

Стан мелатонінутворювальної функції епіфіза в людей похилого віку з порушеннями вуглеводного обміну

О.В. Коркушко,
В.Б. Шатило,
І.А. Антонюк-Щеглова*,
О.В. Бондаренко,
В.О. Іщук

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»,
м. Київ, 04114, Україна

Резюме. Для визначення стану мелатонінутворювальної функції епіфіза (МФЕ), а також можливих зв'язків між дефіцитом ендogenous мелатоніну і метаболічними порушеннями обстежено 62 хворих похилого віку, із них 40 пацієнтів із метаболічним синдромом (МС) і 22 хворих з МС та цукровим діабетом 2 типу (ЦД-2), а також 40 практично здорових людей похилого віку, які склали контрольну групу. Досліджено МФЕ (за нічною екскрецією основного метаболіту мелатоніну 6-гідроксимелатонінсульфату (6-ГМС), показники вуглеводного та ліпідного обміну. У хворих похилого віку з МС знайдено вірогідно вищі рівні глюкози та інсуліну плазми як натще, так і при проведенні орального глюкозотолерантного тесту. У них збільшувалася частота інсулінорезистентності порівняно з практично здоровими людьми похилого віку, а вікове зниження нічної екскреції 6-ГМС було істотнішим. Вказані зміни були найбільшими в літніх хворих із МС і ЦД-2. Аналіз показників у двох групах пацієнтів зі збереженою і зниженою МФЕ свідчить, що дефіцит секреції мелатоніну призводить до значніших метаболічних порушень: у пацієнтів із недостатньою функцією епіфіза частіше спостерігалось порушення толерантності до глюкози порівняно з пацієнтами зі збереженою МФЕ (відповідно у 70% і 39%). Відновлення глікемії до початкового рівня у хворих зі збереженою МФЕ відбувалось раніше, у середньому через 150 хв, тоді як у пацієнтів зі зниженою МФЕ – через 180-210 хв глюкозотолерантного тесту. У цих хворих достовірно вищі рівні тригліцеридів у крові та показники середньонічного систолічного артеріального тиску і середнього артеріального тиску. У результаті проведеного дослідження вперше встановлено, що функціональна недостатність епіфіза є важливою ланкою в патогенезі метаболічних порушень у людей похилого віку. Люди похилого віку з МС зі зниженою функцією епіфіза мають гірші показники ліпідного і вуглеводного обміну.

Ключові слова: метаболічний синдром, цукровий діабет 2 типу, епіфіз, мелатонін, літній вік.

Метаболічний синдром (МС) є комплексною патологією, складові якої – вісцеральне ожиріння, дисліпідемія, порушення толерантності до глюко-

зи або цукровий діабет (ЦД) та артеріальна гіпертензія [1], значно частіше виявляються у людей похилого віку. У популяції старше 60 років частка осіб із МС становить 42-45%. [2]. Цьому сприяють зумовлені старінням зміни нейроендокринної регуляції, вуглеводного та ліпідного обміну.

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна

Наявність дисметаболічних факторів багатократно підвищує загальний ризик розвитку атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу церебральних та периферичних артерій, гіпертонічної хвороби, ЦД-2, а за наявності цих захворювань зумовлює несприятливий їх перебіг (інфаркт міокарда, інсульт, раптову смерть тощо) [3, 4]. Тому виявлення та корекція метаболічних порушень має важливе клінічне значення.

Ключова роль у формуванні МС належить інсулінорезистентності (ІР), яка є одним із патогенетичних механізмів розвитку порушення толерантності до вуглеводів, дисліпідемії (гіпертригліцеридемії, зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і зростання вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), дисфункції ендотелію, внутрішньосудинного запалення, гіперкоагуляції, підвищення симпатичної активності та інших порушень [5, 6]. Збільшення маси тіла та обводу талії з віком (абдомінальний тип ожиріння) супроводжується розвитком резистентності периферичних тканин до інсуліну. При старінні також зменшується чутливість бета-клітин острівцевого апарату підшлункової залози до глюкози [7].

Важлива роль у розвитку інсулінорезистентності та порушеної толерантності до глюкози належить змінам механізмів нейрогуморальної регуляції, зокрема, підвищеній секреції контринсулярних гормонів, гормонів жирової тканини, зниженню активності статевих залоз [8-10]. Однією з центральних нейроендокринних залоз, які здійснюють модулюючий вплив на функціональний стан більшості гормональних систем, є епіфіз.

У дослідженнях останніх років дедалі більше обговорюються питання щодо участі гормону епіфізу мелатоніну в розвитку метаболічних порушень. Так, після видалення епіфіза у щурів у крові підвищувалась концентрація глюкози та інсуліну, знижувалась чутливість тканин до інсуліну [11]. Водночас введення мелатоніну призводило до зменшення глікемії і нормалізації толерантності до глюкози [12-14]. За даними А. Conti та G.J.M. Maestroni, в епіфізектомованих мишей розвивався автоімунний діабет, тоді як мелатонін мав захисну дію [13]. Роль мелатоніну в регуляції продукції інсуліну пов'язують із наявністю специфічних МТ-1 рецепторів на бета-клітинах під-

шлункової залози [15]. Взаємодіючи з цими рецепторами, мелатонін модулює секрецію інсуліну.

