі 42 хворих на ЦД 2 типу de novo, рандомізованих в групи за станом компенсації вуглеводного обміну ($HbA_{1c} \leq 7,0$ % і $HbA_{1c} > 7,0$ %, відповідно), встановлено, що у хворих з неконтрольованим захворюванням сироваткові рівні хрому значуще нижчі, ніж у хворих в стані компенсації ((0,065 ± 0,03) проти (0,103 ± 0,04) мкг/л; $P < 0,05$), а рівні HbA_{1c} зворотно корелюють з рівнем сироваткового хрому ($r = – 0,65$; $P < 0,0001$) [81]. В експериментальному дослідженні показано зменшення проявів оксидативного стресу, опосередкованого гіперглікемією, при застосуванні харчової добавки піколінату хрому.

В дослідженні за участі 64 жінок із СПКЯ щоденне вживання харчової добавки хрому 200 мкг протягом 8 тижнів сприяло значному зниженню концентрації інсуліну в крові, індексу ІР (HOMA-IR), рівня ТГ, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності, ЗХС та підвищення чутливості до інсуліну порівняно з плацебо [82]. За результатами подвійного сліпого, рандомізованого клінічного дослідження призначення харчової добавки піколінату хрому (200 мкг/добу) 46 пацієнткам із СПКЯ, резистентних до кломіфену цитрату, протягом 3 міс. також сприяло підвищенню чутливості до інсуліну [83].

Піколінат хрому може застосовуватися для корекції харчової поведінки (допомагає позбавитися неконтрольованого відчуття голоду), покращує працездатність і підвищує життєву енергію, дозволяє нарощувати м'язову масу та сприяє зменшенню жиру в організмі [83]. Доведено, що вживання піколінату хрому в добовій дозі 200 мкг протягом 40 днів сприяє збільшенню безжирової маси тіла порівняно з плацебо [83].

Магній — четвертий за поширеністю після кальцію, калію і натрію мінерал в організмі людини. Магній — кофактор більш ніж 300 ферментів і мікроелемент, необхідний для синтезу нуклеїнових кислот [84]. Нормальна концентрація магнію в сироватці крові становить 0,76–1,15 ммоль/л [85]. Встановлено, що кожна четверта жін-

ка з СПКЯ не отримує з харчовими продуктами в достатній кількості магнію [86]. Хворі на СПКЯ споживають в середньому 233 мг магнію на добу замість 320 мг, рекомендованих для жінок старше 19 років [87]. Доведено, що ІР і гіперандрогенія у жінок з СПКЯ асоційовані з гіпомагніємією.

За даним *NHANES* дефіцит магнію більш поширений у суб'єктів з ІМТ в діапазоні ожиріння [88]. Дефіцит магнію спостерігається у 35 % французів з ІМТ більше 35 кг/м^2 [89]. 30-річне дослідження *CARDIA* на більш ніж 5000 суб'єктах показало, що рівень споживання магнію зворотно пов'язаний з частотою ожиріння і рівнем сироваткового С-реактивного білка [90].

Низьке споживання магнію є також фактором ризику ЦД 2 типу. Встановлено, що у хворих з порушеннями глюкозного гомеостазу концентрація сироваткового магнію повинна становити більше 0,85 ммоль/л [91]. Гіпомагніємія і підвищена екскреція магнію часто визначаються у хворих на ЦД 2 типу і у осіб з ІР [92]. Підвищена поширеність (13,5–47,7%) гіпомагніємії спостерігається серед хворих на ЦД 2 типу, переважно з поганим контролем глікемії, тривалим анамнезом захворювання і хронічними судинними ускладненнями [92]. Дисфункція β-клітин підшлункової залози, ІР, підвищений ризик МС і ЦД 2 типу асоційовані з гіпомагніємією [93]. Гіпомагніємія — один з негенетичних регуляторів ІР [94]. Магній, як кофактор ферментів, що приймають участь в енергетичному обміні (в комплексі магній-АТФ), регулює обмін глюкози [95]. Показано, що магній підвищує чутливість АТФ-рецепторів шляхом активації тирозинкінази [96] і впливає на транспорт глюкози, регулюючи активність білка GLUT-4. Виявлені протективні і репаративні ефекти магнію на β-клітини острівців Лангергансу [97]. Магній значно знижує продукцію прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α, інгібітор активатора плазміногену-1) та пригнічує експресію і активність антиоксидантних ферментів (глутатіонпероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза). Здатність магнію підвищувати стійкість до окислювального стресу, стабілізувати ендотелій судин та наявність інсулін-сенсибілізуючих властивостей можуть бути в нагоді у хворих на ЦД [98].

