

АЛЬТЕРНАТИВНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ*

Тихонова Т. М.¹, Бобкова М. Д.²

¹ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна;

² ТОВ «Експерт Фарма», м. Дніпро, Україна
tmykhonova@gmail.com

Відповідно до сучасних уявлень, інсулінорезистентність (ІР) визначається як порушення біологічної відповіді на інсулінову стимуляцію тканин-мішеней, насамперед печінки, м'язів та жирової тканини. з відповідним подальшим погіршенням утилізації глюкози, компенсаторним збільшенням секреції бета-клітинами ендогенного інсуліну та гіперінсулінемією [1].

Водночас, у більш широкому сенсі інсулінорезистентний стан характеризується змінами дії інсуліну на ліпідний обмін з посиленням ліполізу в адипоцитах та на білковий обмін, що призводить до порушень синтезу білка в м'язах та розвитку схильності до саркопенії. Також доведено, що ІР впливає на функцію інших органів, таких як мозок, судини з активацією судинозвужувальних ефектів та на кістки, що проявляється зменшенням маси та міцності кісткової тканини, а також є незалежним фактором дестабілізації гемоваскулярного гомеостазу [2]. Метаболічними та клінічними наслідками таких ефектів ІР є гіперглікемія, дисліпідемія, вісцеральне ожиріння,

гіперурикемія, підвищення маркерів запалення, ендотеліальна дисфункція, протромботичний стан та артеріальна гіпертензія [3].

Виділяють внутрішні та зовнішні чинники розвитку ІР як патологічного процесу. До внутрішніх чинників віднесено генетичну схильність, порушення функції щитоподібної залози, рівень адипокінів, субклінічне запалення жирової тканини та дизрегуляцію вісі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники-жирова тканина. Зовнішні чинники включають дефіцит міді та вітаміну D, гіподинамію, переїдання та недостатній сон [2, 3].

Незважаючи на можливе виникнення ІР як фізіологічної реакції, зокрема у пубертатному віці, в період вагітності, при застосуванні дієти, багатій на жири, а також при порушеннях нічного сну, найчастіше ІР асоціюється з метаболічними зсувами та патологічними розладами [3, 4].

Результатами клінічних та експериментальних досліджень на сьогодні доведено патогенетичний зв'язок ІР з низкою захво-

* Роботу виконано за підтримки компанії ТОВ «Експерт Фарма».

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів при написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 22.09.2021.

рювань, зокрема гіпотиреозом, хворобою/ синдромом Кушинга, синдромом полікістозних яєчників, акромегалією, неалкогольною жировою хворобою печінки [5]. Встановлено також, що ІР є незалежним предиктором ризику розвитку та прогресування ниркових захворювань, а саме: хронічної хвороби нирок, уролітіазу, полікістозу та злоякісних пухлин нирок [6]. При цьому резистентність до інсуліну та гіперглікемія пов'язуються не тільки з виникненням злоякісних новоутворень нирок, але і з поширеністю раку молочної залози, легень, простати та товстої кишки, що пояснюється туморогенним ефектом інсуліну на пренеопластичні клітини [7].

Відповідно до отриманих на сьогодні результатів, підтверджується концепція щодо важливої ролі ІР в патогенезі когнітивних порушень та нейродегенерації. Зсуви інсулінової сигналізації, які притаманні ІР, мають значення для патофізіології механізмів розвитку деменції. Більш того, переконливі дані свідчать про те, що молекулярні механізми, які призводять до ІР мозку при хворобі Альцгеймера, мають надзвичайно подібну форму до тих, що беруть участь у периферичній ІР при цукровому діабеті (ЦД) та ожирінні [8].

Низкою досліджень встановлено сприяння розвитку резистентності до інсуліну довготривалої системної запальної реакції та оксидативного стресу, а також малорухливого способу життя та лікування кортикостероїдами при хронічних обструктивних захворюваннях легень. При цьому у значної кількості цієї когорти хворих ІР може передувати виникненню ожиріння та інших складових метаболічного синдрому (МС) [9].