Разом із тим доведено роль мелатоніну в регуляції ліпідного обміну. У тварин із видаленим епіфізом зростала концентрація загального холестерину (ЗХС) та ХС ЛПНЩ у крові. Такі ж зміни відбувались, якщо тварини протягом тривалого часу перебували в умовах цілодобового освітлення (пригнічення утворення мелатоніну) [16]. За умов постійного освітлення в піддослідних тварин формувалися, а з часом посилювалися ознаки атерогенної дисліпідемії – підвищувалась концентрація ЗХС у крові, зокрема ХС ЛПНЩ, на тлі одночасного зменшення ХС ЛПВЩ, що призводило до суттєвого зростання індексу атерогенності. Водночас прогресивно зростає концентрація циркулюючого

Функціональна недостатність епіфіза є важливою ланкою в патогенезі метаболічних порушень у людей похилого віку

у крові лізофосфатидилхоліну, який, зв'язуючись з окисленими формами ЛПНЩ, зумовлює порушення ендотеліозалежної дилатації артерій і посилює індукцію адгезивних молекул, що належать до

супергенного сімейства імуноглобулінів. Таким чином провокуються процеси, які лежать в основі пошкодження судин при атеросклерозі [17]. Застосування мелатоніну запобігало підвищенню рівня атерогенних ліпідів та утворенню атеросклеротичних бляшок у стінці артерій [18].

Не викликає сумнівів також участь епіфіза в регуляції артеріального тиску. Так, дані експериментальних досліджень свідчать, що у тварин із видаленим епіфізом або у тварин, котрі перебували в умовах постійного освітлення, порушувалось утворення мелатоніну і розвивалася артеріальна гіпертензія (АГ) [19]. Введення мелатоніну епіфізектомованим тваринам призводило до нормалізації АТ.

Таким чином, в експериментах на тваринах встановлено, що відсутність або недостатність секреції мелатоніну епіфізом може бути передумовою розвитку інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, порушення толерантності до глюкози, дисліпідемії, АГ, тобто станів, які є головними компонентами МС. Проте у клінічних дослідженнях ця проблема у віковому аспекті ще не досліджувалась. Тому метою нашої роботи було вивчення стану мелатонінутворювальної функції епіфіза у хворих похилого віку з МС і ЦД-2, а також можливих взємозв'язків між дефіцитом ендогенного мелатоніну і метаболічними порушеннями в людей похилого віку.

Матеріали і методи

Обстежено 62 хворих похилого віку (середній вік $67,2 \pm 0,9$ років), з них 40 пацієнтів із МС без ЦД та 22 хворих з МС та ЦД-2. Також обстежено 40 практично здорових людей похилого віку (60 років і старше), які склали контрольну групу. При відборі здорових людей за допомогою клінічних та інструментальних методів виключалася патологія серцево-судинної, дихальної, ендокринної та інших систем організму. За критеріями ДУ «Інститут геронтології НАМН України» вони відповідали групі осіб із фізіологічним старінням. Свою добровільну згоду на участь у дослідженні пацієнт підтверджував підписом у формі інформованої згоди, яка була розглянута і ухвалена на засіданні комітету з медичної етики інституту.

Метаболічний синдром діагностували при виявленні трьох або більше критеріїв, рекомендованих АТР ІІІ (2001): 1) обвід талії в чоловіків >102 см і в жінок >88 см; 2) рівень тригліцеридів (ТГ) $>1,7$ ммоль/л; 3) рівень ХС ЛПВЩ у чоловіків $<1,03$ ммоль/л, у жінок $<1,29$ ммоль/л; 4) артеріальний тиск (АТ) $>130/85$ мм рт. ст. і 5) рівень глюкози у плазмі натще $>6,1$ ммоль/л [1]. Діагностичними критеріями ЦД-2 були: рівень глюкози натще ≥ 7 ммоль/л і рівень глюкози у плазмі через 2 години стандартного перорального глюкозотолерантного тесту (ОГТТ) $>11,1$ ммоль/л. Серед хворих із МС і ЦД-2 у 9 пацієнтів ЦД був діагностований вперше, а у 13 – тривалість ЦД-2 становила не більше 3 років. Ці пацієнти дотримувались відповідної дієти, приймали невеликі дози метформіну (500 мг двічі на добу).

Для дослідження вуглеводного обміну всім пацієнтам визначали рівень глюкози та інсуліну у плазмі крові натще і при проведенні стандартного ОГТТ. Концентрацію глюкози визначали глюкозооксидазним методом [20], рівень інсуліну – імуоферментним методом із використанням наборів «Insulin ELISA» фірми «DRG» (Німеччина) і аналізатора «Multiscan EX» («Labsystems», Фінляндія). Концентрація інсуліну у плазмі натще більше 12,5 мкМО/мл і через 2 години після навантаження глюкозою – більше 28,5 мкМО/мл свідчила про наявність гіперінсулінемії [21].

