

ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ У ХХІ СТОРІЧЧІ: МУЛЬТИМОДАЛЬНИЙ ПІДХІД ДО ОЦІНЮВАННЯ ПРИЧИН ТА ЕФЕКТИВНОЇ КОРЕКЦІЇ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ВСТУП

За даними ВООЗ і Центрів із контролю та профілактики захворювань США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention, CDC), у 2019–2020 рр. основними причинами смертності у світі були неінфекційні хвороби: серцево-судинні захворювання, цукровий діабет (ЦД), онкологічна патологія, хронічні захворювання легень, а також хвороба Альцгеймера та інші деменції [1, 2]. Визнаним чинником ризику зазначених патологій є метаболічний синдром (МС) [3–5].

В епоху пандемії COVID-19, незважаючи на певне зміцнення причин смертності в бік інфекційних, значущість МС і його наслідків не тільки не зменшилась, а суттєво збільшилась. Адже МС, серцево-судинна патологія та ЦД 2-го типу (ЦД-2) є провідними чинниками ризику тяжкого перебігу й летальності при коронавірусній інфекції [6, 7]. Одночасно передбачається зростання частоти МС через зумовлені пандемією зміни способу життя населення [8].

За сучасними підходами, до компонентів МС належать:

- збільшена окружність талії ≥ 88 см (для жінок європейської популяції);
- підвищений рівень тригліцеридів – ≥ 150 мг/100 мл (1,7 ммоль/л) або гіполіпідемічна терапія;
- зниження концентрації холестерину ліпопротеїдів високої щільності – 40 мг/100 мл (1,0 ммоль/л) у чоловіків; < 50 мг/100 мл (1,3 ммоль/л) у жінок чи гіполіпідемічна терапія;
- підвищений артеріальний тиск – систолічний ≥ 130 і/або діастолічний ≥ 85 мм рт. ст. чи гіпотензивна терапія;
- підвищений рівень глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л або гіпоглікемічна терапія.

При цьому, за критеріями Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation, IDF), абдомінальне ожиріння є обов'язковим критерієм у поєднанні з двома іншими з вищеперелічених, а відповідно до діагностичних гармонізованих критеріїв

2009 р., діагноз МС встановлюють за наявності будь-яких трьох вищезазначених критеріїв [9, 10]. Отже, гармонізовані критерії визначають можливість існування МС без ожиріння – явища, що стає дедалі більше поширеним і клінічно значущим в умовах критичних соціобіологічних змін ХХІ сторіччя.

Багатокомпонентність МС передбачає його складний і неоднорідний патогенез, знання про який щороку поповнюються новими деталями в результаті наукових досліджень. І все ж до провідних і навіть універсальних ланок патогенезу МС належить явище інсулінорезистентності (ІР), яке за своїм походженням і суттю також може значно відрізнитись у різних групах пацієнтів. Відповідно пошук первинних чинників ризику й особливостей патогенезу в різних популяціях пацієнтів є шляхом до індивідуалізованої терапії.

У представленому огляді систематизовано результати досліджень останніх років щодо чинників ризику та патогенетичних ланок розвитку ІР, перспектив і наявного досвіду застосування цих даних у клінічній практиці з акцентом на оцінювання рівня мелатоніну, вітаміну D (вітD) та поліморфізмів гена рецептора вітD.

ПОШИРЕНІСТЬ ТА НАСЛІДКИ ІР

Через відсутність універсального клінічного визначення ІР і переважну її діагностику на етапі метаболічних наслідків (МС, переддіабету, неалкогольного стеатогепатозу тощо) істинна частота в загальній популяції точно не відома. За даними США, частота ІР на початку ХХ сторіччя становила близько 3% у загальній популяції; в осіб із непереносністю глюкози спостерігається збільшення частоти ІР в кілька разів. За даними американського Національного дослідження охорони здоров'я та харчування (National Health and Nutrition Survey, NHANES) за 2003–2006 рр., приблизно одна третина чоловіків і жінок мали МС [11].

Опосередковано про частоту ІР можна судити за поширеністю МС. За даними різних авторів, поширеність МС становить 10–84%

М.І. БОБРИК

к. мед. н., доцент кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
ORCID: 0000-0002-7477-213X

Т.М. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
ORCID: 0000-0002-3003-3650

І.В. СІДОРОВА

медичний директор медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
ORCID: 0000-0002-6742-5033

О.А. БУРКА

к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
ORCID: 0000-0003-0133-9885

О.І. КРОТИК

завідувачка відділення планування сім'ї та ДРТ із кабінетом ендокринної гінекології Клініки репродуктивних технологій УДІР НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0002-1677-6634

А.В. СЕРБЕНЮК

к. мед. н., асистент кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, лікар – акушер-гінеколог Клініки репродуктивних технологій Українського державного інституту репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0002-7212-2678

Контакти:

Бобрик Марина Іванівна
Медична лабораторія «ДІЛА»
01042, Київ, бул. Дружби народів, 19
Email: 101mib@gmail.com

і залежить від статі, віку, етнічної належності та використаних критеріїв діагностики [12–14]. За результатами метааналізу M.A. Roomi (2019), показник поширеності МС у Європі сягає 10,47%, у США – 30% [15]. У певних популяціях підвищений ризик більш раннього розвитку МС. Зокрема це характерно для осіб із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). Метааналіз 2018 р. показав більш ніж дворазове підвищення ризику МС у дівчат-підлітків із підозрою на СПКЯ порівняно зі здоровими однолітками [16].

Особливе занепокоєння викликає зростання частоти МС та ІР у молоді й дітей. Аналіз даних 34 досліджень за участі 26 609 осіб показав, що частота МС у молодих людей становила 4,8–7,8%, розподіл компонентів МС у цьому дослідженні був таким: зниження концентрації ліпопротеїдів високої щільності – до 26,9–41,2%, підвищений артеріальний тиск – 6,8–23,6%, підвищений рівень тригліцеридів – 8,6–15,6%, гіперглікемія натще – 2,8–15,4% [17].

Компенсаторна гіперінсулінемія спричиняє такі метаболічні наслідки ІР, як прогресування ожиріння, включно з вісцеральним; дисліпідемію, гіперурикемію, підвищення рівня прозапальних цитокінів, ендотеліальну дисфункцію, жирову інфільтрацію печінки та протромботичний стан. Збереження чутливості інших тканин до інсуліну призводить до різних видів їх пошкодження при тривалій гіперінсулінемії. Внаслідок виснаження β-клітин підшлункової залози розвивається ЦД-2 [18–22]. У середньому період від початку ІР до розвитку ЦД-2 триває 10–15 років, що є досить великим вікном для коригувальних дій [23].

Останнім часом на дедалі більшу увагу заслуговує так званий діабет 3-го типу. Дослідження останніх 10 років показали зв'язок між нейродегенеративними розладами, зокрема хворобою Альцгеймера, і порушенням сигнальних каскадів інсуліну в центральній нервовій системі [24–26]. Вивчаються як ізольовані порушення дії інсуліну в мозку, так і їхній зв'язок з ІР периферичних тканин.

ДЕФІНІЦІЯ ТА РІЗНОВИДИ ІР

Інсулін – гормон пептидної природи, що утворюється в β-клітинах острівців Лангерганса підшлункової залози. Основною його функцією є регуляція концентрації глюкози в крові, у процесі реалізації якої він залучений до метаболізму ліпідів і білків, а також виконує менш вивчені біологічні ролі в різних тканинах. Тож інсулін є гормоном, що в нормі впливає на всі види обміну з переважно анаболічним ефектом. Інсулін реалізує свої ефекти, зв'язуючись із рецептором інсуліну, розташованим на мембрані клітин тканин. До основних тканин-мішеней дії інсуліну належать жирова тканина, печінка та м'язи [21, 27].