З огляду на реалії сьогодення, отримані переконливі докази несприятливого впливу зниженої чутливості до інсуліну на перебіг COVID-19. Встановлено більш високі показники захворюваності на COVID-19 та смертності серед осіб з МС, ожирінням, артеріальною гіпертензією, тобто станами, патогенетично пов'язаними з ІР. Дослідники вважають за доцільне у хворих на коронавірусну інфекцію проводити аналіз біохімічних та антропометричних маркерів

ІР, а також розглянути питання про обґрунтованість застосування терапевтичних заходів для підвищення чутливості до інсуліну у пацієнтів за розвитку цього захворювання [10].

Серед широкого спектру патологічних станів, що поєднані з ІР, зниження чутливості до інсуліну асоціюється насамперед з МС, серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) та ЦД 2 типу.

Натепер МС визначається як порочне коло з взаємообтяжливим ефектом метаболічних зсувів та ССЗ, що патогенетично взаємопов'язані через ІР з порушенням толерантності до глюкози, атерогенною дисліпідемією, артеріальною гіпертензією (АГ) на фоні абдомінального ожиріння. Попри результати багатоцентрових досліджень, які свідчать про можливість виникнення ІР в осіб без будь-яких метаболічних порушень та у хворих з ізольованим перебігом АГ, а також наявністю тільки гіперурикемії або дисліпідемії, встановлення ІР як провідного рушійного чинника розвитку МС не викликає сумніву [11].

На підставі отриманих даних виявлено прямий зв'язок ІР з атеросклерозом та пропонується розглядати зниження чутливості до інсуліну як провідну ланку патогенезу розвитку та прогресування ССЗ. Переконливо доведено, що гіперінсулінемія є потужним проатерогенним фактором, а нормальна чутливість до інсуліну за умов нормальної концентрації інсуліну в крові має антиатерогенні властивості. Затверджується також сприяння ІР виникненню ССЗ двома незалежними шляхами, а саме: утворенням атероматозних бляшок та гіпертрофією міокарда з діастолічною дисфункцією. Обидва чинники призводять до серцевої недостатності. Певна роль при цьому відводиться модифікації експресії генів, гіперглікемії, дисліпідемії, активації оксидативного стресу та запальної реакції, а також ендотеліальної дисфункції. При ІР частіше визначаються поширені множинні атеросклеротичні ураження коронарних судин, ніж при збереженій чутливості до інсуліну, а компенсаторна гіперінсулінемія розцінюється як незалежний предиктор ризику розвитку гострого коро-

нарного синдрому та смерті від ішемічної хвороби серця. Встановлено, що ІР провокує виникнення інфаркту міокарда навіть за відсутності АГ, ожиріння, дисліпидемії, ЦД або порушень толерантності до глюкози. Визначається також висока ймовірність у хворих з ІР розвитку таких життєзагрозливих ускладнень інфаркту міокарда, як рання постінфарктна стенокардія, гостра серцева недостатність, порушення ритму і провідності серця. З точки зору дослідників, активні профілактичні та лікувальні заходи щодо ІР нададуть можливість уникнути приблизно 42 % випадків інфаркту міокарда, у тому числі з високим ризиком несприятливого прогнозу [12].

Загальноновизнана ключова патогенетична роль ІР у розвитку ЦД 2 типу. В процесі еволюції захворювання нездатність β -клітин острівців підшлункової залози підтримувати необхідну гіперінсулінемію призводить врешті-решт до підвищення рівня глюкози у крові, тобто до маніфестації ЦД 2. Про генетичну спадковість до ІР свідчать дані стосовно зниження чутливості до інсуліну у родичів хворих на ЦД 2 типу першого ступеня споріднення з порушеною і навіть з нормальною толерантністю до глюкози.