За даними системного огляду і мета-аналізу впливу пероральних харчових добавок магнію на чутливість до інсуліну і контроль рівня глікемії у осіб з/без ЦД добові дози магнію варіювали від 300 до 750 мг [99]. Визначено, що більш тривале (> 4 міс) застосування харчової добавки магнію забезпечувало значуще зниження рівня глікемії натще і індексу HOMA-IR в обох групах. Показано, що комбінація пероральних харчових добавок хрому (160 мкг/добу) і магнію (200 мг/добу) знижує ІР більш ефективно, ніж їх застосування окремо, що може бути пов'язано з посиленням індукції і репресій, відповідно, експресії GLUT4 і глікоген-синтази кінази 3 [100].

За результатами рандомізованого контрольованого дослідження встановлено, що пероральні харчові добавки магнію здатні покращувати чутливість до інсуліну навіть у осіб без порушень глюкозного гомеостазу і нормомагніємією [101], що свідчить про доцільність ранньої оптимізації споживання магнію для запобігання ІР, а згодом і ЦД 2 типу. За оцінкою ефекту з використанням поверхні під кривою кумулятивного ранжирування харчові добавки магнію показали кращі результати щодо зниження рівня інсуліну в сироватці крові, а в кумулятивних результатах рейтингу магній зайняв перше місце.