У широкому сенсі під ІР розуміють порушення біологічної відповіді тканин-мішеней на стимуляцію інсуліном. Відсутність біологічної відповіді таргетних клітин на фізіологічні рівні інсуліну призводить до компенсаторного підвищення β-клітинами синтезу й секреції інсуліну та відповідно гіперінсулінемії. Збереження чутливості до інсуліну певними тканинами на тлі резистентності до нього основних тканин-мішеней є одним із ключових механізмів їх пошкодження при ІР [18].

Виокремлюють такі механізми ІР [21, 28]:

- пререцепторні (мутантні форми інсуліну, аутоантитіла до інсуліну);
- рецепторні (зниження експресії або мутації рецептора інсуліну, аутоантитіла);
- пострецепторні (порушення внутрішньоклітинних сигнальних каскадів).

Також розрізняють форми ІР:

- спадкову (рідкісні моногенні синдроми);
- дуже поширену набуту (на тлі ожиріння внаслідок малорухливого способу життя і переїдання або ятрогенних чинників).

Водночас сьогодні набуту ІР вже розглядають як мультифакторіальну патологію, при якій певний епігенетично сформований профіль експресії поліморфних генів у поєднанні з енергетичним дисбалансом і дією чинників навколишнього середовища призводить до патології у вигляді ІР і супутніх синдромів [29]. Яскравим прикладом такої патології є СПКЯ, для якого характерна наявність ІР незалежно від ожиріння – у дослідженні N.K. Stepto (2013) застосування золотого стандарту діагностики ІР еуглікемічного гіперінсулінемічного клемп-тесту виявило ІР у 95% жінок з ожирінням і 75% жінок без ожиріння [30]. На користь мультифакторіальної природи ІР свідчать і дані про те, що ризик метаболічних та серцево-судинних ускладнень в осіб із ожирінням відрізняється. В одному з досліджень 20% обстежених із ожирінням мали нормальну чутливість до інсуліну й показники метаболізму в межах норми, тоді як 18% обстежених продемонстрували ознаки МС за нормальних показників індексу маси тіла або незначної надлишкової ваги [31].

Ці спостереження знайшли відображення в новій функціональній класифікації ожиріння A. De Lorenzo, яка включає [32]:

- ожиріння при нормальній вазі;
- ожиріння з метаболічними порушеннями при нормальній вазі;
- метаболічно здорове ожиріння;
- метаболічно нездорове ожиріння.

Феномен ІР за відсутності ожиріння заслуговує на особливу увагу як через пізню діагностику, так і через труднощі в терапевтичних підходах.

До чинників ризику МС без ожиріння належать гіперандрогенні стани у жінок, найпоширенішим із яких є СПКЯ, гіпоандрогенні стани в чоловіків, депресивні розлади [33–36].

ДІАГНОСТИКА ІР

Питання своєчасного і достовірного лабораторного підтвердження ІР є актуальним не лише для ендокринологів, а й для фахівців майже всіх напрямів.

Еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп-тест залишається золотим стандартом оцінювання чутливості тканин до інсуліну, проте складність цього методу обмежує його клінічне застосування. У клінічній практиці використовують переважно непрямі способи оцінювання ІР та гіперінсулінемії, а саме рівень інсуліну, глікемії після глюкозного навантаження та розрахункові показники: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance / Оцінка моделі гомеостазу на ІР (індекс HOMA), індекс QUIKI (quantitative

insulin sensitivity check index / кількісний індекс перевірки чутливості до інсуліну), індекс McAuley та ін. [37].

Багаторічні дослідження А. Pfützner продемонстрували, що підвищений рівень інтактного та загального рівня проінсуліну в крові є доступним інструментом для виявлення пацієнтів з ІР, а також розвитку протягом наступних 7 років ЦД-2 і/або макросудинних подій [38–40]. Проінсулін є попередником утворення інсуліну і має значно нижчу біологічну активність, проте істотно довший період життя, що й робить його надійним маркером синтезу інсуліну [39, 41].

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ІР ЗА НАЯВНОСТІ ТА ВІДСУТНОСТІ ОЖИРІННЯ

Порушення ефектів інсуліну може бути на різних рівнях: від експресії інсулінових рецепторів до різних етапів внутрішньоклітинної реалізації його сигналу через каскадний механізм. Окрім цього, реалізація ефектів інсуліну має свої особливості в кожній з основних тканин-мішеней. Відповідно при ІР описані різні варіанти порушення метаболізму глюкози та жирів у м'язах, печінці й жировій тканині; різна послідовність і взаємодія цих процесів залежно від генетичного підґрунтя, супутніх патологій та екзогенних впливів [18].

До провідних складових ІР при ожирінні належать: зниження експресії інсулінових рецепторів на поверхні адипоцитів; порушення аутофосфорилування рецепторів і зниження активності тирозинкінази, фосфорилування субстратів рецепторів інсуліну в м'язах; ліпо- і глюкозотоксичність; адипозопатія і дисбаланс адипокінів; збільшення концентрації вільних жирних кислот і продуктів перекисного окислення ліпідів; надмірна активація печінкового ліпогенезу, глюконеогенезу (селективна печінкова ІР) [18, 42]. Активно вивчаються такі механізми, як стрес ендоплазматичного ретикулу, ліпідіндукована ІР м'язів, вплив діацилгліцеролу на протеїнкінази, роль сфінголіпідів (церамід) та ацетилкарнітину, особливості активності мітохондрій, циркулювальні амінокислоти з боковим ланцюгом, роль мікробіоти кишечника, вегетативної нервової системи, взаємодія адипокінів, гепатокінів та інших біологічно активних речовин (вітD), а також роль порушення хронобіоритмів у регуляції метаболічних процесів [18, 42–46].

Роль вітаміну D та поліморфізму його рецептора в розвитку ІР при МС

Сьогодні вітD розглядають не лише як вітамін, що регулює кальцієво-фосфорний обмін, а і як прогормон, участь якого важлива для більшості ключових біологічних процесів, адже його рецептори представлені майже в усіх тканинах людського організму [47].

Епідеміологічні дослідження показали зв'язок між рівнями вітD і ЦД-2, МС та ІР. Результати дослідження NHANES підтвердили зворотну залежність між рівнем 25(ОН)D і діабетом та ІР [48]. Ще 2010 р. у метааналізі Parker et al. (28 досліджень між 1990 та 2009 рр. за участі 99 745 осіб віком 40,5–74,5 року) було виявлено зв'язок рівнів вітD з ризиком серцево-судинних захворювань, ЦД-2 і МС [49]. У 28 дослідженнях зареєстровано 33 кореляції при розгляді зв'язку між 25(ОН)D та кардіометаболічними результатами,

зокрема оптимальний рівень 25(ОН)D сприяв зниженню ризику МС (співвідношення шансів (СШ): 0,49, 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,38–0,64).

