

ОСОБЛИВОСТІ ХАРЧУВАННЯ ТА РОЛЬ БАЛАНСУ КИШКОВОЇ МІКРОФЛОРИ У ВЕДЕННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

Частина 2

Підготувала канд. мед. наук Ірина Жакун

Наступні роботи, які були проаналізовані, стосувалися впливу мікронутрієнтів, зокрема вітамінів і мінералів, на ремоделювання мікрофлори кишківника (МК) та регуляцію обміну глюкози у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу.

Було виявлено, що вітамін D, мікробіота кишківника та ЦД 2-го типу мають трибічний зв'язок, у якому центральне місце посідає вітамін D. Дослідження продемонстрували, що приймання холекальциферолу хворими на ЦД 2-го типу активувало рецептори інсуліну, знижувало рівні глюкози крові, глікованого гемоглобіну (HbA1c) та пригнічувало експресію прозапальних цитокінів. Механізм цих процесів полягає у взаємодії вітаміну D з його рецептором (VDR), який впливає на МК: збільшується кількість мікроорганізмів (МО) родів *Bifidobacterium* і *Akkermansia*, котрі мають протизапальну дію та зменшують інсулінорезистентність.

Метаболізм вітаміну K теж тісно пов'язаний з МК. В одному з досліджень хворим на ЦД 2-го типу впродовж 6 місяців щоденно до раціону додавали вітамін K, що сприяло зниженню рівнів інсуліну, глюкози, HbA1c та підвищенню коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) і жовчних кислот (ЖК), а також зростанню кількості МО, які синтезують ці сполуки. У ході експериментів трансфер таких МО щурам з ожирінням сприяв покращенню толерантності до глюкози, стимуляції секреції глюкагоноподібного пептиду-1 і активації протизапальних механізмів.

Уміст водорозчинних вітамінів у раціоні людини також впливає на перебіг ЦД 2-го типу. Пацієнти з хронічною гіперглікемією мають вищу потребу в аскорбіновій кислоті. Дефіцит вітаміну B₁₂, однією з причин якого може бути терапія метформіном, збільшує частоту ускладнень ЦД 2-го типу: нейропатії та судинних уражень. Доведено, що метформін стимулює бактерії кишківника до активнішого захоплення вітаміну B₁₂ і в такий спосіб знижує його доступність для тканин організму.

Мінерали також беруть участь у регуляції метаболізму глюкози й пов'язані з МК. Цинк необхідний для секреції інсуліну та впливає на чутливість рецепторів клітин до нього. Його дефіцит порушує нормальний склад МК і спричиняє запальні хвороби кишківника. Залізо є надзвичайно важливим елементом для β-клітин підшлункової залози (ПЗ). Є дані досліджень, згідно

з якими залізо стимулює секрецію інсуліну, проте його надлишок зумовлює оксидативний стрес, резистентність до інсуліну та дисбаланс МК. Надлишок міді в організмі призводить до утворення активних форм кисню та посилює інсулінорезистентність. Кальцій і магній також впливають на вироблення інсуліну й чутливість клітин до нього. Дефіцит цих мікроелементів асоціюється з підвищеними рівнями глюкози та HbA1c. Оптимальне засвоєння кальцію та магнію залежить від вироблення мікрофлорою кишківника КЛЖК, які підвищують біодоступність мікроелементів.

Продукти харчування із зернових культур мають значний вплив на взаємозв'язок МК, метаболічних порушень і виникнення ЦД 2-го типу. Доведено, що цілnozернові продукти знижують ризик виникнення ЦД 2-го типу завдяки наявності β-глюканів, клітковини, магнію та фітохімічних сполук. Регулярне вживання продуктів із пшениці, вівса, жита, ячменю покращує глікемічний контроль, чутливість до інсуліну та зменшує ймовірність виникнення ЦД 2-го типу на 20-25%. Окрім профілактичного ефекту, злаки сприяють покращенню показників метаболізму у хворих на ЦД 2-го типу: зниженню рівня HbA1c й індексу маси тіла, нормалізації ліпідного профілю та вмісту C-пептиду. Водночас вони підвищують чисельність продуцентів КЛЖК, посилюють утворення бутирату, сприяють зростанню кількості корисних МО родів *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*.