Таким чином, мікронутрієнти можуть використовуватися в комплексній терапії хворих на ІР і асоційованих з нею патологічних станів, таких як надлишкова маса тіла/ожиріння, ЦД 2 типу, метаболічний синдром.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Cabré JJ, Martín F, Costa B, et al. *BMC Public Health* 2008;8(1): 251. https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-251.
2. Ford E. *Diabetes Care* 2005;28: 1769-1778. https://doi.org/10.2337/diacare.28.7.1769.
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. *Eur Heart J* 2016;37(29): 2315-2381. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106.
4. Reilly MP, Wolfe ML, Rhodes T, et al. *Circulation* 2004;110(7): P. 803-809.
5. Kim J, Chae YK, Chernoff A. *Endocr Res* 2013;38(4): 195-205. https://doi.org/10.3109/07435800.2013.766800.
6. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. *J Cell Physiol* 2019;234(6): 8152-8161. https://doi.org/10.1002/jcp.27603.
7. Reaven GM. *Diabetes* 1988;37(12): 1595-1607. https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595.
8. DeFronzo RA, Ferrannini E. *Diabetes Care* 1991;14(3): 173-194. https://doi.org/10.2337/diacare.14.3.173.
9. Della Pepa G, Vetrani C, Lombardi G, et al. *Nutrients* 2017;9(10): 1065. https://doi.org/10.3390/nu9101065.
10. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, et al. *J Obes Rev* 2019; 20(2): 339-352. https://doi.org/10.1111/obr.12762.
11. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, et al. *Exp Diabetes Res* 2012;2012: 789174. https://doi.org/10.1155/2012/789174.
12. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, et al. *Nat Rev Neurol* 2018;14(3): 168-181. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.185.
13. Reaven GM. *Panminerva Med* 2005;47(4): 201-210.
14. Cordero A, Alegria-Ezquerra E. *E-J Cardiol Practice* 2009;8(16): 78-106. URL: https://www. escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-8/TG-HDL-ratio-as-surrogate-marker-for-insulin-resistance.
15. Majorov AJu. *Saharnyj Diabet* 2011;1: 35-43.
16. Makisheva RT. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij* 2016;1: 60-67. https://doi.org/10.12737/18557.
17. Genetics of body-weight regulation / G. S. Barsh, I. S. Farooqi, S. O'Rahilly et al. *Nature.* 2000. Vol. 404. P. 644-651.
18. Драпкина О. М., Шифрина Ю. О. Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности. *Артериальная гипертензия*. 2010, Т. 16, № 5. С. 436-440
19. Samuel V. T., Shulman G. I. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*. 2016. Vol. 126 (1):12-22. https://doi.org/10.1172/JCI77812.
20. Feliga F, Bakstera DzhB, Brodusa FU, Fromena LA. Jendokrinologija i metabolism, *Moskva*, 1985: 517 p.
21. Saltiel AR. *J Clin Invest* 2021;131(1): e142241. https://doi.org/10.1172/JCI142241.
22. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. *Diabetes* 1998;47(10): 1643-1649. https://doi.org/10.2337/diabetes.47.10.1643.
23. Picó C, Palou M, Pomar CA, et al. *Rev Endocr Metab Disord* 2021;14. https://doi.org/10.1007/s11154-021-09687-5.
24. Barazzoni R, Cappellari G, Ragni M, Nisoli E. *Eat Weight Disord* 2018;23: 149-157.
25. Petersen MC, Shulman GI. *Physiol Rev* 2018;98(4): 2133-2223. https://doi.org/10.1152/ physrev.00063.2017.
26. Bosello O, Zamboni M. *Obes Rev* 2000;1(1): 47-56.
27. Kern L, Mittenbühler MJ, Vesting AJ, et al. *Cancers (Basel)* 2018;11(1): 24. https://doi.org/10.3390/cancers 11010024.
28. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. *ISRN Inflamm* 2013; 2013: 139239. https://doi.org/10.1155/2013/139239.
29. Mankowska A, Sypniewska G. *EJIFCC* 2006;17(4): 159-166.
30. Meshkani R, Adeli K. *Clin Biochem* 2009;42(13-14): 331-346. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.05.018.
31. Berg AH, Combs TR, Scherer PE. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(2): 84-89.
32. De Luis DA, Perez Castrillón JL, Dueñas A. *Minerva Med* 2009;100(3): 229-236.
33. Zimin JuV. *Kardiologija* 1998;6: 71-81.
34. Rueda-Clausen CF, Ogunleye AA, Sharma AM. *Annu Rev Nutr* 2015;35: 475-516. https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034434.
35. Mori TA. *Fitoterapia* 2017;123: 51-58. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.09.015.
36. Simopoulos AP. *World Rev Nutr Diet* 2001;88: 18-27. https://doi.org/10.1159/000059742.
37. GBD 2017 Diet Collaborators. *Lancet* 2019;393 (10184): 1958-1972. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30041-8.
38. Bates B, Collins D, Cox L. National Diet and Nutrition Survey: Years 1 to 9 of the Rolling Programme (2008/09-2016/17): Time trend and income analyses, *Public Health England*, 2019 : 56 p.
39. Meyer BJ. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85(5): 275-280. https://doi.org/10.1016/j.plefa.2011.04.010.
40. Richter CK, Bowen KJ, Mozaffaria D, et al. *Lipids* 2017; 52(11): 917-927. https://doi.org/10.1007/s11745-017-4297-3.
41. Papanikolaou Y, Brooks J, Reider C, Fulgoni VL. *Nutr J* 2014;13: 31. https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-31.
42. Simopoulos AP. *Nutrients* 2016;8(3): 128. https://doi.org/10.3390/nu8030128.
43. Eaton SB, Konner M. *N Engl J Med* 1985;312(5): 283-289. https://doi.org/10.1056/NEJM198501313120505.

44. Raper NR, Cronin FJ, Exler J. *J Am Coll Nutr* 1992; 11(3): 304-308. https://doi.org/10.1080/07315724.1992.10718231.

45. Simopoulos AP, Salem NJr. *Am J Clin Nutr* 1992;55(2): 411-414. https://doi.org/10.1093/ajcn/55.2.411.

46. Simopoulos AP. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008;233(6): 674-688. https://doi.org/10.3181/0711-MR-311.