Аналогічно в метааналізі, опублікованому 2021 р. (огляд досліджень до грудня 2020 р. включно: 38 крос-секційних досліджень, 1 – типу випадок-контроль і 4 когортних дослідження з репрезентативними вибірками), продемонстровано, що вищі нормальні рівні вітD порівняно з дефіцитними станами мали значущий вплив: знижували ризик розвитку МС на 43% у розвинених країнах (СШ: 0,57; 95% ДІ: 0,49–0,65) та на 40% у країнах, що розвиваються (СШ: 0,60; 95% ДІ: 0,52–0,70). Лінійний аналіз доза-відповідь за участі 222 175 здорових осіб та 39 308 пацієнтів із МС засвідчив, що підвищення сироваткового рівня вітD на кожні 25 нмоль/л призводило до 15% зниження ризику МС (СШ: 0,85; 95% ДІ: 0,80–0,91). Метааналіз 5 проспективних досліджень за участі 11 019 осіб не показав значущого зв'язку (СШ: 0,70; 95% ДІ: 0,37–1,32), що, ймовірно, пов'язано з істотними відмінностями дизайнів досліджень, використанням різних порогових рівнів дефіциту вітD, відмінностями способів визначення, різними дозами й біодоступністю препаратів та іншими чинниками [50, 51].

З нещодавніх проспективних випробувань на увагу заслуговує подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участі 160 менопаузальних жінок із дефіцитом вітD. Його результати підтвердили значне покращення метаболічних показників і зниження ризику МС (СШ: 0,42; 95% ДІ: 0,21–0,83) у жінок, які отримували 1000 МО вітD протягом 9 місяців, порівняно з плацебо [52].

Аналіз досліджень, проведених у медичній лабораторії «ДІЛА» з урахуванням клінічних даних, наданих кафедрою ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, показав, що середні рівні 25(ОН)D статистично вищі в обстежуваних з нормальним індексом НОМА (до 2,5) – 84,6 нмоль/л, ніж в обстежуваних з індексом НОМА вище за 2,5–69,7 нмоль/л, що відповідає стану недостатності вітD (p = 0,003) (рис. 1).

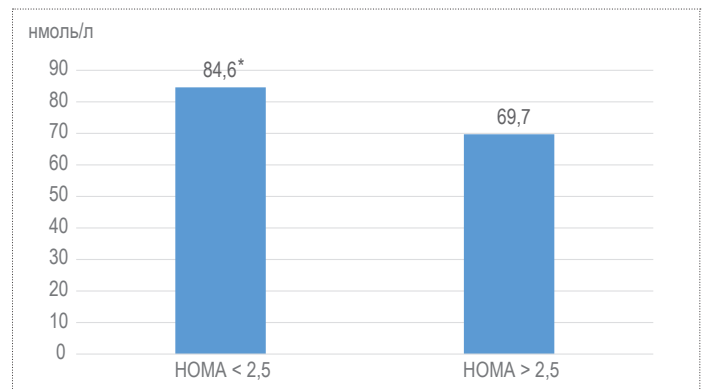


Рисунок 1. Середні рівні 25(ОН)D залежно від ІР (індекс НОМА > 2,5), нмоль/л * різниця статистично значуща між групами

Дані щодо патогенетичних механізмів, які лежать в основі розвитку компонентів МС на тлі дефіциту вітD, є дуже різномірними. При ожирінні рівень 25(ОН)D у крові знижується через його посилене захоплення жировою тканиною та зниження швидкості гідроксилування в печінці за рахунок жирового гепатозу. Це створює своєрідне хибне

коло патогенезу, що сприяє формуванню ІР та МС [53, 54]. Існують докази, що низький рівень вітD може розглядатися як незалежний чинник формування і прогресування ожиріння, що призводить до ІР та СПКЯ, особливо в поєднанні з іншою ендокринною патологією [55–57].

Доведено, що вітD може впливати на чутливість тканин до інсуліну за допомогою двох механізмів: безпосередньо стимулюючи експресію рецепторів інсуліну в клітинах та шляхом підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію, який необхідний для інсулін-послідовних внутрішньоклітинних процесів в інсулінозалежних тканинах [58, 59].

Окрему увагу слід зосередити на ролі поліморфізмів гена рецептора вітD як чинника, що визначає ефективність медикаментозної корекції дефіциту вітD. Найбільш поширеними й вивченими поліморфізмами гена рецептора вітD є rs7975232 (Apal), rs1544410 (BsmI), rs2228570 (FokI) та rs731236 (Taql). Окремі дослідження продемонстрували зв'язок цих поліморфізмів із підвищеним ризиком ЦД-2 і метаболічними порушеннями, зокрема в дітей, підлітків та жінок із СПКЯ [60–62].

Роль мелатоніну в розвитку ІР

Окрім характеру харчування та фізичної активності, значний регульовальний вплив на метаболічні процеси мають циркадні ритми. Саме цей аспект регуляції зазнав істотного порушення з епохи індустріальної революції та досі залишається недостатньо вивченим і врахованим у клінічній практиці. Так, в огляді С.В. Соорег (2020) було розглянуто 92 дослідження з різним дизайном, присвячених зв'язку депривації сну й ожиріння, більшість із яких демонструвала позитивну асоціацію нестачі та порушення сну з розвитком ожиріння [63].

У контексті хроно- і біоритмічної складової МС активно вивчається роль мелатоніну як діагностичного маркера й терапевтичного агента [64]. Близько 80% мелатоніну в сироватці крові має епіфізарне походження. Але мелатонін виробляється не тільки в епіфізі, а й у периферичних тканинах, насамперед у шлунково-кишковому тракті, включно з кишечником, підшлунковою залозою та печінкою. Так, у слизовій оболонці товстої кишки синтезується в 400 разів більше мелатоніну, ніж в епіфізі, при цьому його вміст регулюється переважно прийманням і характером їжі, а не чергуванням світла й темряви [65, 66].

Біологічна дія позаепіфізарного мелатоніну реалізується безпосередньо там, де він синтезується. З огляду на незвичайну поширеність гормону в організмі, можна припускати, що він відіграє ключову роль у місцевій координації клітинних функцій. Таке значне поширення мелатоніну відображає його важливу роль як міжклітинного нейроендокринного регулятора й координатора багатьох складних і взаємозалежних біологічних процесів [65, 66]. Мелатонін діє на клітини через мембранні рецептори MT1 і MT2, активність яких знижується при нічному освітленні, а також через рецептори в ядрі клітин, впливаючи в такий спосіб на рівень активації низки генів, зокрема в органах, що визначають добові ритми організму (епіфізі, сітківці ока, гіпоталамусі та ін.). І сам гормон, і його метаболіти (6-гідроксимелатонін) можуть також безперешкодно проникати до

цитоплазми клітини через клітинну мембрану, де зв'язують вільні радикали кисню, захищаючи від оксидативного ушкодження макромолекули (білки, жири, ядерну та мітохондріальну ДНК) в усіх субклітинних структурах.

Обов'язковою умовою фізіологічного синтезу мелатоніну є рівень освітленості: до 70% добового синтезу цього гормону відбувається вночі. Пікові показники концентрацій мелатоніну спостерігаються о 2–4-й годині ночі, під ранок вони значно знижуються, досягають мінімуму вдень і поступово починають зростати ввечері. Порушений режим дня, сон в освітленому приміщенні, ятрогенні та психогенні розлади сну порушують фізіологічний ритм синтезу мелатоніну [65–67].

Неоповний перелік функцій мелатоніну: інтеграція циркадних ритмів різних систем, включно з регуляцією секреції гонадотропінів, потужна антиоксидантна дія, гіпногенний, гіпоглікемічний, ліполітичний та імуномодулювальний ефекти [67–71].