Відповідно до рекомендацій ВООЗ (1999), толерантність до глюкози вважали нормальною, якщо рівень глюкози у плазмі венозної крові натще був менше 6,1 ммоль/л, а через 2 год стандартного ОГТТ – менше 7,8 ммоль/л. Якщо рівень глюкози через 2 год ОГТТ перебував у

межах від 7,8 до 11,1 ммоль/л, цей стан класифікували як порушення толерантності до глюкози (ПТГ).

Для визначення інсулінорезистентності використовували індекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance), який вираховували за формулою:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{глюкоза плазми, ммоль/л} \times \text{інсулін плазми, мкМО/мл}}{22,5}$$

ІР констатували при значеннях індексу HOMA $>2,77$.

У якості критерію сумарної відповіді на стандартний ОГТТ розраховували показники площі під кривою глюкози та площі під інсуліновою кривою. Розрахунок інтегральних показників проводили за формулою Н. Seltzer та співавт. [22]:

$$\text{ППКГ} = 1/2(I_0 - I_{60}) \cdot 60 + I_{60} \cdot 60 + 1/2(I_{60} - I_{120}) \cdot 60 + I_{120} \cdot 60,$$

де ППКГ – площа під кривою глюкози, I_0 – рівень глюкози натще, I_{60} , I_{120} – рівні глюкози на 60-й та 120-й хвилині ОГТТ;

$$\text{ППКІ} = 1/2(I_0 - I_{60}) \cdot 60 + I_{60} \cdot 60 + 1/2(I_{60} - I_{120}) \cdot 60 + I_{120} \cdot 60,$$

де ППКІ – площа під кривою інсуліну, I_0 – рівень інсуліну натще, I_{60} , I_{120} – рівні інсуліну на 60-й та 120-й хвилині ОГТТ.

Визначення функціональної активності бета-клітин підшлункової залози (ФАБ) проводили за формулою, запропонованою D.M. Matthews і співавт. [23]:

$$\text{ФАБ} = \frac{20 \times \text{інсулін плазми, мкМО/мл}}{\text{глюкоза натще, ммоль/л} - 3,5}$$

Для оцінки стану ліпідного обміну рівні ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), ТГ у сироватці крові визначали за стандартними біохімічними методиками [24].

Для оцінки стану мелатонінотворювальної функції епіфіза (МФЕ) визначали нічну екскрецію основного метаболіту мелатоніну 6-гідрокси-мелатонінсульфату (6-ГМС). Сечу збирали відповідно до загальноприйнятого протоколу з 22 год вечора до 7 год ранку. Концентрацію 6-ГМС у сечі визначали за допомогою аналізатора «Multiscan EX» («Labsystems», Фінляндія) з використанням стандартних імуоферментних наборів виробництва компанії «ABL-Humburg GmbH» (Німеччина). Обчислювали нічну екскрецію 6-ГМС (в мкг). Екскреція 6-ГМС менше 9 мкг у літніх людей свідчила про знижену, а вище 9 мкг – про відносно збережену МФЕ [25].

АТ вимірювали з використанням системи добового моніторування АТ АВРМ-04 («Meditech», Угорщина).

При аналізі даних добового моніторування АТ (ДМАТ) оцінювали середні значення АТ, добовий профіль АТ, варіабельність АТ. Вираховували середній систолічний та діастолічний АТ (САТ і ДАТ відповідно) за добу, а також середній САТ та ДАТ окремо за денний та нічний періоди. Інтерпретацію даних проводили згідно з нормативними величинами, прийнятими для 24-годинного моніторування АТ [26].

При попередній обробці даних виявлено нормальний розподіл даних, що дозволило використовувати параметричні методи статистичного аналізу. Обчислювали середні арифметичні і похибки середнього. Статистична значимість результатів оцінювалась за критерієм Крамера-Велча.

Таблиця 1. Концентрація глюкози та інсуліну у плазмі натще і при проведенні стандартного ОГТТ у людей похилого віку (М ± m)

Показники		Здорові люди похилого віку (n=40)	Літні хворі з МС без ЦД-2 (n=40)	Літні хворі на МС та ЦД-2 (n=22)
Натще	Глюкоза, ммоль/л	5,69±0,12	6,47±0,13**	7,99±0,36***
	Інсулін, мкМО/мл	5,99±0,55	9,17±0,84*	13,15±2,27*
30хв ОГТТ	Глюкоза, ммоль/л	8,07±0,3	9,67±0,31**	12,16±0,48***
	Інсулін, мкМО/мл	23,89±5,65	32,25±7,79	37,01±6,8
60хв ОГТТ	Глюкоза, ммоль/л	8,39±0,32	10,69±0,37**	14,79±0,56***
	Інсулін, мкМО/мл	26,43±3,98	47,06±6,52*	42,93±5,51*
120 хв ОГТТ	Глюкоза, ммоль/л	6,63±0,24	7,71±0,28*	12,61±0,65***
	Інсулін, мкМО/мл	22,46±3,38	35,67±5,11*	48,41±7,01*

Примітки: в таблицях 1-3 * - різниця порівняно зі здоровими людьми похилого віку вірогідна (* - P<0,05, ** - P<0,001). # - різниця порівняно з літніми хворими з МС без ЦД-2 вірогідна (# - P<0,05, ## - P<0,001).