ІР та гіперглікемія, які є основними ланками патогенезу ЦД, визначаються також як потужні незалежні чинники розвитку і тяжкості хронічних діабетичних ускладнень, а саме: макро- і мікроангіопатії, невропатії. З урахуванням впливу ІР на структурно-функціональний стан міокарда, артеріальний тиск, ліпідний обмін та систему гомеостазу, цілком зрозумілим є підвищення сумарного серцево-судинного ризику у хворих на ЦД 2 типу зі зниженою чутливістю до інсуліну [13].

Приймаючи до уваги вищезазначену багатофакторність ефектів ІР та її роль у розвитку та прогресуванні низки захворювань, на теперішній час обґрунтовується необхідність застосування активних профілактичних заходів і призначення цілеспрямованого лікування хворим з наявністю маркерів ІР.

Насамперед, в якості лікувально-профілактичних заходів визначається норма-

лізація маси тіла хворого, оскільки ІР зазвичай поєднується з вісцеральним типом ожиріння. Нехтування цієї складової призводить до неефективності лікування супутніх ІР захворювань.

В якості немедикаментозних методів нормалізації маси тіла в сучасних рекомендаціях вказуються два основних підходи: дієтичний режим та адекватні стану здоров'я пацієнта дозовані фізичні навантаження.

Слід зауважити, що загальноприйнята дієта з забезпечення 50 % добового калоражу за рахунок вуглеводів, для хворих з ІР не є ефективною, а іноді навіть стає контрпродуктивною через те, що не призводить до зниження маси тіла. Цієї когорти пацієнтів пропонується низьковуглеводний харчовий раціон зі збільшенням кількості білків та рослинних жирів, а також включенням оптимальної кількості мікроелементів і клітковини [14]. Серед мікроелементів, які обов'язково має включати дієтичне харчування, особлива увага приділяється селену, йоду, магнію, марганцю, міді, цинку і хрому.

Окрім того, при наявності у хворого ІР необхідно надходження з їжею достатньої кількості вітамінів, зокрема тіаміну, рибофлавіну. З урахуванням встановленого впливу вітаміну Д на зниження ступеня ІР, поліпшення секреції інсуліну і підтримки м'язової маси, рекомендується також його обов'язкове включення в харчовий раціон або додаткове застосування в лікарській формі.

При поєднанні ІР і ЦД хворим в першу чергу призначаються цукрознижувальні препарати, що підвищують чутливість периферичних тканин до інсуліну, або так звані сенситайзери — глітазони (піоглітазон, розиглітазон) та бігуаніди (метформін). На сьогодні тривають клінічні дослідження з вивчення доцільності застосування цукрознижувальних засобів інших груп в лікуванні хворих на ЦД у поєднанні з ІР високого ступеня [15]. При цьому враховується показання та протипоказання до їх призначення, а також можливі побічні ефекти.

В останні часи розглядається можливість використання дієтичних добавок в про-

GlucoCare™

PREVENT™

Склад (1 таблетка містить):		Кіль-ть	%
Міо-інозитол	Myo inositol	250,5 mg (мг)	22,17
Джїмнема	Gymnema	125,25 mg (мг)	11,08
Берберин	Berberine	95,25 mg (мг)	8,43
Таурин	Taurine	62,5 mg (мг)	5,53
N-ацети-L-цистеїн (NAC)	N-acetyl-cysteine (NAC)	62,5 mg (мг)	5,53
R-ліпоева кислота	R-lipoic acid	25,5 mg (мг)	2,26
Дїїндолилметан (ДІМ)	Diindolylmethane (DIM)	7,5 mg (мг)	0,66
Ванадій сульфат	Vanadium sulphate	0,525 mg (мг)	0,05
Пїколінат хрому	Chromium picolinate	0,0975 mg (мг)	0,01

Рис. 1. Складові дієтичної добавки GlucoCare™.

філактиці та лікуванні багатьох захворювань, у тому числі ІР як при ізольованому її розвитку, так і в структурі коморбідної патології. В цьому плані слід звернути увагу на продукт компанії ЕКСПЕРТ ФАРМА — GlucoCare™. Зазначений засіб містить унікальну комбінацію діючих речовин (рис. 1).