Отже, мелатонін являє собою унікальну адаптивну речовину, яка дозволяє підтримувати гомеостаз організму людини в динамічних умовах навколишнього середовища. Зв'язок дефіциту мелатоніну з порушенням обміну глюкози продемонстрований як обсерваційними, так і експериментальними дослідженнями. Зокрема, зниження нічного рівня мелатоніну мало незалежний зв'язок із підвищеним рівнем ЦД-2 в різних популяціях у дослідженнях із різними дизайнами [72–76]. Також є дані про негативний ефект гіперглікемії на синтез епіфізарного мелатоніну та його взаємодію з клітинами-мішенями [75, 77]. Дослідження із застосуванням препаратів мелатоніну показали зниження глікемії натще, нормалізацію рівня лептину та жирних кислот, підвищення адипонектину і зниження ІР, покращення чутливості адипоцитів до інсуліну *in vitro* та в експериментальних умовах [76, 78–80].

При цьому дані щодо механізмів і характеру ізольованого впливу мелатоніну на синтез, секрецію та реалізацію ефектів інсуліну все ще мають дуже суперечливий характер, унеможливаючи формулювання універсальної теорії його позитивного впливу на метаболізм глюкози. Найбільш перспективною є узагальнювальна теорія, згідно з якою мелатонін є інтегративним регулятором молекулярних хронобіологічних механізмів активності різних органів (підшлункової залози, кишечника, печінки, білої та бурої жирової тканини, м'язів, центральної нервової системи) [81, 82]. Ефекти профілактики віддалених ускладнень ЦД-2 більше пов'язані з потужною антиоксидантною, вазо- і нейропротекторними властивостями мелатоніну [83].

Слід зазначити, що дані про користь саплементації мелатоніну для нормалізації ваги чи чутливості до інсуліну є дуже суперечливими. З огляду на це, попри високий профіль безпеки екзогенного мелатоніну, експерти застерігають від необґрунтованого застосування цієї речовини без можливості об'єктивного оцінювання його рівня [84, 85].

На окрему увагу заслуговує існування мутації гена рецептора мелатоніну MTNR1B (C(g.37979623)T), що призводить до зниження панкреатичного синтезу інсуліну та гіперглікемії [74, 86, 87].

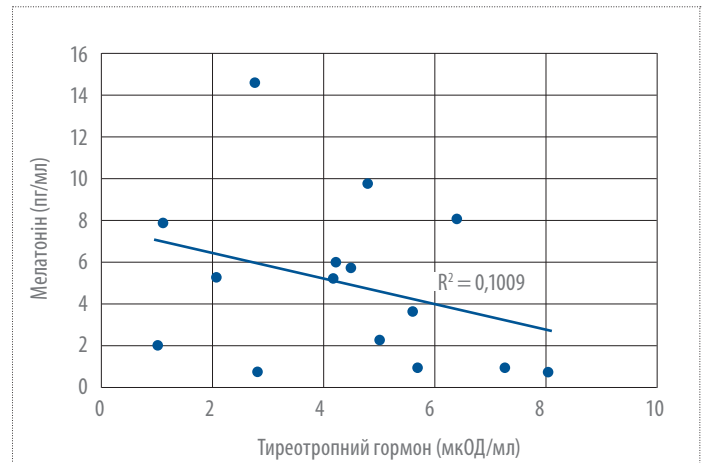
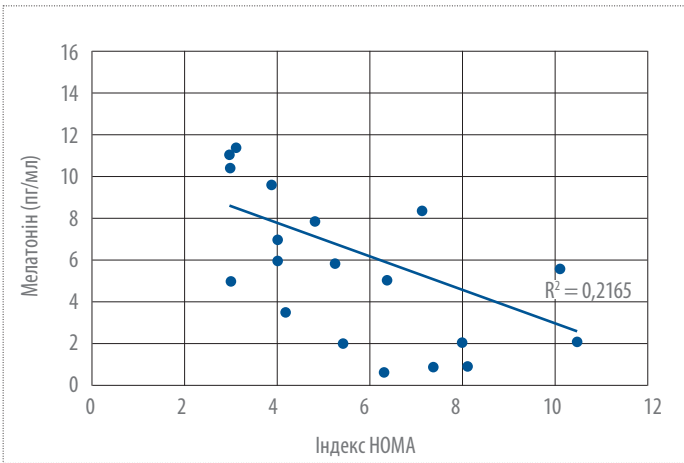


Рисунок 2. Кореляційний зв'язок між підвищенням індексу НОМА та зниженням концентрації мелатоніну в усіх пацієнтів
R² – коефіцієнт детермінації

Рисунок 3. Кореляційний зв'язок між зниженням рівня мелатоніну в слині з підвищенням рівня тиреотропного гормону
R² – коефіцієнт детермінації

Завдяки наданим кафедрою ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця клінічних даних, було проведено статистичний аналіз зв'язку нічних рівнів мелатоніну в слині з ІР. Обстеження проводили в МЛ «ДІЛА». Проаналізовано дані 53 осіб з ІР: 34 жінок і 19 чоловіків, середній вік яких становив 46 років. Виявлено, що середній рівень мелатоніну в слині пацієнтів сягав $9,4 \pm 1,5$ пг/мл (при нормі 10–58 пг/мл). Коефіцієнт детермінації продемонстрував підвищення індексу НОМА та зниження концентрації мелатоніну в усіх пацієнтів. Крім того, зниження рівня мелатоніну в слині корелювало з підвищенням рівня тиреотропного гормону (рис. 2, 3).

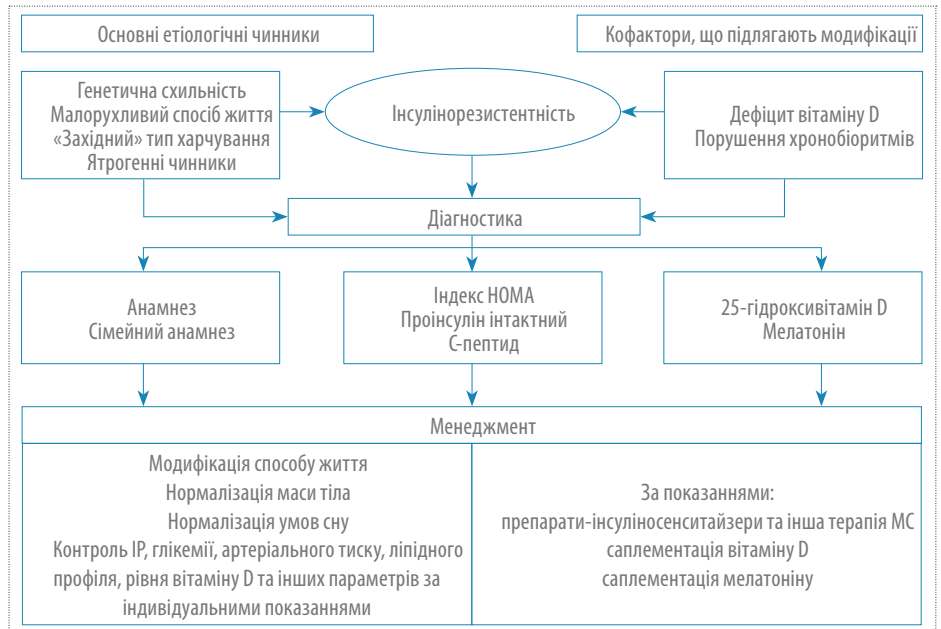


Рисунок 4. Сучасні підходи до менеджменту ІР

ВИСНОВКИ

Отже, огляд наукових джерел останніх 5 років чітко демонструє зростання актуальності проблеми ІР та МС, необхідність перегляду їхнього менеджменту від оцінювання лише традиційних етіопатогенетичних чинників (аліментарних) до врахування максимального спектру генетичних аспектів і екзогенних впливів (рис. 4). Важливе місце серед них належить поліморфізмам генів рецептора вітD та мелатоніну, а також лабораторному оцінюванню рівнів вітD і мелатоніну для адекватної медикаментозної корекції. Для оцінювання ІР застосовують такі діагностичні маркери: проінсулін інтактний, індекс НОМА, С-пептид, 25-гідроксивітаміну D, мелатонін.

