

DOI 10.36074/logos-19.12.2025.043

БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ТА ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ДІЄТОТЕРАПІЇ, НУТРИЦЕВТИКІВ ТА СУЧАСНИХ ІНКРЕТИНОМІМЕТИКІВ (TIRZEPATIDE) У МЕНЕДЖМЕНТІ ЦД 2

Андрєєва Тетяна Юрїївна¹, Пономаренко Ольга Вікторівна²,
Білан Ольга Анатоліївна³

1. старший викладач кафедри фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії
ПВНЗ «Київський медичний університет», УКРАЇНА
ORCID ID: 0000-0003-4390-9647

2. канд.біол.наук, доцент кафедри фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії
ПВНЗ «Київський медичний університет», УКРАЇНА
ORCID ID: 0009-0004-9904-5782

3. старший викладач кафедри фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії
ПВНЗ «Київський медичний університет», УКРАЇНА
ORCID ID: 0000-0002-2720-6864

Анотація. Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) є мультисистемним метаболічним захворюванням, що характеризується інсулінорезистентністю, дисфункцією β-клітин підшлункової залози, хронічним запаленням, мітохондріальною недостатністю та порушенням ліпідного і вуглеводного обміну. У статті систематизовано сучасні дані щодо біохімічних механізмів ЦД2 та оцінено ефективність інтегративного підходу, що включає персоналізовану дієтотерапію, нутрицевтики та сучасні інкретиноміметики, зокрема Tirzepatide. Особлива увага приділена ролі мітохондріальної дисфункції у розвитку інсулінорезистентності, окислювальному стресу та запалення, а також потенціалу дієтичних стратегій і нутрицевтичних добавок у їх корекції. Розглянуто механізми дії Tirzepatide, його вплив на контроль глікемії, масу тіла та кардіометаболічні ризики. Стаття підкреслює значення індивідуалізованого інтегративного менеджменту ЦД2 та окреслює перспективи подальших досліджень у цій сфері.

Вступ. Цукровий діабет 2 типу (ЦД2, Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) є однією з найактуальніших медико-біологічних проблем сучасності, що

характеризується стрімким зростанням поширеності внаслідок урбанізації, гіподинамії, змін харчової поведінки, збільшення частоти ожиріння та старіння населення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, понад 500 млн осіб у світі мають ЦД 2, при цьому прогнозується подальше зростання захворюваності у найближчі десятиліття.

З біохімічної точки зору ЦД 2 є мультифакторним метаболічним захворюванням, що поєднує інсулінорезистентність (*Insulin Resistance*) периферичних тканин, прогресивну дисфункцію β -клітин підшлункової залози, порушення ліпідного обміну, хронічне низькорівневе запалення та оксидативний стрес. Сукупність цих процесів призводить до розвитку мікро- та макросудинних ускладнень, зокрема серцево-судинних захворювань, нефропатії, нейропатії та ретинопатії.

Традиційні підходи до лікування ЦД 2 базуються переважно на фармакологічному контролі глікемії, однак сучасна концепція менеджменту захворювання передбачає інтегративний підхід, який поєднує медикаментозну терапію, дієтотерапію та застосування нутрицевтиків. Такий підхід дозволяє впливати на ключові біохімічні ланки патогенезу, зменшувати дозозалежні побічні ефекти лікарських засобів та підвищувати якість життя пацієнтів. Особливу увагу привертають інкретиноміметики нового покоління, зокрема *Tirzepatide* (*Mounjaro*), які демонструють виражений вплив як на вуглеводний, так і на ліпідний обмін [2].

Мета роботи. Систематизувати сучасні дані про біохімічні механізми ЦД 2, оцінити роль дієтотерапії та нутрицевтиків у менеджменті хвороби та розглянути потенціал і обмеження застосування інкретиноміметиків, зокрема *Tirzepatide*, у клінічній практиці.

Матеріали та методи. Методологічною основою дослідження став аналіз і узагальнення даних з відкритих джерел, сучасних систематичних оглядів, метааналізів, рандомізованих клінічних досліджень та настанов міжнародних професійних асоціацій, опублікованих у 2020–2025 роках.

Результати та їх обговорення. Патогенез ЦД 2 ґрунтується на поєднанні кількох взаємопов'язаних біохімічних процесів.