47. Amri EZ, Ailhaud G, Grimaldi PA. *J Lipid Res* 1994; 35(5): 930-937.

48. Clarke SD, Jump D. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997;57(1): 65-69. https://doi.org/10.1016/s0952-3278(97)90494-4.

49. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1): 343S-348S. https://doi.org/10.1093/ajcn/71.1.343s.

50. Gaillard D, Négrel R, Lagarde M, Ailhaud G. *Biochem J* 1989;257(2): 389-397. https://doi.org/10.1042/bj2570389.

51. Hennig B, Watkins BA. *Am J Clin Nutr* 1989;49(2): 301-305. https://doi.org/10.1093/ajcn/49.2.301.

52. Schwinkendorf DR, Tsatsos NG, Gosnell BA, Mashek DG. *Int J Obes (Lond)* 2011;35(3): 336-344. https://doi.org/10.1038/ijo.2010.159.

53. Allaire J, Couture P, Leclerc M, et al. *Am J Clin Nutr* 2016;104(2): 280-287. https://doi.org/10.3945/ajcn.116.131896.

54. Kidd PM. *Altern Med Rev* 2007;12(3): 207-227.

55. Nestel P, Shige H, Pomeroy S, et al. *Am J Clin Nutr* 2002;76(2): 326-330. https://doi.org/10.1093/ajcn/76.2.326.

56. Wongcharoen W, Chattipakorn N. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005;14(4): 307-312.

57. Kromhout D, de Goede J. *Curr Opin Lipidol* 2014;25(1): 85-90. https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000041.

58. Birch EE, Hoffman DR, Castañeda YS, et al. *Am J Clin Nutr* 2002;75(3): 570-580. https://doi.org/10.1093/ajcn/75.3.570.

59. Hassanali Z, Ametaj BN, Field CJ, et al. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(2): 139-147. https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01130.x.

60. Phillips CM, Goumidi L, Bertrais S, et al. *J Nutr* 2010; 140(2): 238-244. https://doi.org/10.3945/jn.109.115329.

61. Nuernberg K, Breier BH, Jayasinghe SN, et al. *Nutr Metab (Lond)* 2011;8(1): 56. https://doi.org/10.1186/1743-7075-8-56.

62. Kabir M, Skurnik G, Naour N, et al. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(6): 1670-1679. https://doi.org/10.1093/ajcn/86.5.1670.

63. Thorsdottir I, Tomasson H, Gunnarsdottir I, et al. *Int J Obes (Lond)* 2007;31(10): 1560-1566. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803643.

64. Parra D, Ramel A, Bandarra N, et al. *Appetite* 2008; 51(3): 676-680. https://doi.org/10.1016/j.appet.2008.06.003.

65. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2019; 42(1): S46-S60. https://doi.org/10.2337/dc19-S005.

66. Park S, Ahn J, Lee B. *Clin Nutr* 2016;35(5): 1159-1167. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.09.010.

67. Micallef M, Munro I, Phang M, Garg M. *Br J Nutr* 2009; 102(9): 1370-1374. https://doi.org/10.1017/S0007114509382173.

68. Fu Y, Wang Y, Gao H, et al. *Mediators Inflamm* 2021; 2021: 8879227. https://doi.org/10.1155/2021/8879227.

69. Dubey P, Thakur V, Chattopadhyay M. *Nutrients* 2020; 12(6): 1864. https://doi.org/10.3390/nu12061864.

70. Sun W, Yang J, Wang W, et al. *J Trace Elem Med Biol* 2018; 46: 117-127. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.12.005.

71. Mertz W, Schwarz K. *Arch Biochem Biophys* 1955;58(2): 504-506. https://doi.org/10.1016/0003-9861(55)90151-x.

72. Anderson RA. *J Am Coll Nutr* 1997;16(5): 404-410. https://doi.org/10.1080/07315724.1997.10718705.

73. Vincent JB. *Acc Chem Res* 2000;33(7): 503-510. https://doi.org/10.1021/ar990073r.

74. Ablaev R, Batyrbaeva DZh. *Vestnik KAZNMU* 2015;3: 186-197.

75. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, et al. *Metabolism* 1983;32(9): 894-899. https://doi.org/10.1016/0026-0495(83)90203-2.