Фрукти й овочі є основним джерелом харчових волокон, антиоксидантів, вітамінів і мінералів, які знижують ризик розвитку ЦД 2-го типу. Особливу цінність зеленим овочам надають магній, який обернено корелює з ризиком розвитку діабету, а також клітковина, котра забезпечує підтримання оптимального метаболічного профілю та нормальної ваги пацієнтів. Низка досліджень показала, що споживання рослинних продуктів модулює МК: зменшується чисельність представників родини *Lachnospiraceae*, натомість зростає кількість МО родів *Faecalibacterium* і *Lactobacillus*.

Особливе значення мають флавоноїди та поліфеноли, що містяться в рослинній їжі. Вони знижують оксидативний стрес, модулюють метаболізм ЖК, пригнічують ліпогенез і посилюють ліполіз. Такі зміни асоціюються зі зростанням чисельності МО роду *Akkermansia* та зниженням кількості представників родів *Lachnoclostridium*, *Desulfovibrio*, *Colidextribacter* і *Blautia*. Крім того, флавоноїди знижують інсуліно-резистентність і рівень HbA1c, сприяють зростанню глюкагоноподібного пептиду-1 і толерантності до глюкози, знижують рівні прозапальних цитокінів, підтримують бар'єрну функцію кишківника та життєздатність β-клітин ПЗ.

Молочні білки пов'язані з поліпшенням чутливості тканин до інсуліну та зниженням ризику розвитку ЦД 2-го типу. У дослідях було виявлено, що вживання йогурту протягом 3 тижнів сприяє зменшенню кількості *Bacteroides fragilis* і зростанню *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*. Споживання кефіру впродовж 4 тижнів підвищувало кількість *Lactobacillus*, що супроводжувалося зростанням рівня КЛЖК. Отже, молочні продукти, багаті на білки, вітаміни й мінерали, здатні модифікувати склад МК та чинити захисний вплив на функцію ПЗ.

Нежирне м'ясо є джерелом високоякісного білка, заліза та вітаміну B₁₂. Водночас червоне м'ясо асоціюється з тяжкістю перебігу ЦД 2-го типу, підвищенням рівнів глюкози й інсуліну в крові, ризиком ожиріння. Ці ефекти пов'язані з умістом гетероциклічних амінів і нітратів, які порушують метаболізм глюкози та спричиняють інсулінорезистентність шляхом впливу на β-клітини ПЗ. Смажене м'ясо містить неорганічні нітрати, котрі мають цитотоксичні властивості, зумовлюють секрецію прозапальних цитокінів і порушують обмін глюкози. Крім того, червоне м'ясо підвищує рівень дієтичних глікованих кінцевих продуктів, які спричиняють інсулінорезистентність і погіршують перебіг ЦД 2-го типу.

Червоне м'ясо може негативно впливати на МК, оскільки зменшує кількість корисних МО родів *Lactobacillus*, *Paralactobacillus* і *Prevotella*, а також рівень КЛЖК. Збільшення продуктів з яловичини в раціоні підвищує чисельність *Clostridium* і *Blautia* та знижує – *Bifidobacterium* і *Akkermansia*. Вплив м'яса на МК залежить від його типу й білкового складу. Споживання курятини забезпечує збільшенню МО *Prevotella* (22,45%), тоді як переважання в раціоні продуктів зі свинини зумовлює збільшення *Bacteroides* (17,3%). Також уживання страв зі свинини зменшувало кількість МО *Blautia*, *Bifidobacterium*, *Alistipes* і підвищувало рівні *Akkermansia muciniphila* та *Ruminococcaceae*, що спричиняло розвиток запалення й оксидативного стресу. За результатами експериментальних досліджень науковці дійшли висновку, що споживання курятини має сприятливіший вплив на МК

та запобігання інсулінорезистентності порівняно з червоним м'ясом.