Біохімічні механізми розвитку ЦД 2

Центральною ланкою є інсулінорезистентність, яка проявляється зниженням чутливості скелетних м'язів, печінки та жирової тканини до дії інсуліну. На молекулярному рівні це пов'язано з порушенням фосфорилування інсулінового рецептора, дефектами сигнального каскаду *PI3K/Akt* (*Phosphoinositide 3-kinase / Protein kinase B*) та зменшенням транслокації глюкозного транспортера *GLUT4* (*Glucose Transporter Type 4*) до клітинної мембрани, що призводить до зниження утилізації глюкози та гіперглікемії.

SEZIONE 20.

SCIENZE MEDICHE E SANITÀ PUBBLICA

Паралельно розвивається дисліпідемія, яка характеризується підвищенням концентрації тригліцеридів, зниженням рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ, *High-Density Lipoproteins, HDL*) та підвищенням рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ, *Low-Density Lipoproteins, LDL*). Ці зміни сприяють розвитку атерогенезу та підвищують серцево-судинний ризик.

Важливою патогенетичною ланкою є хронічне запалення та оксидативний стрес. Надлишкова вісцеральна жирова тканина функціонує як ендокринний орган, секретуючи прозапальні цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлини- α (*TNF- α , Tumor Necrosis Factor-alpha*) та інтерлейкін-6 (*IL-6, Interleukin-6*), які активують сигнальні шляхи *NF- κ B (Nuclear Factor kappa-B)* і поглиблюють інсулінорезистентність. Тривала гіперглікемія та підвищений рівень вільних жирних кислот призводять до глюколіпотоксичності, що викликає апоптоз β -клітин, зниження секреції інсуліну та прогресування захворювання.

Мітохондріальна дисфункція є одним із найважливіших патогенетичних факторів розвитку інсулінорезистентності і ЦД 2. При ЦД 2 спостерігається порушення окислення жирних кислот, що веде до їх накопичення у вигляді діацилгліцеролів (ДАГ) та керамідів, що знижує інсулінову чутливість, а також зменшує здатності β -клітин підшлункової залози до секреції інсуліну.

Мітохондріальна дисфункція при ЦД 2

Мітохондрії виконують ключову роль в енергетичному метаболізмі клітин: окислюють жирні кислоти та глюкозу, виробляють АТФ, необхідний для нормальної роботи м'язів і печінки. Порушення функції мітохондрій є одним із важливих патогенетичних факторів ЦД 2. Їх дисфункція призводить до:

— Порушення глюкозо- та ліпідного обміну. У нормі, мітохондрії сприяють окисленню вільних жирних кислот та глюкози, зокрема через цикл Кребса і транспортування електронів на рівні дихального ланцюга, що дозволяє клітинам отримувати енергію у вигляді АТФ. Однак при порушенні функції мітохондрій цей процес стає неефективним, що призводить до енергетичної недостатності клітин і розвитку метаболічних розладів. При ЦД 2 спостерігається порушення окислення жирних кислот, що веде до їх накопичення у вигляді ДАГ та керамідів, що, в свою чергу, активує диференційований білок-кіназу та інші сигнальні шляхи, які знижують інсулінову чутливість. Крім того, мітохондріальна дисфункція сприяє порушенню метаболізму глюкози через зменшення здатності β -клітин підшлункової залози до адекватної секреції інсуліну.

— Оксидативний стрес. Мітохондрії є основним джерелом оксидативного стресу в клітинах, оскільки в процесі дихання та окислення

утворюються активні форми кисню (АФК). У стані мітохондріальної дисфункції кількість АФК значно зростає, що призводить до окисного пошкодження мембран, білків і ДНК клітин, а також активації запальних процесів через *NFκB* та інші прозапальні сигнальні молекули. Високі рівні ROS (*Reactive Oxygen Species*) при ЦД 2 сприяють порушенню функції β-клітин, що проявляється в зниженні їх здатності до секреції інсуліну, а також підвищують інсулінорезистентність у периферичних тканинах. Окислювальні пошкодження також є одним з механізмів, що сприяє розвитку мікро- та макросудинних ускладнень.