**МЛ «ДІЛА»
пропонує для оцінювання
інсулінорезистентності:**

- проінсулін інтактний
- індекс НОМА
- С-пептид
- 25-гідроксивітаміну D
- мелатонін

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. "The top 10 causes of death." Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death], accessed Dec. 02, 2021.
- Centers for Disease Control and Prevention. "FastStats – Leading Causes of Death." Available from: [https://www.cdc.gov/nchs/fastats/leading-causes-of-death.html], accessed Dec. 02, 2021.
- Nsiah, K., Shang, V.O., Boateng, K.A., Mensah, F. "Prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients." *Int J Appl Basic Med Res* 5.2 (2015): 133. DOI: 10.4103/2229-516X.157170
- Gathirua-Mwangi, W.G., Monahan, P.O., Murage, M.J., Zhang, J. "Metabolic syndrome and total cancer mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey." *Cancer Causes Control* 28.2 (2017): 127–36. DOI: 10.1007/s10552-016-0843-1
- Tune, J.D., Goodwill, A.G., Sassoon, D.J., Mather, K.J. "Cardiovascular consequences of metabolic syndrome." *Transl Res* 183 (2017): 57–70. DOI: 10.1016/j.trsl.2017.01.001
- Albaitar, O., Ballouze, R., Ooi, J.P., Sheikh Ghadzi, S.M. "Risk factors for mortality among COVID-19 patients." *Diabetes Res Clin Pract* 166 (2020): 108293. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108293
- Marhl, M., Grubelnik, V., Magdič, M., Marković, R. "Diabetes and metabolic syndrome as risk factors for COVID-19." *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 14.4 (2020): 671–7. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.013
- Martinez-Ferran, M., de la Guía-Galipienso, F., Sanchis-Gomar, F., Pareja-Galeano, H. "Metabolic Impacts of Confinement during the COVID-19 Pandemic Due to Modified Diet and Physical Activity Habits." *Nutr* 12.6 (2020): 1549. DOI: 10.3390/nu12061549
- Alberti, K.G.M.M., et al. "Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity." *Circulation* 120.16 (2009): 1640–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
- Zimmet, P., Magliano, D., Matsuzawa, Y., et al. "The Metabolic Syndrome: A Global Public Health Problem and A New Definition." *J Atheroscler Thromb* 12.6 (2005): 295–300. DOI: 10.5551/JAT.12.295
- Go, A.S., et al. "Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association." *Circulation* 127.1 (2013): 143–52. DOI: 10.1161/CIR.0B013E318282A88F
- Alexander, C.M., Landsman, P.B., Teutsch, S.M., Haffner, S.M. "NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older." *Diabetes* 52.5 (2003): 1210–4. DOI: 10.2337/DIABETES.52.5.1210
- Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z. "The metabolic syndrome." *Lancet (London, England)* 365.9468 (2005): 1415–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7
- Desroches, S., Lamarque, B. "The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome." *Appl Physiol Nutr Metab* 32.1 (2007): 23–32. DOI: 10.1139/h06-095
- Roomi, M.A., Mohammadzad, M. "Prevalence of Metabolic Syndrome Among Apparently Healthy Workforce." *J Ayub Med Coll Abbottabad* 31.2 (2019): 252–4. Available from: [https://europepmc.org/article/med/31094127], accessed Dec. 03, 2021.
- Fazleen, N.E., Whittaker, M., Mamun, A. "Risk of metabolic syndrome in adolescents with polycystic ovarian syndrome: A systematic review and meta-analysis." *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 12.6 (2018): 1083–90. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.03.014
- Nolan, P.B., Carrick-Ranson, G., Stinear, J.W., et al. "Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis." *Prev Med Reports* 7 (2017): 211–5. DOI: 10.1016/j.pmedr.2017.07.004
- Petersen, M.C., Shulman, G.I. "Mechanisms of insulin action and insulin resistance." *Physiol Rev* 98.4 (2018): 2133–223. DOI: 10.1152/PHYSREV.00063.2017/ASSET/IMAGES/LARGE/Z9J0041828680019.JPEG
- Wang, C.H., Wei, Y.H. "Role of mitochondrial dysfunction and dysregulation of Ca²⁺ homeostasis in the pathophysiology of insulin resistance and type 2 diabetes." *J Biomed Sci* 24.1 (2017): 1–11. DOI: 10.1186/s12929-017-0375-3/FIGURES/2
- Pinti, M.V., Fink, G.K., Hathaway, Q.A., et al. "Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: An organ-based analysis." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 316.2 (2019): E268–85. DOI: 10.1152/AJPENDO.00314.2018/ASSET/IMAGES/LARGE/TH10021980260002.JPEG
- Yaribeygi, H., Farrokhi, F.R., Butler, A.E., Sahebkar, A. "Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms." *J Cell Physiol* 234.6 (2019): 8152–61. DOI: 10.1002/jcp.27603
- Chernyava, A.O., et al. "State of glucose homeostasis in women with type 2 diabetes mellitus with hyperuricemia." *Problems of endocrine pathology* 4 (2019): 103–9. DOI: 10.21856/j-pep.2019.4.14
- Fonseca, V.A. "Defining and Characterizing the Progression of Type 2 Diabetes." *Diabetes Care* 32.2 (2009): S151–6. DOI: 10.2337/DC09-S301
- Nguyen, T.T., Ta, Q.T.H., Nguyen, T.K.O., et al. "Type 3 Diabetes and Its Role Implications in Alzheimer's Disease." *Int J Mol Sci* 21.9 (2020). DOI: 10.3390/IJMS21093165
- Hendrickx, J.O., et al. "Serum Corticosterone and Insulin Resistance as Early Biomarkers in the hAPP23 Overexpressing Mouse Model of Alzheimer's Disease." *Int J Mol Sci* 22.13 (2021). DOI: 10.3390/IJMS22136656
- Ferreira, L.S.S., Fernandes, C.S., Vieira, M.N.N., De Felice, F.G. "Insulin resistance in Alzheimer's disease." *Front Neurosci* 12 (2018): 830. DOI: 10.3389/FNINS.2018.00830/BIBTEX
- Holt, R.I.G., Hanley, N.A. "Essential Endocrinology and Diabetes." Available from: [https://books.google.com.ua/books?hl=uk&lr=&id=EjAhAAQAQ&oi=fnd&pg=PP7&dq=Essential+endocrinology+and+diabetes&ots=zuBoR3WYR&sig=__y_q97GxOfwUhu7GFvzN87yAM&redir_esc=y#v=onepage&q=Essential+endocrinology+and+diabetes&f=false], accessed Dec. 03, 2021.
- Belfiore, A., et al. "Insulin Receptor Isoforms in Physiology and Disease: An Updated View." *Endocr Rev* 38.5 (2017): 379–431. DOI: 10.1210/ER.2017-00073
- Carson, C., Lawson, H.A. "Epigenetics of metabolic syndrome." *Physiol Genomics* 50.11 (2018): 947–55. DOI: 10.1152/PHYSIOLOGENOMICS.00072.2018
- Stepto, N.K., et al. "Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp." *Hum Reprod* 28.3 (2013): 777–84. DOI: 10.1093/humrep/des463
- Karelis, A.D., St-Pierre, D.H., Conus, F., et al. "Metabolic and Body Composition Factors in Subgroups of Obesity: What Do We Know?" *J Clin Endocrinol Metab* 89.6 (2004): 2569–75. DOI: 10.1210/JC.2004-0165
- Di Lorenzo, N., et al. "Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP." *Surg Endosc* 34.6 (2020): 2332–58. DOI: 10.1007/s00464-020-07555-y
- Bozari, V., et al. "Risk of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Women with Hyperandrogenemia: A Comparison between PCOS Phenotypes and Beyond." *J Clin Med* 10.4 (2021): 829. DOI: 10.3390/JCM10040829