Таблиця 2. Показники вуглеводного обміну в обстежених літніх людей (М±m)

Показники	Здорові люди похилого віку (n=40)	Літні хворі з МС без ЦД-2 (n=40)	Літні хворі на МС та ЦД-2 (n=22)
ППКГ, ммоль/л/хв	738±51	888±26*	1 273±81**
ППКІ, мкМО/мл /хв	3 085±744	3 409±458	4 529±662
Індекс ФАБ:			
натще	54,04±4,82	65,17±5,8*	65,42±13,39
60 хв ОГТТ	129,11±25,56*	140,91±19,93*	77,92±10,62**

Примітка: + - різниця зі станом натще вірогідна (P<0,05).

Результати та їх обговорення

В обстежених із МС без ЦД-2 частіше (42,8%) спостерігали чотири із п'яти критеріїв МС. У хворих на ЦД-2 також часто (30%) виявляли чотири критерії, проте частіше (у 40% обстежених) були наявні всі 5 критеріїв МС. Вони зустрічались з такою частотою (у порядку спадання): 1) зростання АТ >130/>85 мм рт. ст. – у 90% обстежених; 2) обвід талії у чоловіків >102 см і у жінок >88 см – у 87%; 3) рівень ТГ >1,7 ммоль/л – у 78%; 4) рівень глюкози у плазмі натще >6,1 ммоль/л – у 78%; 5) рівень ХС ЛПВЩ у чоловіків <1,03 ммоль/л і у жінок <1,29 ммоль/л – у 50%.

Хворі похилого віку з МС без ЦД-2 порівняно з групою здорових людей відповідного віку мали вірогідно вищі рівні глюкози та інсуліну у плазмі як натще, так і при проведенні ОГТТ (табл.1). У хворих на ЦД-2 концентрація глюкози й інсуліну була ще вищою, ніж у групі осіб з МС без ЦД. У хворих на ЦД-2 спостерігалася гіперінсулінемія як натще (>12,5 мкМО/мл), так і при навантаженні глюкозою (>28,5 мкМО/мл). У хворих похилого віку з МС без ЦД-2 рівень інсуліну натще був

вірогідно вищим, ніж у здорових осіб похилого віку, проте він не досягав критерію гіперінсулінемії (12,5 мкМО/мл). Але за умов навантаження глюкозою рівень інсуліну у плазмі свідчив про стан гіперінсулінемії (>28,5 мкМО/мл).

У людей похилого віку з МС та ЦД-2 порівняно з хворими з МС без ЦД і особливо зі здоровими мало місце зростання ППКГ (табл.2). У пацієнтів похилого віку з МС (без ЦД та з ЦД) був вищим інтегральний показник активації бета-клітин острівців підшлункової залози, а саме, площа під кривими концентрації інсуліну. Тобто динаміка змін концентрації інсуліну при ОГТТ ще не дозволяє діагностувати функціональну недостатність бета-клітин підшлункової залози у хворих із ЦД-2, але свідчить про інсулінорезистентність у цих пацієнтів.

Для пошуку раннього маркера дисфункції бета-клітин проводили визначення індексу ФАБ натще і при ОГТТ. В обох групах обстежених із МС (без ЦД та з ЦД) спостерігалось зростання індексу ФАБ натщесерце, що свідчило на користь їхнього напруженого функціонування. Проте на висо-

ті глікемії при проведенні ОГТТ (тобто на 60 хв) не виявлено зростання ФАБ у хворих на МС та ЦД-2, що є проявом зниження їх функціональних можливостей (табл. 2). Таким чином, визначення індексу ФАБ натще і впродовж ОГТТ може слугувати раннім маркером дисфункції бета-клітин підшлункової залози.

Аналіз отриманих даних засвідчив, що частота виявлення ІР і порушеної толерантності до глюкози зростала в обох групах людей похилого віку з МС порівняно з практично здоровими людьми відповідного віку. Зокрема, у здорових літніх осіб частота ІР становила 15,7%, а порушеної толерантності до глюкози – 24,4%. У групі хворих похилого віку з МС без ЦД-2 частота ІР становила 40%, а порушеної толерантності до глюкози – 56,5%. Серед хворих із МС та ЦД-2 ІР спостерігалася в 70% обстежених.

Відомо, що ІР і гіперінсулінемія є одною з причин порушень ліпідного обміну. Саме гіперінсулінемія сприяє посиленню ліполізу в жирових депо та підвищенню концентрації вільних жирних кислот у крові, зниженню активності ліпопротеїнази. У результаті посилюється синтез ТГ у печінці, підвищується вміст ЛПДНЩ у крові [27].

Дисліпідемія при МС є чинником підвищеного ризику розвитку атеросклерозу, і вона характеризується кількісними та якісними змінами ліпідного спектра крові [28]. Найхарактернішими з них є підвищення рівня ТГ та зниження рівня ХС ЛПВЩ.