Дослідження показали, що горіхи сприятливо впливають на МК та метаболічні показники. Заміна продуктів, які містять значну кількість крохмалю, на арахіс або мигдаль у хворих на ЦД 2-го типу нормалізувало рівні глюкози, HbA1c та маркерів запалення. Щоденне споживання сирого або смаженого мигдалю впродовж 4 тижнів стимулювало ріст МО *Bifidobacterium spp.* та *Lactobacillus spp.* і пригнічувало – *Enterococcus spp.* Споживання горіхів інших видів також асоціювалося зі збільшенням кількості МО родів *Faecalibacterium*, *Clostridium*, *Dialister* і *Roseburia* та зменшенням кількості *Ruminococcus*, *Dorea*, *Oscillospira* й *Bifidobacterium*. Зміни мікробіоти пов'язані зі зниженням вироблення прозапальних вторинних ЖК та ліпопротеїнів низької щільності, які спричиняють гіперглікемію й інсуліно-резистентність. В експерименті дієта, що містила 20% арахісового білка, сприяла збільшенню чисельності *Bifidobacterium* і зменшенню кількості представників родів *Enterobacteriaceae* та *Clostridium perfringens*. Насіння, багате на рослинні олії, є важливим джерелом полі- та мононенасичених жирних кислот, а його споживання асоціюється з меншим ризиком розвитку ЦД 2-го типу. Наприклад, лляна олія, багата на ω₃-жирні кислоти, зменшувала кількість МО *Firmicutes*, уміст прозапальних маркерів IL-1β, TNF-α, IL-6 і збільшувала кількість *Bacteroidetes* й *Alistipes*, які негативно корелюють з виробленням ліпополісахаридів. Спостерігалось покращення рівнів глюкози натще та HbA1c, активність супероксиддисмутази підвищувалася, що запобігає розвитку такого ускладнення діабету, як ретинопатія. Таке насіння в раціоні змінює склад МК: підвищує кількість корисних бактерій *Lactobacillus spp.* і уміст КЛЖК. Отже, горіхи та насіння є корисними компонентами харчування, котрі модулюють метаболічні процеси, пов'язані з розвитком ЦД 2-го типу. У таблиці наведено основні результати впливу дієтичних факторів на метаболізм і зміну МК пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу.

МК відіграє важливу роль у хворих на ЦД 2-го типу з коморбідними хворобами, особливо інфекційного походження. Аналіз досліджень показав кореляцію між ростом патогенних видів МК і зменшенням нормальної мікробіоти кишківника у хворих на ЦД 2-го типу із супутньою COVID-19 [1]. Коронавірусна інфекція впливає на чисельність і співвідношення видів МК, зокрема спричиняє збільшення кількості МО родини *Enterobacteriaceae* та грибів родів *Candida* й *Aspergillus*, а також знижує чисельність МО, які виробляють бутират, що призводить до зростання рівнів маркерів запалення.

Зменшення кількості МО родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, а також зниження вироблення КЛЖК супроводжуються збільшенням кількості патогенних