Такий склад дієтичної добавки GlucoCare™ визначає багатогранність її ефектів. Зокрема, похідні міо-інозиту спільно з іонами кальцію і магнію, здійснюють передачу сигналу від інсулінового рецептора всередину клітин різних тканин з подальшим підвищенням експресії транспортера глюкози, ініціюють процеси адсорбції рецептора інсуліну, стимулюють метаболізм вуглеводів і жирів для підтримки енергетичного балансу клітин. Міо-інозитол знижує лептинорезистентність, має антисклеротичні та антитромбоцитарні властивості, а також виступає потужним антиоксидантом.

Зазначені ефекти міо-інозиту обумовлюють доцільність його застосування для зниження ризику розвитку та ступеня ІР, надмірної маси і ожиріння, а також у лікуванні ЦД 2 типу, гестаційного ЦД. Окрім того, на сьогодні доведено ефективність міо-інозиту у лікуванні синдрому полікістозних яєчників, який зазвичай поєднується з ІР.

Рослинний екстракт *Gymnema sylvestre* (Джїмнема) сприяє зниженню маси тіла внаслідок пригнічення відчуття голоду та гальмування абсорбції глюкози і жирних кислот в шлунково-кишковому тракті, нормалізує ліпідний спектр крові зі зниженням рівня холестерину та тригліцеридів. Джїмнема підвищує утворення ін-

суліну і чутливість периферичних клітин до нього. Результати клінічних досліджень свідчать, що додавання Джїмнеми до основних препаратів при лікуванні хворих на ЦД 2 типу дозволяє знизити їх дозу.

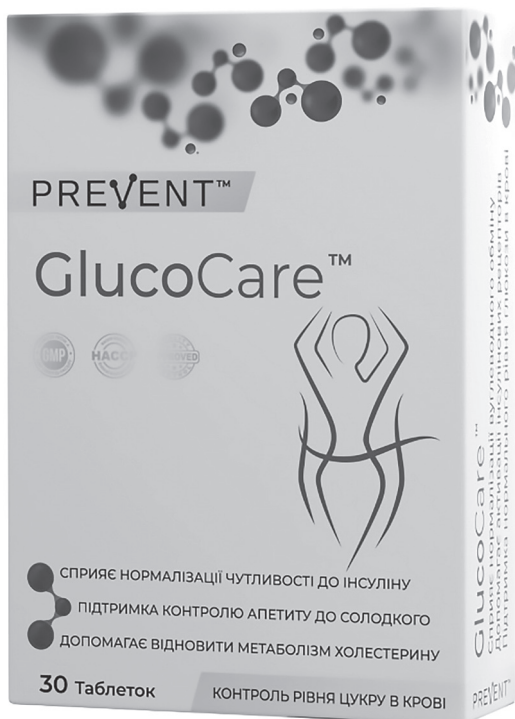
N-ацетилцистеїн і таурин запобігають розвитку ІР, що індукована гіперглікемією. Вважається, що можливим механізмом гіпоглікемічної дії таурину є вплив на кальцієвий гомеостаз β-клітин підшлункової залози і модифікація внутрішньоклітинного вмісту інсуліну, наслідком чого є зниження рівня глікемії. Встановлений позитивний ефект таурину на рівень глікемії та інсулінемії у здорових осіб обґрунтовує доцільність його використання як профілактичного засобу щодо розвитку ЦД 2 типу. Загальновідомо, що таурин справляє позитивний вплив на показники ліпідного обміну, сприяє зниженню маси тіла, а також володіє мембраностабілізуючою та гепатопротекторною активністю.

Ефекти інших компонентів GlucoCare™ обумовлені підвищенням чутливості тканин до інсуліну та пригніченням тяги до солодкого, особливо в комбінації з хромом (ванадій), протизапальною та антидіабетичною дією (берберин), антиоксидантними властивостями (дїїндолилметан) позитивним впливом на метаболічні процеси (R-ліпоева кислота). Окрім того, R-ліпоева кислота сприяє зниженню маси тіла, а її похідні широко застосовуються у лікуванні діабетичної невропатії.