- Condorelli, R.A., et al. "Androgen excess and metabolic disorders in women with PCOS: beyond the body mass index." *J Endocrinol Invest* 41.4 (2018): 383–8. DOI: 10.1007/s40618-017-0762-3
- Pan, A., et al. "Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies." *Diabetes Care* 35.5 (2012): 1171–80. DOI: 10.2337/DC11-2055/-/DC1
- Dimopoulos, C., Goulis, D.G., Corona, G., Maggi, M. "The complex association between metabolic syndrome and male hypogonadism." *Metabolism* 86 (2018): 61–8. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.03.024
- Singh, B., Saxena, A. "Surrogate markers of insulin resistance: A review." *World J Diabetes* 1.2 (2010): 36–47. DOI: 10.4239/wjcd.v1.i2.36
- Pfützner, P.A., et al. "IRIS II Study: Intact Proinsulin Is Confirmed as a Highly Specific Indicator for Insulin Resistance in a Large Cross-Sectional Study Design." *Diabetes Technol Ther* 7.3 (2005): 478–86. DOI: 10.1089/DIA.2005.7.478
- Pfützner, A., Pfützner, A.H., Kann, P.H., Burgard, G. "Clinical and Laboratory Evaluation of a New Specific Point-of-Care Test for Intact Proinsulin." *J Diabetes Sci Technol* 11.2 (2017): 278–83. DOI: 10.1177/1932296816663745
- Pfützner, A., et al. "Fasting Intact Proinsulin Is a Highly Specific Predictor of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes." *Diabetes Care* 27.3 (2004): 682–7. DOI: 10.2337/DIACARE.27.3.682
- Rader, M.E. "Hyperproinsulinemia in obesity and in type 2 diabetes and its relation to cardiovascular disease." *Expert Rev Endocrinol Metab* 12.4 (2017): 227–39. DOI: 10.1080/17446651.2017.1331735
- Tokarz, V.L., MacDonald, P.E., Klip, A. "The cell biology of systemic insulin function." *J Cell Biol* 217.7 (2018): 2273–89. DOI: 10.1083/JCB.201802095
- Shorakae, S., et al. "Inter-related effects of insulin resistance, hyperandrogenism, sympathetic dysfunction and chronic inflammation in PCOS." *Clin Endocrinol (Oxf)* 89.5 (2018): 628–33. DOI: 10.1111/cen.13808
- Saad, M.J.A., Santos, A., Prada, P.O. "Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance." *Physiology* 31.4 (2016): 283–93. DOI: 10.1152/PHYSIOL.00041.2015/ASSET/IMAGES/LARGE/PHY0041603360003.JPEG
- Zatterale, F., et al. "Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes." *Front Physiol* 10 (2020): 1607. DOI: 10.3389/FPHYS.2019.01607/BIBTEX
- Kitade, H., Chen, G., Ni, Y., Ota, T. "Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments." *Nutr* 9.4 (2017): 387. DOI: 10.3390/NU9040387
- Sassi, F., Tamone, C., D'Amelio, P. "Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator." *Nutr* 10.11 (2018): 1656. DOI: 10.3390/NU10111656
- Kabadi, S.M., Lee, B.K., Liu, L. "Joint Effects of Obesity and Vitamin D Insufficiency on Insulin Resistance and Type 2 Diabetes." *Diabetes Care* 35.10 (2012): 2048–54. DOI: 10.2337/DC12-0235
- Parker, J., et al. "Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis." *Maturitas* 65.3 (2010): 225–36. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.12.013
- Hajhashemy, Z., Shahdadian, F., Moslemi, E., et al. "Serum vitamin D levels in relation to metabolic syndrome: A systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies." *Obes Rev* 22.7 (2021): e13223. DOI: 10.1111/OBR.13223
- Boucher, B.J. "Why do so many trials of vitamin D supplementation fail?" *Endocr Connect* 9.9 (2020): R195. DOI: 10.1530/EC-20-0274
- Ferreira, P.P., et al. "Vitamin D supplementation improves the metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women." *Climacteric* 23.1 (2020): 24–31. DOI: 10.1080/13697137.2019.1611761
- Pramono, A., Jocken, J.W.E., Blaak, E.E. "Vitamin D deficiency in the aetiology of obesity-related insulin resistance." *Diabetes Metab Res Rev* 35.5 (2019): e3146. DOI: 10.1002/DMRR.3146
- Roizen, J.D., et al. "Obesity Decreases Hepatic 25-Hydroxylase Activity Causing Low Serum 25-Hydroxyvitamin D." *J Bone Miner Res* 34.6 (2019): 1068–73. DOI: 10.1002/JBMR.3686
- Abbas, M.A. "Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue." *J Steroid Biochem Mol Biol* 165 (2017): 369–81. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.08.004
- Krull-Poel, Y.H.M., et al. "Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): A cross-sectional study." *PLoS One* 13.12 (2018): e0204748. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0204748
- Komisarenko, Y.I., Bobryk, M.I. "Vitamin D Deficiency and Immune Disorders in Combined Endocrine Pathology." *Front Endocrinol* 9 (2018): 600. DOI: 10.3389/fendo.2018.00600
- Niroomand, M., Fotouhi, A., Iramnejad, N., Hosseinpahan, F. "Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial." *Diabetes Res Clin Pract* 148 (2019): 1–9. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.12.008
- Wimalalansana, S.J. "Associations of Vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome." *J Steroid Biochem Mol Biol* 175 (2018): 177–89. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.017
- Totonchi, H., Rezaei, R., Noori, S., et al. "Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and the Risk of Metabolic Syndrome (MetS): A Meta-Analysis." *Endocrine Metab Immune Disord Drug Targets* 21.5 (2020): 943–55. DOI: 10.2174/1871530320666200805101302
- Liang, F., et al. "A meta-analysis of the relationship between vitamin D receptor gene Apal polymorphisms and polycystic ovary syndrome." *Adv Clin Exp Med* 28.2 (2019): 255–62. DOI: 10.17219/ACEM/85882
- Vulcan, T., Filip, G.A., Lenghel, L.M., et al. "Polymorphisms of Vitamin D Receptor and the Effect on Metabolic and Endocrine Abnormalities in Polycystic Ovary Syndrome: A Review." *Horm Metab Res* 53.10 (2021): 645–53. DOI: 10.1055/A-1587-9336/ID/R2021-08-0215-0029
- Cooper, C.B., Neufeld, E.V., Dolezal, B.A., Martin, J.L. "Sleep deprivation and obesity in adults: a brief narrative review." *BMJ Open Sport Exerc Med* 4.1 (2018): e000392. DOI: 10.1136/BMJSEM-2018-000392
- Cardinali, D.P. "Melatonin as a Medicament for the 24/7 Society: Metabolic Syndrome." *Ma Vie en Noir* (2016): 185–213. DOI: 10.1007/978-3-319-41679-3_12
- Carpentieri, A., Diaz De Barboza, G., Areco, V., et al. "New perspectives in melatonin uses." *Pharmacol Res* 65.4 (2012): 437–44. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.01.003
- Halpern, B., et al. "Melatonin increases brown adipose tissue volume and activity in patients with melatonin deficiency: A proof-of-concept study." *Diabetes* 68.5 (2019): 947–52. DOI: 10.2337/DB18-0956/-/DC1
- Yu, H.-S., Reiter, R.J. "Melatonin: Biosynthesis, Physiological Effects, and Clinical Applications." Available from: [https://books.google.com.ua/books?hl=uk&lr=&id=LJEBEAAAQ&oi=fnd&pg=PP11&dq=melatonin+physiology&ots=Maw0MdOcm&sig=Alo_PhzFKD1bqIE_Asz_a_gG048Redir_esc=y#v=onepage&q=melatonin+physiology&f=false], accessed Dec. 05, 2021.