Наші дослідження показали, що в обох групах хворих похилого віку з МС (без ЦД та з ЦД-2) порівняно з практично здоровими людьми похилого віку вірогідно зростали рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ, а також знижувався рівень ХС ЛПВЩ (див. табл.3).

Залежність: усі 5 критеріїв метаболічного синдрому визначено в 6,6% обстежених зі збереженою мелатонінутворювальною функцією епіфіза, а в підгрупі зі зниженою функцією – у 37% пацієнтів

Відомо, що МФЕ з віком знижується [29, 30]. У нашому попередньому дослідженні у здорових людей похилого віку нічна екскреція 6-ГМС виявилась утричі нижчою, ніж у молодих [31]. Ми виявили, що у хворих із МС вікове зниження нічної екскреції 6-ГМС посилюється, причому ці зміни були найістотнішими в літніх хворих з МС та ЦД-2 (рис.1).

70% хворих похилого віку з МС без ЦД мали дуже низькі рівні нічної екскреції 6-ГМС, які в середньому становили $5,52 \pm 0,37$ мкг. У інших 30% обстежених рівень 6-ГМС становив $16,7 \pm 0,21$ мкг,

тобто функція епіфіза в них була збереженою. При поєднанні МС та ЦД-2 частка хворих зі зниженою МФЕ становить 77%.

Цікавою видається також залежність кількості діагностичних критеріїв МС у літніх хворих від стану МФЕ: зі зниженням

рівня екскреції 6-ГМС збільшувалась кількість критеріїв МС. Так, лише у 6,6% обстежених зі збереженою МФЕ були визначені 5 критеріїв МС, тоді як у підгрупі хворих зі зниженою МФЕ – у 37% ($P < 0,05$).

Порівняння підгруп хворих із МС зі зниженою і збереженою МФЕ засвідчило, що дефіцит мелатоніну призводить до більш значних метаболічних порушень. Зокрема, у 70% пацієнтів зі зниженою МФЕ виявлено порушення толерантності до вуглеводів, тобто майже вдвічі більше, ніж у хворих зі збереженою МФЕ (39%) ($P < 0,05$). Рівень глюкози у плазмі натще і при проведенні ОГТТ у хворих зі збереженою функцією епіфіза нижчий, ніж у пацієнтів зі зниженою МФЕ (рис. 2): через 2 год після ОГТТ рівень глікемії становив відповідно $7,6 \pm 0,5$ ммоль/л та $9,6 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,05$). Вказані відмінності пояснюють більш високі значення інтегрального показника глікемії – площі під кривою концентрації глюкози (ППКГ) – у людей зі зниженою МФЕ порівняно з пацієнтами, у яких функція епіфіза збережена (відповідно 1042 ± 60 та 897 ± 43 ммоль/л/хв, $p < 0,05$).

Крім того, відновлення рівня інсуліну у плазмі теж залежало від стану МФЕ. В обстежених зі зниженою екскрецією 6-ГМС воно відбувалось повільніше. Навіть через 2 год ОГТТ у цих хворих мала місце гіперінсулі-

Таблиця 3. Показники ліпідного спектра сироватки крові в обстежених літніх людей ($M \pm m$)

Показники	Здорові люди похилого віку (n=40)	Літні хворі з МС без ЦД-2 (n=40)	Літні хворі на МС та ЦД-2 (n=22)
Загальний ХС, ммоль/л	$5,42 \pm 0,16$	$6,22 \pm 0,18^*$	$5,91 \pm 0,3$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$3,5 \pm 0,15$	$3,88 \pm 0,16^*$	$3,53 \pm 0,24$
ТГ, ммоль/л	$1,21 \pm 0,08$	$2,63 \pm 0,4^*$	$2,6 \pm 0,39^*$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,4 \pm 0,03$	$1,27 \pm 0,03^*$	$1,18 \pm 0,05^*$

немія (більше 28,5 ммоль/л), яка поряд із гіперглікемією свідчила про наявність інсулінорезистентності. Інтегральний показник реакції бета-клітин на прийом глюкози – площа під кривою концентрації інсуліну – була майже удвічі більша в осіб зі зниженою МФЕ (4149±527 та 2685±420 мкОД/мл /хв, $p<0.05$).

Відновлення глікемії до початкового рівня у хворих зі збереженою МФЕ відбувалося раніше (у середньому через 150 хв), ніж у пацієнтів зі зниженою МФЕ (через 180-210 хв) (табл. 4).

У хворих з МС зі зниженою МФЕ рівні ТГ у крові були вірогідно вищими в порівнянні з пацієнтами, в яких функція епіфіза не була порушеною (2,37±0,16 і 1,91±0,14 ммоль/л відповідно).

У результаті добового моніторування АТ у хворих зі МС зі зниженою МФЕ було виявлено зростання середньонічного САТ та середнього АТ (табл. 5), а також індексу часу САТ, який відображає відсоток вимірів САТ, що перевищують нормальні значення. Зокрема, середньонічний індекс часу САТ зростає на 23% ($P<0,05$), спостерігається також тенденція до підвищення рівня середньодобового індексу часу САТ (на 14,1%) у порівнянні з хворими з відносно збереженою МФЕ.