— Накопичення ліпідів. Одним із наслідків мітохондріальної дисфункції є гіперліпідемія, що характеризується підвищенням рівня вільних жирних кислот у плазмі крові. Зниження окислення жирних кислот у мітохондріях призводить до накопичення жирових сполук, таких як ДАГ та цераміди, що активують серин-фосфорилування інсулінового рецептора. Це призводить до недостатнього транспорту глюкози через мембрани клітин і розвитку інсулінорезистентності. Мітохондріальна дисфункція також знижує здатність м'язової тканини до окислення жирів під час фізичного навантаження, що може призвести до несприйнятливості до інсуліну та погіршення енергетичного балансу при фізичному навантаженні.

— Запальні механізми. При порушенні функції мітохондрій активно включаються молекули, що підтримують запалення, зокрема через активацію *TLR* (*Toll-like receptor*) і *NFκB*. Запалення стимулює продукування прозапальних цитокінів *IL-6*, *TNF-α*, які погіршують інсулінорезистентність, сприяють функціональним змінам у β-клітинах і знижують їхню здатність до секреції інсуліну. Також активація *NLRP3*-інфламасоми у жировій тканині і макрофагах може стати основою хронічного низькорівневого запалення, що є одним із важливих патогенетичних факторів у розвитку ЦД 2.

— Серцево-судинні ускладнення. Мітохондріальна дисфункція має прямий зв'язок із розвитком серцево-судинних захворювань при ЦД 2. Окислювальні пошкодження мітохондрій можуть посилити ендотеліальну дисфункцію, що призводить до підвищення артеріального тиску, а також розвитку атеросклерозу. У результаті порушення мітохондріальної функції збільшуються рівні окисдованих ліпопротеїнів низької щільності (оксі-ЛПНЩ), що активно сприяють утворенню атеросклеротичних бляшок і підвищенню серцево-судинного ризику.

Мішені для лікування. Мітохондріальна дисфункція є важливою ціллю для фармакологічних і немедикаментозних підходів у лікуванні ЦД 2. Останні дослідження вказують на можливість модулювання мітохондріальної функції за допомогою: 1) метформіну, який активує *AMPK* (*Adenosine Monophosphate-*

SEZIONE 20.

SCIENZE MEDICHE E SANITÀ PUBBLICA

Activated Protein Kinase) та покращує мітохондріальне окислення; 2) активаторів *PPAR-α* (наприклад, фібрати), що можуть сприяти поліпшенню ліпідного обміну і функції мітохондрій; 3) альфа-ліпоєвої кислоти, що має потужні антиоксидантні властивості і підтримує мітохондріальний метаболізм; 4) резвератролу та куркуміну, які мають здатність покращувати функцію мітохондрій і знижувати оксидативний стрес. Покращення мітохондріальної функції та зменшення оксидативного стресу можуть мати не лише лікувальний ефект щодо ЦД 2, але й значно знизити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень та інших супутніх патологій.

Розуміння цих механізмів дозволяє обґрунтувати вплив дієтичних патернів, нутрицевтиків та сучасних інкретиноміметиків на контроль метаболічного профілю хворих.

Дієтотерапія як біохімічно обґрунтований компонент менеджменту ЦД 2

Дієтотерапія є фундаментальним елементом комплексного лікування ЦД 2, оскільки безпосередньо впливає на біохімічні процеси глікемічного контролю, ліпідного обміну та енергетичного балансу. Використання продуктів із низьким глікемічним індексом зменшує постпрандіальну гіперглікемію та знижує навантаження на β -клітини підшлункової залози. Контроль енергетичної цінності раціону та збалансований розподіл макронутрієнтів сприяють зменшенню інсулінорезистентності та корекції маси тіла.

Серед різних дієтичних стратегій особливу увагу привертає кетогенна дієта (*Ketogenic Diet*), яка характеризується різким обмеженням вуглеводів, високим вмістом жирів і помірним споживанням білка. Такий харчовий режим індукує стан кетозу, при якому печінка синтезує кетонові тіла (β -гідроксибутират, ацетоацетат), що стають альтернативним джерелом енергії. Біохімічно кетонові тіла знижують секрецію інсуліну, активують окислення жирних кислот і можуть впливати на сигнальні шляхи, пов'язані з апетитом та енергетичним гомеостазом.

Водночас довготривале застосування кетогенної дієти асоціюється з ризиком гіпоглікемії, електролітних порушень, змін ліпідного профілю та дефіциту мікронутрієнтів, що потребує ретельного лабораторного моніторингу та медичного нагляду [5, 8]. Альтернативні дієтичні підходи, зокрема середземноморська дієта та раціони з низьким глікемічним індексом, мають більш сприятливий профіль безпеки при тривалому застосуванні, хоча їхній короткостроковий ефект щодо зниження маси тіла може бути менш вираженим.