68. Aulinas, A. "Physiology of the Pineal Gland and Melatonin." *Endotext* (Dec. 2019). Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK550972/], accessed: Dec. 05, 2021.

69. Socaciu, A.I., et al. "Melatonin, an ubiquitous metabolic regulator: functions, mechanisms and effects on circadian disruption and degenerative diseases." *Rev Endocr Metab Disord* 21.4 (2020): 465–78. DOI: 10.1007/S11154-020-09570-9

70. NaveenKumar, S.K., et al. "Melatonin restores neutrophil functions and prevents apoptosis amid dysfunctional glutathione redox system." *J Pineal Res* 69.3 (2020): e12676. DOI: 10.1111/JPI.12676

71. Lynch, H.J., Wurtman, R.J. "Melatonin Levels as they Relate to Reproductive Physiology." *Pineal Gland* 123 (2020): 103–23. DOI: 10.1201/9780429280931-5

72. Pevet, P., Klosen, P., Felder-Schmittbuhl, M.P. "The hormone melatonin: Animal studies." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 31.6 (2017): 547–59. DOI: 10.1016/j.beem.2017.10.010

73. Owino, S., et al. "Nocturnal activation of melatonin receptor type 1 signaling modulates diurnal insulin sensitivity via regulation of PI3K activity." *J Pineal Res* 64.3 (2018): e12462. DOI: 10.1111/JPI.12462

74. Tuomi, T., et al. "Increased Melatonin Signaling Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes." *Cell Metab* 23.6 (2016): 1067–77. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.04.009

75. Karamitri, A., Renault, N., Clement, N., et al. "Minireview: Toward the Establishment of a Link between Melatonin and Glucose Homeostasis: Association of Melatonin MT2 Receptor Variants with Type 2 Diabetes." *Mol Endocrinol* 27.8 (2013): 1217–33. DOI: 10.1210/ME.2013-1101

76. Peschke, E., Bähr, L., Mühlbauer, E. "Melatonin and Pancreatic Islets: Interrelationships between Melatonin, Insulin and Glucagon." *Int J Mol Sci* 14.4 (2013): 6981–7015. DOI: 10.3390/IJMS14046981

77. Mayo, J.C., et al. "Melatonin Uptake by Cells: An Answer to Its Relationship with Glucose?" *Mol* 23.8 (2018): 1999. DOI: 10.3390/MOLECULES23081999

78. Ramracheya, R.D., et al. "Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets." *J Pineal Res* 44.3 (2008): 273–9. DOI: 10.1111/J.1600-079X.2007.00523.X

79. Lo, C.C., Lin, S.H., Chang, J.S., Chien, Y.W. "Effects of Melatonin on Glucose Homeostasis, Antioxidant Ability, and Adipokine Secretion in ICR Mice with NA/STZ-Induced Hyperglycemia." *Nutr* 9.11 (2017): 1187. DOI: 10.3390/NU9111187

80. de Farias, T.D.S.M., et al. "Melatonin Supplementation Attenuates the Pro-Inflammatory Adipokines Expression in Visceral Fat from Obese Mice Induced by A High-Fat Diet." *Cells* 8.9 (2019): 1041. DOI: 10.3390/CELLS8091041

81. Stenvers, D.J., Scheer, F.A.J.L., Schrauwen, P., et al. "Circadian clocks and insulin resistance." *Nat Rev Endocrinol* 15.2 (2018): 75–89. DOI: 10.1038/s41574-018-0122-1

82. Garaulet, M., Qian, J., Florez, J.C., et al. "Melatonin Effects on Glucose Metabolism: Time To Unlock the Controversy." *Trends Endocrinol Metab* 31.3 (2020): 192–204. DOI: 10.1016/j.tem.2019.11.011

83. Mok, J.X., Ooi, J.H., Ng, K.Y., et al. "A new perspective on the role of melatonin in diabetes and its complications." *Horm Mol Biol Clin Investig* 40.1 (2019). DOI: 10.1515/HMBCI-2019-0036/XML

84. Boutin, J.A., Jockers, R. "Melatonin controversies, an update." *J Pineal Res* 70.2 (2021): e12702. DOI: 10.1111/JPI.12702

85. Andersen, L.P.H., Gögenur, I., Rosenberg, J., Reiter, R.J. "The Safety of Melatonin in Humans." *Clin Drug Investig* 36.3 (2015): 169–75. DOI: 10.1007/S40261-015-0368-5

86. Xia, Q., et al. "Association between the Melatonin Receptor 1B Gene Polymorphism on the Risk of Type 2 Diabetes, Impaired Glucose Regulation: A Meta-Analysis." *PLoS One* 7.11 (2012): e50107. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0050107

87. Shen, L.L., Jin, Y. "Effects of MTNR1B genetic variants on the risk of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis." *Mol Genet Genomic Med* 7.5 (2019): e611. DOI: 10.1002/MGG3.611

ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ У XXI СТОРІЧЧІ: МУЛЬТИМОДАЛЬНИЙ ПІДХІД ДО ОЦІНЮВАННЯ ПРИЧИН ТА ЕФЕКТИВНОЇ КОРЕКЦІЇ

Огляд літератури

М.І. Бобрик, к. мед. н., доцент кафедри ендокринології НМУ ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
Т.М. Тутченко, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
І.В. Сідорова, медичний директор медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
О.А. Бурка, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
О.І. Кротик, завідувачка відділення планування сім'ї та ДРТ із кабінетом ендокринної гінекології клініки репродуктивних технологій УДІР НУОЗУ ім. П.Л. Шуплика, м. Київ
А.В. Сербенюк, к. мед. н., асистент кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, лікар – акушер-гінеколог Клініки репродуктивних технологій УДІР НУОЗУ ім. П.Л. Шуплика, м. Київ

У широкому сенсі під інсулінорезистентністю (ІР) розуміють порушення біологічної відповіді тканин-мішеней на стимуляцію інсуліном. ІР відіграє провідну роль у розвитку метаболічного синдрому, глобальна поширеність якого продовжує зростати, незважаючи на значні зусилля медичних систем. Багатокомпонентність метаболічного синдрому передбачає його складний і неоднорідний патогенез, знання про який шороку поповнюються новими деталями завдяки науковим дослідженням.

У представленому огляді систематизовано результати досліджень останніх років про чинники ризику й патогенетичні ланки розвитку ІР, перспективи та наявний досвід застосування цих даних у клінічній практиці з акцентом на оцінювання рівня мелатоніну та вітаміну D. Питання своєчасного і достовірного лабораторного підтвердження ІР актуальне не лише для ендокринологів, але й для фахівців майже всіх напрямів. Окрім розрахункового методу оцінювання ІР за допомогою індексу HOMA, високу інформативність має такий показник, як проінсулін інтактний.