Відомо, що у хворих із МС зростає ризик розвитку ішемічної хвороби серця, оскільки у них наявні такі фактори ризику, як АГ, гіперхолестеринемія, гіперінсулінемія та гіперглікемія. З іншого боку, видалення епіфіза в експериментальних тварин спричиняє розвиток гіперхолестеринемії, зростання концентрації глюкози і

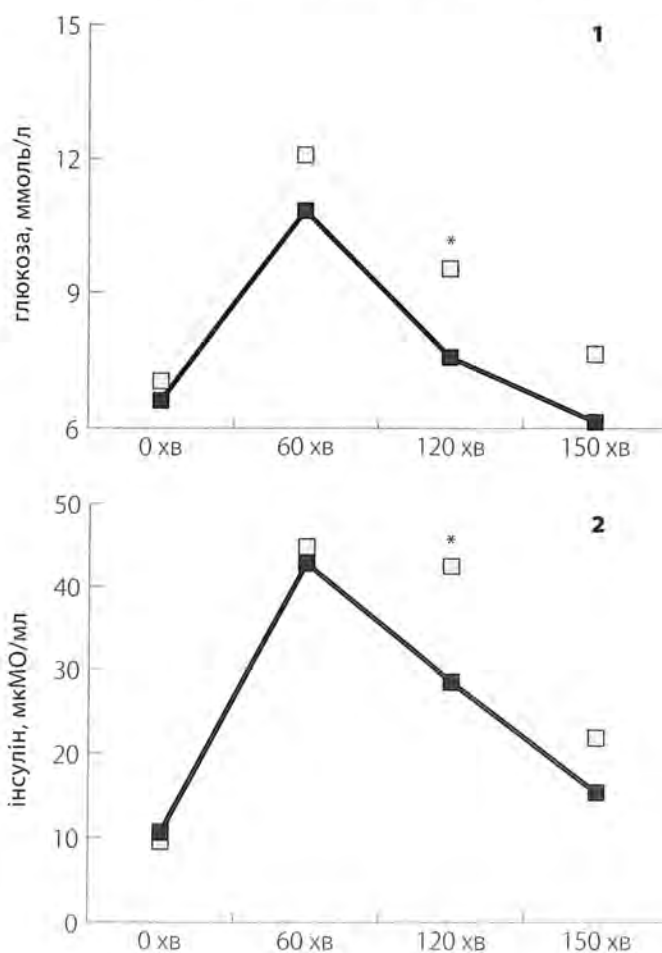
Таблиця 4. Частка хворих (%), у яких спостерігалось відновлення глікемії до початкового рівня при проведенні ОГТТ

Час відновлення початкового рівня глікемії	Підгрупа зі зниженою МФЕ (n=33)	Підгрупа зі збереженою МФЕ (n=15)
120 хв	17,4	38,5
150 хв	34,8	38,5
180 хв	30,4	23
210 хв	17,4	–

порушення толерантності до вуглеводів, підвищення АТ [11, 13, 19].

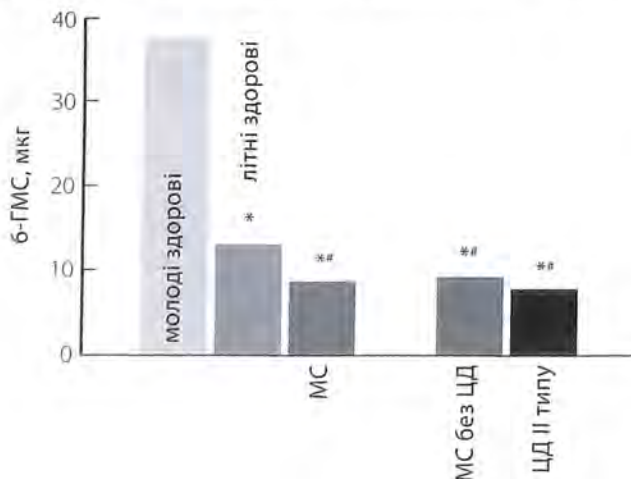
За даними І.А. Виноградової [32], у щурів за умов перебування при постійному освітленні, яке призводить до дефіциту ендogenous мелатоніну, спостерігалось підвищення рівнів ЗХС, ТГ та ХС

Рисунок 2. Концентрація глюкози (1) та інсуліну (2) у плазмі крові хворих із МС зі збереженою (суцільна лінія) і послабленою МФЕ (пунктирна лінія) при проведенні ОГТТ



Примітка: * – $P<0,05$ порівняно з групою хворих зі збереженою МФЕ.

Рисунок 1. Нічна екскреція 6-ГМС у групах обстежених



Примітки: * – $P<0,05$ порівняно з молодими здоровими людьми (20-39 років);

– $P<0,05$ порівняно зі здоровими літніми людьми.