76. Rabinowitz MB, Gonick HC, Levin SR, Davidson MB. *Biol Trace Elem Res* 1983;5(6): 449-466. https://doi.org/10.1007/BF02988938.

77. Offenbacher EG, Rinko CJ, Pi-Sunyer FX. *Am J Clin Nutr* 1985;42(3): 454-461. https://doi.org/10.1093/ajcn/42.3.454.

78. Abraham AS, Brooks BA, Eylath U. *Metabolism* 1992; 41(7): 768-771. https://doi.org/10.1016/0026-0495(92)90318-5.

79. Kleefstra N, Houweling ST, Bilo HJ. *Diabetes Care* 2007;30(9): e102. https://doi.org/10.2337/dc07-1015.

80. Anderson RA. *J Am Coll Nutr* 1998;17(6): 548-555. https://doi.org/10.1080/07315724.1998.10718802.

81. Rajendran K, Manikandan S, Nair LD, et al. *J Clin Diagn Res* 2015;9(11): OC05-8. https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/16062.6753.

82. Jamilian M, Asemi Z. *Ann Nutr Metab* 2015;67(1): 42-48. https://doi.org/10.1159/000438465.

83. Amooee S, Parsanezhad ME, Ravanbod Shirazi M, et al. *Iran J Reprod Med* 2013;11(8): 611-618.

84. Schwalfenberg GK, Genuis SJ. *Scientifica (Cairo)* 2017; 2017:4179326. https://doi.org/10.1155/ 2017/4179326.

85. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. *Nutrients* 2015;7(9): 8199-8226. https://doi.org/10.3390/nu7095388.

86. Szczuko M, Skowronek M, Zapałowska-Chwyć M, Starczewski A. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2016;67(4): 419-426.

87. Asemi Z, Esmaillzadeh A. *Horm Metab Res* 2015;47(3): 232-238. https://doi.org/10.1055/s-0034-1376990.

88. Jiang S, Ma X, Li M, et al. *Peer J* 2020;8: e9127. https://doi.org/10.7717/peerj.9127.

89. Galan P, Preziosi P, Durlach V, et al. *Magnes Res* 1997; 10(4): 321-328.

90. Piuri G, Zocchi M, Della Porta M, et al. *Nutrients* 2021; 13(2): 320. https://doi.org/10.3390/nu13020320.

91. Elin RJ. *Magnes Res* 2010;23(4): S194-198. https://doi.org/10.1684/mrh.2010.0213.

92. Chaudhary DP, Sharma R, Bansal DD. *Biol Trace Elem Res* 2010;134(2): 119-129. https://doi.org/10.1007/s12011-009-8465-z.

93. Barbagallo M, Dominguez LJ. *Arch Biochem Biophys* 2007;458(1): 40-47. https://doi.org/10.1016/j.abb.2006.05.007.

94. Rosolová H, Mayer OJr, Reaven GM. *Metabolism* 2000; 49(3): 418-420. https://doi.org/10.1016/s0026-0495(00)90462-1.

95. Morais JBS, Severo JS, de Alencar GRR, et al. *Nutrition* 2017;38: 54-60. https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.01.009.

96. Kostov K. *Int J Mol Sci* 2019;20(6): 1351. https://doi.org/10.3390/ijms20061351.

97. Günther T. *Magnes Res* 2010;23(1): 5-18. https://doi.org/10.1684/mrh.2009.0195.

98. Von Ehrlich E, Barbagallo M, Classen HG, et al. *Diabetol Stoffwechs* 2014;9: 96-100.

99. Simental-Mendía LE, Sahebkar A, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. *Pharmacol Res* 2016;111: 272-282. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.06.019.