Продукція Prevent™ виготовляється відповідно до міжнародного стандарту якості GMP та не містить ГМО. Рекомендована добова доза GlucoCare™ для дорослих складає

GlucoCare™

PREVENT™



Ключові дії дієтичної добавки GlucoCare™:

- Покращення чутливості клітин до інсуліну.
- Зняття системного запалення.
- Поліпшення ліпідного профілю.
- Нормалізація вуглеводного обміну.
- Може пригнічувати ріст ракових клітин в печінці, підшлунковій залозі, кишечнику, молочних залозах.
- Відновлення клітин підшлункової залози.

Рис. 2. Дієтична добавка GlucoCare™.

по 1 таблетці 2 рази на добу з тривалістю приймання 3 місяці. Не рекомендується застосування засобу в період вагітності та лактації, при індивідуальній неперенятності будь-якого з компонентів комплексу, а також з перевищенням запропонованої добової дози.

Таким чином, GlucoCare™ є унікальним засобом з комплексною дією лінійки дієтичних добавок Prevent™ компанії ЕКСПЕРТ ФАРМА. GlucoCare™ виготовляється у ви-

гляді таблеток з відповідною інструкцією по застосуванню (рис. 2). Виробник дієтичних добавок Prevent™ — Life's Health Swiss GmbH, Швейцарія.

З урахуванням зазначених властивостей дієтичної добавки GlucoCare™ доцільно подальше вивчення ефективності її застосування в якості лікувально-профілактичного засобу у пацієнтів з ІР, зокрема української популяції.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. In: StatPearls, 2021, available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>.
2. Castro AV, Kolka CM, Kim SP, Bergman RN. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58(6): 600-609. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003223>.
3. Skybchyk VA. *Ukr Med Chasopys* 2006;6(56): 61-68.
4. Johnson AM, Olefsky JM. *Cell* 2013;152(4): 673-684. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.01.041>.
5. Govers E. *Healthcare* 2015;3(2): 408-416. <https://doi.org/10.3390/healthcare3020408>.
6. Tjuzikov I. *Saharnyj Diabet* 2014;17(1): 47-56. <https://doi.org/10.14341/DM2014147-56>.
7. Dev R, Bruera E, Dalal S. *Ann Oncol* 2018;29(2): ii18-ii26. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx815>.
8. Ferreira LSS, Fernandes CS, Vieira MNN, De Felice FG. *Front Neurosci* 2018;12: 830. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00830>.
9. Machado FVC, Pitta F, Hernandez NA, Bertolini GL. *Endocrine* 2018;61(1): 17-22. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1554-z>.
10. Finucane FM, Davenport C. *Front Public Health* 2020;8: 184. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00184>.
11. Pan'kiv VI. *Praktychna Angiologija* 2012;5-6: 54-55.
12. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17: 122. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>.

13. Nolan CJ, Prentki M. *Diab Vasc Dis Res* 2019;16(2): 118-127. <https://doi.org/10.1177/1479164119827611>.
14. Govers E, Slof E, Verkoelen H, Ten Hoor-Aukema NM. *Int J Endocrinol Metab Disord* 2015;1(4). <https://doi.org/10.16966/2380-548X.115>.
15. Church TJ, Haines ST. *Clin Diabetes* 2016;34(2): 97-104. <https://doi.org/10.2337/diaclin.34.2.97>.

АЛЬТЕРНАТИВНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Тихонова Т. М.¹, Бобкова М. Д.²

¹ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,
м. Харків, Україна;

² ТОВ «Експерт Фарма», м. Дніпро, Україна
tntykhonova@gmail.com

Відповідно до сучасних уявлень, інсулінорезистентність (ІР) визначається як порушення біологічної відповіді на інсулінову стимуляцію тканин-мішеней. Незважаючи на можливе виникнення ІР як фізіологічної реакції, найчастіше ІР асоціюється з метаболічними зсувами та патологічними розладами, зокрема гіпотиреозом, хворобою/синдромом Кушинга, синдромом полікістозних яєчників, акромегалією, неалкогольною жировою хворобою печінки, хронічною хворобою нирок, деменцією а також із злоякісними новоутвореннями молочної залози, легень, простати та товстої кишки. З огляду на реалії сьогодення, отримані переконливі докази несприятливого впливу зниженої чутливості до інсуліну на перебіг COVID-19. Водночас, серед широкого спектру патологічних станів, що поєднані з ІР, зниження чутливості до інсуліну асоціюється насамперед з метаболічним синдромом, серцево-судинними захворюваннями та цукровим діабетом 2 типу. Приймаючи до уваги багатofакторність ефектів ІР та її роль у розвитку та прогресуванні низки захворювань, на теперішній час обґрунтовується необхідність застосування активних профілактичних заходів і призначення цілеспрямованого лікування хворим з наявністю маркерів ІР. Насамперед, в якості лікувально-профілактичного заходів визначається нормалізація маси тіла хворого, оскільки ІР зазвичай поєднується з вісцеральним типом ожиріння. В якості немедикаментозних методів нормалізації маси тіла в сучасних рекомендаціях вказуються два основних підходи: дієтичний режим та адекватні стану здоров'я пацієнта дозовані фізичні навантаження. При поєднанні ІР і цукрового діабету призначаються цукрознижувальні препарати, що підвищують чутливість периферичних тканин до інсуліну, або, так звані сенситаїзери. В останні часи розглядається можливість використання дієтичних добавок в профілактиці та лікуванні багатьох захворювань, у тому числі ІР як при ізольованому її розвитку, так і в структурі коморбідної патології. В цьому плані слід звернути увагу на продукт компанії ЕКСПЕРТ ФАРМА — GlucoCare™. Зазначений засіб містить унікальну комбінацію діючих речовин, що визначає багатогранність її ефектів, зокрема у лікуванні хворих з наявністю ІР.

Ключові слова: інсулінорезистентність, лікування, профілактика.

**ALTERNATIVE APPROACHES
TO THE TREATMENT OF INSULIN RESISTANCE**

T. M. Tykhonova¹, M. D. Bobkova²

¹ *V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine;*

² *LLC Expert Pharma, Dnipro, Ukraine
tmykhonova@gmail.com*

According to modern notions, insulin resistance (IR) is defined as a violation of the biological response to insulin stimulation of target tissues. Despite the possible occurrence of IR as a physiological reaction, IR is often associated with metabolic disorders and pathological states, including hypothyroidism, Cushing's disease/syndrome, polycystic ovary syndrome, acromegaly, nonalcoholic fatty liver disease, chronic kidney disease, dementia, as well as malignant neoplasms of the breast, lungs, prostate and colon. Convincing evidence of the adverse effects of reduced insulin sensitivity on the course of COVID-19 has been obtained given today's realities. At the same time, among the wide range of pathological conditions associated with IR, decreased insulin sensitivity is associated mainly with metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes. Taking into account the multifactorial effects of IR and its role in the development and progression of a number of diseases, the need for active preventive measures and targeted treatment of patients with IR markers is currently justified. First of all, normalization of the patient's body weight is defined as treatment-and-prophylactic measures, because IR is usually combined with visceral type of obesity. As non-drug methods of normalization of body weight in modern recommendations two main approaches are specified: a dietary mode and adequate to a state of the patient's health dosed physical activities. When combining IR and diabetes, antihyperglycemic drugs are prescribed, which increase the sensitivity of peripheral tissues to insulin, or so-called sensitizers. Recently, the possibility of using dietary supplements in the prevention and treatment of many diseases, including IR, both in its isolated development and in the structure of comorbid pathology is being considered. In this regard, you should pay attention to the product of EXPERT PHARMA - GlucoCare™. This remedy contains a unique combination of active substances, which determines the versatility of its effects, in particular in the treatment of patients with IR.

Key words: insulin resistance, treatment, prevention.