ТАБЛИЦЯ. Вплив дієтичних факторів на метаболізм і МК хворих на ЦД 2-го типу

Група продуктів харчування	Тривалість дослідження	Мета дослідження	Результати та висновки дослідження
Злаки, зернові продукти, крупи	Метааналіз	Ризик розвитку діабету	Уживання цілнозернових продуктів знижувало ризик розвитку ЦД 2-го типу на 21%. Уживання продуктів з очищених зерен збільшувало ризик розвитку ЦД 2-го типу на 6-14%
	3 місяці	Параметри метаболізму	Нормалізувався вміст ліпідів крові, HbA1c, індекс маси тіла, розподіл жирової тканини та рівень С-пептиду
	6 тижнів	МК та маркери запалення	Цілнозернові продукти покращують активність Т-клітин і вроджену імунну відповідь. Збільшення кількості КЛЖК та МО, що їх виробляють. Зменшення відносної кількості прозапальних бактерій родини <i>Enterobacteriaceae</i>
	12 тижнів	МК	Збільшення кількості біфідобактерій і зниження кількості бактероїдів
Фрукти й овочі	Метааналіз	Ризик розвитку діабету	Споживання 0,2 порції зелених листових овочів на день знижує ризик розвитку ЦД 2-го типу на 13%
Молоко та молокопродукти	12 років (спостереження за чоловіками); 10 років (спостереження за жінками)	Ризик розвитку діабету	Одна порція молочних продуктів на день позитивно впливає на зниження ризику ЦД 2-го типу на 9% у чоловіків і на 4% у жінок. Зниження ризику ЦД 2-го типу на 38% у жінок середнього віку, які в підлітковому віці регулярно споживали дві порції молочних продуктів на день
	3 тижні	МК	Підвищення кількості <i>Bifidobacterium</i> і <i>Lactobacillus spp.</i> Зниження рівня сироваткового IgA. Зниження кількості <i>Bacteroides fragilis</i>
Горіхи, олії, олійні рослинні культури	3 місяці	Параметри ЦД 2-го типу	Арахіс і мигдаль у пацієнтів із ЦД 2-го типу покращували рівень глюкози крові, HbA1c та маркери запалення, як-от експресія IL-6
	6 тижнів	МК та параметри метаболізму	Уживання горіхів збільшувало кількість мікрофлори товстої кишки та пробіотиків: <i>Faecalibacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Dialister</i> і <i>Roseburia</i> , зменшувало – <i>Ruminococcus</i> , <i>Dorea</i> , <i>Oscillopsira</i> та <i>Bifidobacterium</i> , а також знижувало вироблення прозапальних ЖК і холестерину ліпопротеїнів низької щільності

видів *Clostridium*, що погіршує імунну відповідь на COVID-19 у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Рецептори ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу (АПФ-2), через які коронавірус SARS-CoV-2 проникає до клітин, розташовані в кишківнику, легенях, нирках і серці людини. Відомо, що КЛЖК, зокрема бутират, можуть модулювати експресію АПФ-2, переважно в епітелії кишківника, й опосередковано впливати на стан бар'єрних структур і запальні процеси кишківника. КЛЖК зменшують вірусну активність і експресію рецепторів АПФ-2, а недостатність КЛЖК спричиняє виникнення дисбактеріозу, підвищує проникність стінки кишківника та метаболічну ендотоксемію. Споживання рослинних продуктів, багатих на КЛЖК й антиоксиданти, асоціюється з менш тяжким перебігом COVID-19.

В організмі людини внаслідок взаємодії МК і печінкових ферментів утворюється триметиламін-N-оксид (ТМАО). Ця органічна сполука утворюється з таких продуктів харчування, як червоне м'ясо, яйця та риба. Підвищений рівень ТМАО в крові пов'язують

із серцево-судинними хворобами та порушеннями обміну речовин. ТМАО стимулює надмірне вироблення IL-6, який погіршує стан ендотелію, перебіг хвороб метаболізму та пов'язаний з ризиком ранньої смерті. Дієтичні добавки, що містять ω_3 -поліненасичені жирні кислоти, пригнічують прозапальні ефекти ТМАО. Наведені дані свідчать про те, що правильно призначена дієта може регулювати патофізіологічні процеси у хворих на COVID-19 шляхом впливу на метаболіти МК. Відповідно, зміна раціону харчування в людей із хронічними захворюваннями, зокрема хворих на ЦД 2-го типу, може сприяти ефективності лікування COVID-19.

Отже, результатом співпраці науковців Sevag Hamamah, Oana C. Iatcu та Mihai Covasa (2024), які провели аналіз майже 400 медичних наукових робіт, присвячених вивченню впливу особливостей харчування, балансу кишкової мікрофлори на ефективність лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу, були зібрані докази впливу харчування на МК, зміни котрої можуть як запобігати розвитку ЦД 2-го типу, так і призводити до його прогресування й ускладнень [2].

Література

1. Al-Emran H.M., Rahman S., Hasan M.S., Ul Alam R., Islam O.K., et al. Microbiome analysis revealing microbial interactions and secondary bacterial infections in COVID-19 patients comorbidly affected by type 2 diabetes. *J. Med. Virol.* 2023; 95 (3): e28234. doi: 10.1002/jmv.28234.

2. Hamamah S., Iatcu O.C., Covasa M. Nutrition at the intersection between gut microbiota eubiosis and effective management of type 2 diabetes. *Nutrients.* 2024; 16 (2): 269. doi: 10.3390/nu16020269.