Таблиця 5. Нічна екскреція 6-ГМС та показники ДМАТ у хворих літнього віку з МС залежно від стану МФЕ ($M \pm m$)

Показники	Хворі зі збереженою МФЕ (n=12)	Хворі зі зниженою МФЕ (n=28)
Нічна екскреція 6-ГМС, мкг	16,7±0,21	5,52±0,37***
Середньодобовий		
САТ, мм рт. ст.	137,7±2,2	142,2±1,4
ДАТ, мм рт. ст.	76,5±1,5	77,7±0,9
середній АТ, мм рт. ст.	96,8±1,6	99,1±1,0
Середньоденний		
САТ, мм рт. ст.	142,1±2,0	144,8±1,5
ДАТ, мм рт. ст.	80,4±1,6	80,6±1,0
середній АТ, мм рт. ст.	100,8±1,5	102,0±1,0
Середньонічний		
САТ, мм рт. ст.	128,9±3,1	136,9±1,6*
ДАТ, мм рт. ст.	69,5±1,7	71,8±0,9
середній АТ, мм рт. ст.	89,1±1,6	93,5±1,0*
Індекс часу САТ, %		
за добу	56,5±4,4	65,8±2,8
вдень	53,5±4,2	57,2±3,4
вночі	62,5±5,8	81,4±3,0*
Індекс часу ДАТ, %		
за добу	21,8±3,9	20,9±2,3
вдень	21,5±3,8	20,8±2,5
вночі	22,1±4,9	21,2±2,6

Примітка: * - різниця між групами вірогідна (* - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$).

ЛПНЩ, розвивалась гіперглікемія та глюкозурія. В дослідженнях Л.О. Бондаренко [16, 17] було продемонстровано, що гіпофункція епіфіза, індукована довготривалим цілодобовим освітленням, зумовлює розвиток характерних для атеросклерозу порушень ліпідного спектра крові у молодих кролів репродуктивного віку.

Отримані нами дані свідчать, що послаблення МФЕ у хворих із МС супроводжувалося підвищенням вмісту ТГ, глюкози та інсуліну у крові. У хворих зі зниженою МФЕ також частіше зустрічалося порушення толерантності до глюкози.

Висновки

1. Встановлено, що функціональна недостатність епіфіза (дефіцит мелатоніну) є важливою ланкою в патогенезі метаболічних порушень у людей похилого віку.
2. У хворих похилого віку з МС та зниженою функцією епіфіза виявлено достовірно гірші показники ліпідного і вуглеводного обмінів.
3. Результати роботи обґрунтовують застосування екзогенного мелатоніну або препаратів, які покращують мелатонінотворювальну функцію епіфіза, для корекції порушень вуглеводного і ліпідного обміну у хворих літнього віку з МС.

Література

1. Мітченко О.І., Корпачев В.В. та ін. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, пре-діабету і серцево-судинних захворювань: Методичні рекомендації (Українська асоціація кардіологів і Українська асоціація ендокринологів). Київ, 2009. 29 с.
2. Алешин С.В., Дружинин П.В., Новиков А.Ф. Синдром Х (метаболический синдром) – состояние высокого риска: Методические рекомендации. 2005. 41 с.
3. Sattar N., Gaw A., Scherbakova O. et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study // Circulation. 2003, 108, N 4, 414-419.
4. Juutilainen A., Lehto S., Ronnema T. et al. Proteinuria and metabolic syndrome as predictors of cardiovascular death in non-diabetic and type 2 diabetic men and women. // Diabetologia. 2006, 49, 56-65.
5. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции // Кардиология. 2001, № 3, 4-9.
6. Califf R. M. Insulin resistance: a global epidemic in need of effective therapy // Eur. Heart J. 2003, 5, Suppl. C, 13-18.
7. Фролькис В.В., Богацкая Л.Н., Коркушко О.В. Инсулиновая обеспеченность организма в старости. К.: 1977, 5-34.
8. Балаболкин М.И. Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета 2-го типа // Сахарный диабет. 2002, № 1, 12-20.
9. Солнцев А.В. Эндокринные эффекты жировой ткани // Медицинские новости. 2009, № 3, 7-11.
10. Анничков Д.А., Шостак Н.А. Менопаузальный метаболический синдром (современное состояние проблемы) // Артериальная гипертензия. 2004, 10, № 3, 1-8.
11. Lima F.B., Machado U.F., Bartol I. et al. Pinealectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats // Am. J. Physiol. 1998, 275, E934-E941.
12. Shima T., Chun S.J., Nijima A. et al. Melatonin suppresses hyperglycemia caused by intracerebroventricular injection of 2-deoxy-D-glucose in rats // Neurosci. Lett. 1997, 226, 119-122.
13. Conti A., Maestroni G.J.M. Role of the pineal gland and melatonin in the development of autoimmune diabetes in non-obese diabetic (NOD) mice // J. Pineal Res. 1996, 20, 164.
14. Bijkova B., Markova M., Ahlersova E. et al. Metabolic effects of prolonged melatonin administration and short-term fasting in laboratory rats // Acta Veterinaria (Brno). 2006, 75, N 1, 21-32.