Нутрицевтики у менеджменті ЦД 2: біохімічні аспекти

Нутрицевтики (*Nutraceuticals*) та дієтичні добавки є біологічно активними сполуками природного походження, які здатні модулювати метаболічні

процеси та впливати на патогенетичні механізми ЦД 2. Вони включають омега-3 поліненасичені жирні кислоти (*EPA – Eicosapentaenoic Acid, DHA – Docosahexaenoic Acid*), поліфеноли, альфа-ліпоєву кислоту, мінерали, вітаміни та пробіотики.

Омега-3 жирні кислоти знижують рівень тригліцеридів, активують рецептори *PPAR γ* (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma*) та пригнічують сигнальні шляхи *NF- κ B*, що призводить до зменшення запалення та покращення інсулінчутливості. Поліфеноли, зокрема ресвератрол і куркумін, активують *AMPK*, зменшують оксидативний стрес та покращують метаболізм глюкози і ліпідів. Альфа-ліпоєва кислота діє як потужний антиоксидант, покращує функцію *GLUT4* та підвищує чутливість тканин до інсуліну [7,1].

Незважаючи на перспективність застосування нутрицевтиків при ЦД 2, їх ефективність залежить від дози, тривалості застосування та індивідуальних особливостей пацієнта, що підкреслює необхідність персоналізованого підходу та подальших клінічних досліджень [3, 6, 7].

Інкретиноміметики та Tirzepatide у біохімічному контексті

Інкретиноміметики є класом препаратів, що імітують дію гормонів шлунково-кишкового тракту — глюкагоноподібного пептиду-1 (*GLP-1, Glucagon-Like Peptide-1*) та глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (*GIP, Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide*). Вони стимулюють глюкозозалежну секрецію інсуліну, пригнічують секрецію глюкагону, уповільнюють спорожнення шлунка та зменшують апетит.

Tirzepatide є першим двоагоністом рецепторів *GIP* і *GLP-1*, що забезпечує синергічний вплив на інкретинові сигнальні шляхи. За результатами досліджень серії *SURPASS* препарат продемонстрував значне зниження рівня глікозильованого гемоглобіну (*HbA1c*) та маси тіла порівняно з іншими агоністами *GLP-1* та інсуліном. Біохімічні ефекти *Tirzepatide* включають покращення функції β -клітин, зменшення гепатичної продукції глюкози, зниження запалення та покращення ліпідного профілю [4].

Разом із тим застосування *Tirzepatide* обмежується фармакоекономічними чинниками, необхідністю тривалого лікування та можливими гастроінтестинальними побічними ефектами, що потребує індивідуалізованого підбору терапії.

Можливе поєднання всіх розглянутих стратегій менеджменту ЦД 2, а саме поєднання медикаментозного лікування цукрознижувальними препаратами разом з дієтотерапією, нутрицевтиками та препаратами ряду *GIP* і *GLP-1* агоністів, що може потенційно покращити контроль глікемії, знизити потребу у високих дозах цукрознижувального препарату та зменшити ризики побічних

SEZIONE 20.

SCIENZE MEDICHE E SANITÀ PUBBLICA

ефектів. З іншого боку, нутрицевтики, що знижують запалення та покращують чутливість до інсуліну (омега-3, поліфеноли, пробіотики), можуть підсилювати терапевтичний ефект, створюючи синергію на рівні біохімічних шляхів. Ключовим є індивідуальний підхід, необхідний ретельний моніторинг метаболічних параметрів, оцінка ефективності та безпеки, а також корекція доз і дієтичних стратегій відповідно до клінічного стану пацієнта.

Висновки.

1. ЦД 2 є мультисистемним метаболічним захворюванням, патогенез якого включає інсулінорезистентність, β -клітинну дисфункцію, хронічне запалення, мітохондріальну недостатність та порушення міжорганної сигналізації.

2. Мітохондріальна дисфункція є важливим патогенетичним фактором у розвитку ЦД 2 та його ускладнень, зокрема серцево-судинних і метаболічних розладів. Порушення окислення жирних кислот та глюкози, збільшення оксидативного стресу і накопичення токсичних метаболітів (діацилгліцерол, цераміди) сприяють розвитку інсулінорезистентності і β -клітинної дисфункції. Лікувальні стратегії, спрямовані на поліпшення мітохондріальної функції, можуть стати ефективними підходами в комплексному лікуванні ЦД 2.