100. Dou M, Ma Y, Ma AG, et al. *Asia Pac J Clin Nutr* 2016; 25(4): 747-753. https://doi.org/10.6133/apjcn.092015.48.

101. Mooren FC, Krüger K, Völker K, et al. *Diabetes Obes Metab* 2011:13(3): 281-284. https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01332.x.

МІКРОНУТРІЄНТНИЙ ДЕФІЦИТ В ПАТОГЕНЕЗІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕТНОСТІ ТА ШЛЯХИ ЙОГО КОРЕКЦІЇ

Микитюк М. Р.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна;
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна
myroslavamk@ukr.net

В роботі обговорюються сучасні погляди на патогенез інсулінорезистентності (ІР), зокрема роль мікронутрієнтного дефіциту. Розповсюдженість ІР за різної соматичної патології вказує на адаптивне значення ІР не тільки для порушень глюкозного гомеостазу, а і для обміну речовин в організмі в цілому. Перспективним напрямком терапії ІР і серцево-судинних захворювань, тісно пов'язаних з ожирінням і метаболічним синдромом (МС), є використання модуляторів продукції організмом людини ендогенних регулюючих факторів на основі омега-3 поліненасичених жирних кислот. Американська діабетична асоціація підтримує дотримання середземноморської дієти, збагаченої омега-3 поліненасиченими жирними кислотами. Мета-аналіз 50 клінічних, проспективних і перехресних досліджень довів позитивну протективну дію середземноморської дієти на компоненти МС. Розвиток ІР може бути пов'язаний з дефіцитом хрому і магнію, а додаткове надходження цих мікроелементів з харчовими добавками знижує виразність ІР. Дисфункція β-клітин підшлункової залози, ІР, підвищений ризик МС і цукрового діабету 2 типу асоційовані з гіпомагніємією. Показано, що комбінація пероральних харчових добавок хрому (160 мкг/добу) і магнію (200 мг/добу) знижує ІР більш ефективно, ніж їх застосування окремо, що може бути пов'язано з посиленням індукції і репресій, відповідно, експресії глюкозного транспортера 4 і глікоген-синтази кінази 3.

Таким чином, мікронутрієнти можуть використовуватися в комплексній терапії хворих на ІР і асоційованих з нею патологічних станів, таких як надлишкова маса тіла/ожиріння, цукровий діабет 2 типу і МС.

Ключові слова: інсулінорезистентність, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, хром, магній, мікронутрієнти.

MICRONUTRIENT DEFICIENCY IN THE PATHOGENESIS OF INSULIN RESISTANCE AND WAYS TO CORRECT IT

M. Mykytyuk

SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine
Kharkiv Medical Academy Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine
myroslavamk@ukr.net

The article discusses modern views on the pathogenesis of insulin resistance (IR), in particular the role of micronutrient deficiency. The spread of IR in various somatic pathologies indicates an adaptive IR value not only for glucose homeostasis disorders, but also for metabolism in the body as a whole. A promising area of therapy for IR and cardiovascular diseases closely related to obesity and metabolic syndrome (MS) is the use of modulators of products by the human body of endogenous regulatory factors based on omega-3 polyunsaturated fatty acids. The American Diabetic Association supports adherence to a Mediterranean diet enriched with omega-3 polyunsaturated fatty acids. A meta-analysis of 50 clinical, prospective and cross-examination studies has proven the positive protection effect of the Mediterranean diet on MS components. The development of IR can be associated with a deficiency of chromium and magnesium, and the additional intake of these trace elements with nutritional supplements reduces the severity of IR. Pancreatic ß-cell dysfunction, IR, increased risk of MS and type 2 diabetes associated with hypomagnemia. It has been shown that the combination of oral food additives chromium (160 μg/day) and magnesium (200 mg/day) reduces IR more effectively than their use separately, which may be associated with increased induction and repression, respectively, the expression of glucose transporter 4 and glycogen-synthase kinase 3. Thus, micronutrients can be used in complex therapy of patients with IR and associated pathological conditions, such as excess body weight/obesity, type 2 diabetes and MS.

Keywords: insulin resistance, omega-3 polyunsaturated fatty acids, chromium, magnesium, micronutrients.