15. Peschke E., Bach A.G., Villbaurer E. Parallel signaling pathways of melatonin in the pancreatic beta-cell // J. Pineal Res. 2006, 40, N 2, 184-191.
16. Кузьминова И.А., Бондаренко Л.А. Динамика липидного спектра крови в условиях экспериментального гипопинеализма // Пробл. эндокрин. патології. 2006, № 4, 49-55.
17. Бондаренко Л.А., Кузьминова И.А., Бабенко Н.А. Динамика изменений уровня лизофосфатидилхолина и атерогенных фракций липидов в крови у кроликов при разных моделях атеросклероза // Кровообіг та гемостаз. 2008, № 2, 44-48.
- 18.-32. *

Состояние мелатонинообразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста с нарушениями углеводного обмена

О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, И.А. Антониук-Щеглова, Е.В. Бондаренко, В.А. Ищук

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

Резюме. Для определения состояния мелатонинообразующей функции эпифиза (МФЭ), а также возможной связи между дефицитом эндогенного мелатонина и метаболическими нарушениями было обследовано 62 больных пожилого возраста, из них 40 пациентов с метаболическим синдромом (МС) и 22 больных с МС и сахарным диабетом 2 типа (СД-2), а также 40 практически здоровых людей пожилого возраста, которые составили контрольную группу. Исследована МФЭ (по ночной экскреции основного метаболита мелатонина 6-гидроксимелатонинсульфата (6-ГМС), показатели углеводного и липидного обмена. У больных пожилого возраста с МС найдены достоверно повышенные уровни глюкозы и инсулина плазмы как натощак, так и при проведении орального глюкозотолерантного теста. У них увеличивалась частота инсулинорезистентности по сравнению с практически здоровыми людьми пожилого возраста, а возрастное снижение ночной экскреции 6-ГМС было более существенным. Указанные изменения были наиболее значимыми у пожилых больных с МС и СД-2. Анализ показателей в двух группах пациентов с сохраненной и сниженной МФЭ свидетельствует о том, что дефицит секреции мелатонина приводит к более значимым метаболическим нарушениям: у пациентов со сниженной функцией эпифиза чаще наблюдалось нарушение толерантности к углеводам по сравнению с пациентами с сохраненной МФЭ (соответственно у 70% и 39%). Восстановление гликемии до начального уровня у больных с сохраненной МФЭ происходило раньше, в среднем через 150 мин, тогда как у пациентов со сниженной МФЭ – через 180-210 мин глюкозотолерантного теста. У этих больных достоверно выше уровни триглицеридов в крови и показатели средненочного систолического артериального давления и среднего артериального давления. В результате проведенного исследования впервые

установлено, что функциональная недостаточность эпифиза является важным звеном в патогенезе метаболических нарушений у людей пожилого возраста. Люди пожилого возраста с МС, у которых функция эпифиза нарушена, имеют худшие показатели липидного и углеводного обмена.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, эпифиз, мелатонин, пожилой возраст.

Melatonin-producing function of pineal gland in elderly people with disorders of carbohydrate metabolism

O.V. Korkushko, V.B. Shatilo, I.A. Antoniuk-Shcheglova, O.V. Bondarenko, V.O. Ishchuk

State Institution «D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

Summary. 62 elderly patients (67.2±0.9 years) have been followed up with the purpose of determining the status of melatonin-producing function (MPF) of pineal gland, and a possible link between endogenous melatonin deficit and metabolic disorders, including 40 patients with metabolic syndrome (MS) without diabetes and 22 patients with MS and type 2 diabetes mellitus (T2DM). There was also a control group of 40 practically healthy elderly people. The aim of the study was the melatonin-producing function of pineal gland (based on nocturnal excretion of the main metabolite of melatonin - 6-hydroxymelatonin sulphate (6-HMS), the indices of carbohydrate and lipid metabolism. Levels of glucose and plasma insulin - both fasting and after oral glucose tolerance test - were significantly higher in elderly patients with MS, and the frequency of insulin resistance was increased compared with practically healthy elderly people. These patients had a more pronounced age-related decrease in nocturnal 6-HMS excretion. These changes were the most significant in elderly people with MS and T2DM. According to an analysis of indices in the two groups of patients with intact and decreased MPF of pineal gland, melatonin secretion deficiency led to more severe metabolic disorders: a more frequently impaired glucose tolerance was observed in patients with insufficient MPF of pineal gland, compared with patients with intact function (70% and 39%, respectively). Reversing glucose rate back to baseline level in patients with normal MPF of pineal gland was faster; after 150 min on average, while for patients with decreased MPF of pineal gland this time was about 180-210 min of oral glucose tolerance test. In these patients triglyceride blood levels were significantly higher, as well as indices of mean nighttime systolic blood pressure and mean blood pressure levels. Thus, our investigations have established for the first time that functional deficiency of pineal gland (melatonin deficit) is an important chain in the pathogenesis of metabolic disorders in elderly people. Elderly people with MS with a decreased function of pineal gland had worse indices of lipid and carbohydrate metabolism.

Key words: metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, pineal gland, melatonin, elderly people. ■

* повний перелік літератури – у редакції