3. Інтегративний підхід, що поєднує фармакотерапію, персоналізовану дієтотерапію та нутрицевтичну підтримку, є патогенетично обґрунтованим і перспективним напрямом менеджменту ЦД 2.

4. Кетогенна дієта може забезпечувати швидке покращення глікемічного контролю та зниження маси тіла, однак потребує ретельного відбору пацієнтів і медичного нагляду.

5. Нутрицевтики з доведеною біохімічною дією (омега-3, поліфеноли, берберин, пробіотики, магній) можуть потенціювати ефекти стандартної терапії за умови індивідуалізованого підходу.

6. *Tirzepatide* як двомішеневий агоніст *GIP/GLP-1* рецепторів демонструє високий терапевтичний потенціал щодо контролю глікемії, маси тіла та кардіометаболічних ризиків, проте його застосування має враховувати фармакоекономічні обмеження.

7. Подальші дослідження мають бути спрямовані на вивчення довгострокової безпеки комбінованих стратегій та визначення оптимальних алгоритмів персоналізованого лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

- [1] Ashwlayan, V. (2018). *Nutraceuticals in the management of diabetes mellitus*. Pharmacy & Pharmacology International Journal, 6, Article 00166. <https://doi.org/10.15406/ppij.2018.06.00166>

- [2] Bilan, O. A., & Novykova, L. H. (2025). Suchasnyi pidkhid do terapii iz zastosuvanniam tirzepatydu (Mounjaro) ta rol diietychnykh dobavok pryrodnoho pokhodzhennia dlia korektsii yoho pobichnoi dii. In *Suchasni dosiahnennia farmatsevychnoi nauky v stvorenni ta standartyzatsii likarskykh zasobiv i diietychnykh dobavok, shcho mistiat komponenty pryrodnoho pokhodzhennia: Proceedings of the VII International Scientific and Practical Internet Conference* (pp. 65–67). National University of Pharmacy. <https://emed.library.gov.ua/wp-content/uploads/tainacan-items/438/164035/Suchasni-dosiahnennia-farmatsevychnoi-nauky-v-stvorenni-ta-standartyzatsii-likarskykh-zasobiv-i-diietychnykh-dobavok-shcho-mistiat-komponenty-pryrodnoho-pokhodzhennia.pdf>
- [3] Derosa, G., Limas, C. P., Macías, P. C., Estrella, A., & Maffioli, P. (2014). Dietary and nutraceutical approach to type 2 diabetes. *Archives of Medical Science*, *10*(2), 336–344. <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.42587>
- [4] Haider, F., Imam, S. M., Tulp, O. L., & Rizvi, S. A. A. (2024). *A brief review of incretin mimetics intended for the management of diabetes and associated comorbidities*. Preprints. <https://doi.org/10.20944/preprints202405.1369.v1>
- [5] Iahisham-Ul-Haq, Saleem, K., Iftikhar, H., & Abdi, G. (2025). Nutritional ketosis as therapeutic regimen for metabolic disorders: Perspectives and challenges. *Journal of Agriculture and Food Research*, *21*, 101981. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2025.101981>
- [6] Islam, M. S., Moly, M. A., Azad, M. A. S., Islam, M. A., Alam, S., & Hossain, I. (2023). Role of different nutraceuticals in the management of type 2 diabetes mellitus (T2DM): A literature review. *Nutrafoods*, 493–504. <https://doi.org/10.17470/NF-023-0058>
- [7] Palotta Minari, T., Tácito, L., Yugar, L., Ferreira-Melo, S., Manzano, C., Pires, A., Moreno, H., Vilela Martin, J., Cosenso-Martin, L., & Yugar-Toledo, J. (2023). Nutritional strategies for the management of type 2 diabetes mellitus: A narrative review. *Nutrients*, *15*, 5096. <https://doi.org/10.3390/nu15245096>
- [8] Pirola, L., Górecka, K., Leandro, C., & Balcerczyk, A. (2024). Nutritional studies evaluating ketogenic diets as a treatment for obesity and obesity-associated morbidities: Underlying mechanisms and potential for clinical implementation. *Endocrines*, *5*(4), 585–599. <https://doi.org/10.3390/endocrines5040042>