Останнім часом дедалі більшу увагу дослідників привертають такі чинники розвитку ІР, як дефіцит вітаміну D і порушення хроно- та біоритмів. Сьогодні їхню роль у патогенезі ІР можна вважати доведеною, що дозволяє розглядати вітамін D і мелатонін як терапевтичні агенти в комплексному підході до профілактики й корекції ІР. Статистичний аналіз результатів досліджень медичної лабораторії «ДІЛА» та клінічних даних кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця також засвідчує наявність зв'язку рівнів вітаміну D і мелатоніну з ІР.

Отже, огляд наукових джерел останніх 5 років чітко демонструє зростання актуальності проблеми ІР та метаболічного синдрому, необхідність перегляду їхнього менеджменту від оцінювання лише традиційних етіопатогенетичних чинників (аліментарних) до врахування максимального спектру генетичних аспектів і екзогенних впливів. Важливе місце серед останніх належить об'єктивному оцінюванню рівнів вітаміну D і мелатоніну для адекватної медикаментозної корекції.

Ключові слова: інсулінорезистентність, метаболічний синдром, мелатонін, вітамін D, проінсулін, хроноритми, біоритми.

INSULIN RESISTANCE IN THE XXI CENTURY: MULTIMODAL APPROACH TO ASSESSING CAUSES AND EFFECTIVE CORRECTION

Literature review

M.I. Bobryk, PhD, associate professor, Endocrinology Department, O.O. Bogomolets National Medical University, scientific consultant of "DILA" Medical Laboratory, Kyiv
T.M. Tutchenko, PhD, senior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Department of Reproductive Health of SSI "CIMT of the NAS of Ukraine", scientific consultant of "DILA" Medical Laboratory, Kyiv
I.V. Sidorova, medical director of "DILA" Medical Laboratory, Kyiv
O.A. Burka, PhD, associate professor, Obstetrics and Gynaecology Department No. 1, O.O. Bogomolets National Medical University, scientific consultant of "DILA" Medical Laboratory, Kyiv
O.I. Krotkyk, head of Department of family planning and ART with cabinet of endocrine gynecology, Clinic of reproductive technology, Ukrainian State Institute of Reproductology, P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
A.V. Serbeniuk, PhD, assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; obstetrician-gynecologist, Clinic of reproductive technology, Ukrainian State Institute of Reproductology, P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

In a broad sense, insulin resistance (IR) is the impairment of the biological response of target tissues to insulin stimulation. IR plays a leading role in the development of metabolic syndrome, the global prevalence of which continues to grow, despite the significant efforts of medical systems. The multicomponent nature of metabolic syndrome implies its complex and heterogeneous pathogenesis, knowledge about which is annually updated with new details as a result of scientific research.

This review systematizes the results of recent studies on risk factors and pathogenetic links in the development of IR, prospects and existing experience of using these data in clinical practice with an emphasis on assessing the level of melatonin and vitamin D. The issue of timely and reliable laboratory confirmation of IR is relevant not only for endocrinologists, but also for specialists in almost all areas. In clinical use apart from indirect methods of IR-assessment like HOMA-IR, there is an informative test intact proinsulin.

Recently, the increasing attention of researchers is attracted by such factors of the development of IR as vitamin D deficiency and disturbances in chrono- and biorhythms. Today, their role in the pathogenesis of IR can be considered proven, which makes it possible to consider vitamin D and melatonin as therapeutic agents in an integrated approach to the prevention and correction of IR. Statistical analysis of the research results of the "DILA" Medical Laboratory and clinical data provided by the Department of Endocrinology of the O.O. Bogomolets National Medical University also showed an association of vitamin D and melatonin levels with IR.

Thus, a review of scientific sources over the last 5 years clearly demonstrates the growing urgency of the problem of IR and metabolic syndrome, the need to reconsider their management from assessing traditional etiopathogenetic factors (alimentary) to taking into account the maximum spectrum of genetic aspects and exogenous impacts. An important place among the latter belongs to an objective assessment of the vitamin D and melatonin levels for adequate pharmacological correction.

Keywords: insulin resistance, metabolic syndrome, melatonin, vitamin D, proinsulin, chronorhythms, biorhythms.

ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ В XXI ВЕКЕ: МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ПРИЧИН И ЭФЕКТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ

Обзор литературы

М.И. Бобрик, к. мед. н., доцент кафедры эндокринологии НМУ им. А.А. Богомольца, научный консультант медицинской лаборатории «ДІЛА», г. Киев
Т.Н. Тутченко, к. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ІПАГ ім. акад. Е.М. Лук'янової НАМН України», отдела репродуктивного здоровья ГНУ «ЦІМТ НАН України», научный консультант медицинской лаборатории «ДІЛА», г. Киев
И.В. Сидорова, медицинский директор медицинской лаборатории «ДІЛА», г. Киев
О.А. Бурка, к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца, научный консультант медицинской лаборатории «ДІЛА», г. Киев
Е.И. Кротик, зав. отделением планирования семьи и ВРТ с кабинетом эндокринной гинекологии Клиники репродуктивных технологий УТИР НУОЗУ им. П.Л. Шуплика, г. Киев
А.В. Сербенюк, к. мед. н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, врач – акушер-гинеколог Клиники репродуктивных технологий УТИР НУОЗУ им. П.Л. Шуплика, г. Киев

В широком смысле под инсулинорезистентностью (ИР) понимают нарушение биологического ответа тканей-мишеней на стимуляцию инсулином. ИР играет ведущую роль в развитии метаболіческого синдрома, глобальная распространенность которого продолжает возрастать, несмотря на значительные усилия медицинских систем. Многокомпонентность метаболіческого синдрома подразумевает его сложный и неоднородный патогенез, знания о котором ежегодно пополняются новыми деталями благодаря научным исследованиям.

В представленном обзоре систематизированы результаты исследований последних лет о факторах риска и патогенетических звеньях развития ИР, перспективы и существующий опыт применения этих данных в клинической практике с акцентом на оценку уровня мелатонина и витамина D. Вопрос своевременного и достоверного лабораторного подтверждения ИР актуален не только для эндокринологов, но и для специалистов почти всех направлений. Кроме расчетного метода оценки ИР с помощью индекса HOMA, высокую информативность имеет такой показатель, как проинсулин интактный.

В последнее время все большее внимание исследователей привлекают такие факторы развития ИР, как дефицит витамина D и нарушения хроно- и биоритмов. Сегодня их роль в патогенезе ИР можно считать доказанной, что позволяет рассматривать витамин D и мелатонин в качестве терапевтических агентов в комплексном подходе к профилактике и коррекции ИР. Статистический анализ результатов исследований медицинской лаборатории «ДІЛА» и клинических данных кафедры эндокринологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца также показал наличие связи уровней витамина D и мелатонина с ИР. Таким образом, обзор научных источников последних 5 лет четко демонстрирует рост актуальности проблемы ИР и метаболіческого синдрома, необходимость пересмотра их менеджмента от оценки традиционных этиопатогенетических факторов (алиментарных) до учета максимального спектра генетических аспектов и экзогенных воздействий. Важное место среди них принадлежит объективной оценке уровней витамина D и мелатонина для адекватной медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, метаболіческий синдром, мелатонин, витамин D, проинсулин, хроноритмы, биоритмы.