

Досвід застосування мелатоніну в літніх хворих із цукровим діабетом 2 типу

І.А. Антонюк-Щеглова

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

Резюме. Ефективність курсового (протягом 1 міс.) застосування мелатоніну було вивчено в 15 хворих літнього віку з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Вивчався вплив мелатоніну на вуглеводний і ліпідний обмін, функціональний стан ендотелію та в'язкість крові, артеріальний тиск. Застосування мелатоніну (3 мг о 21:00 щоденно) призводило до покращання вуглеводного обміну: знизилась рівні глюкози та інсуліну через 2 год. глюкозотолерантного тесту, а також статистично достовірно зменшилась площа під кривою глюкози та інсуліну. Прийом мелатоніну також спричинив покращання ліпідного обміну (зниження рівнів ТГ та ЛПДНЩ), покращання показників функції ендотелію мікросудин (зростання об'ємної швидкості шкірного кровотоку) та реологічних властивостей крові (зниження в'язкості крові та індексу агрегації еритроцитів). Результати дослідження можуть бути підставою для застосування мелатоніну в літніх хворих із ЦД 2 типу.

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

Цукровий діабет (ЦД) – хронічне вік-залежне захворювання, яким хворіють дедалі більше пацієнтів в усьому світі, через що його ще називають епідемією 21-го сторіччя.

Експериментальні дані свідчать про нормалізуючий вплив мелатоніну на рівень глюкози та інсуліну в крові натще, а також за порушеної толерантності до глюкози. Так, пінеалектомія призводила до зниження толерантності до глюкози, рівня глікогенезу в печінці і м'язах, зростання концентрації піровиноградної кислоти в крові щурів [1]. З іншого боку, дані

Wojkova et al. (2006) свідчать, що при 11-місячному введенні мелатоніну самицям щурів у дозі 4 мкг/тварину в них спостерігається зниження рівня глюкози в сироватці крові [2].

В інших роботах було відзначено вплив мелатоніну на секрецію інсуліну [3-5]. При вивченні секреції інсуліну підшлунковою залозою щурів *in vitro* у відповідь на введення глюкози було показано, що вона зменшується при обробці острівців Лангерганса мелатоніном.

У дослідженні Rasmussen et al. (1999) було показано, що введення мелатоніну щурам середнього віку зменшувало рівень інсуліну в плазмі крові до рівнів, характерних для молодих тварин [5].

На участь мелатоніну в регуляції продукції інсуліну вказують дані про наявність у під-

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

шлунковій залозі специфічних рецепторів до мелатоніну [4, 6]. Так, Reschke et al. (2000) були виявлені й охарактеризовані мелатонінові рецептори (MT1) на бета-клітинах панкреатичних острівців новонароджених щурів [4].

В експерименті *in vitro* з культурою клітин інсуліноми було виявлено, що через мелатоніновий MT1-рецептор відбувається пригнічення продукції інсуліну [7]. В іншій роботі цими ж авторами показано, що у хворих на ЦД 2 типу і у щурів з експериментальним діабетом 2 типу знижений рівень мелатоніну в крові при одночасному збільшенні експресії іРНК панкреатичного мелатонінового рецептора MT1 і зниженні експресії інсулінового рецептора в пінеальній залозі [8]. Автори роблять висновок про існування взаємовідносин між мелатоніном й інсуліном, і це вказує на важливу роль зниження продукції мелатоніну в генезі діабету. Думки про те, що рецептори MT1 відіграють роль у патогенезі ЦД 2 типу, підтримуються і Contreras-Alcantara S. et al. (2010), які стверджують, що видалення MT1 рецептора мелатоніну значно послаблює засвоєння глюкози в мишей, що є наслідком розвитку резистентності до інсуліну [9].

Іншими дослідниками (Nishida, 2005) були представлені дані, що вказують на важливу роль мелатоніну в регуляції чутливості периферійних тканин (м'язової тканини) до інсуліну [10]. Авторами було показано, що мелатонін посилює активність кінази комплексу інсулін-рецептор і фосфорилування останнього. Це обґрунтовує думку про існування перехресного сигнального шляху між мелатоніном й інсуліном. Автори обговорюють можливу роль вікового дефіциту мелатоніну в розвитку резистентності периферійних тканин до інсуліну при ЦД 2 типу.

Регулюючий вплив мелатоніну на ендокринну функцію підшлункової залози може бути зумовлений і його непрямою дією. Так, за даними Н.Д. Гончарової, у старих тварин поряд із підвищенням рівня глюкози й інсуліну та порушенням чутливості периферійних тканин до інсуліну значно знижувалась концентрація інсуліноподібного фактора росту 1 (соматомедіну С), а також мелатоніну [11]. Тому автор робить висновок про можливість модулюючого впливу мелатоніну на продукцію соматотропного гормону й інсуліноподібного фактора росту 1. Оскільки роль соматотропного гормону й інсуліноподібного фактора росту 1 у регуляції чутливості периферійних тканин до інсуліну є загально визнаною, вплив мела-

тоніну на функцію підшлункової залози може бути опосередкований дією цих гормонів.

Крім того, в експериментальних роботах показано, що застосування мелатоніну може бути корисним у терапії діабету через його антиоксидантну дію, оскільки оксидативний стрес є однією з основних причин ускладнень ЦД. Так, в експерименті на кролях з алоксановим діабетом було показано, що в них зростає рівень гідроксильних радикалів, знижується рівень відновленого глутатіону в сироватці крові, печінці і нирках [12]. Водночас, введення мелатоніну пом'яксувало індуковані діабетом пошкодження.

Враховуючи вищенаведені дані літератури про роль дефіциту мелатоніну в розвитку порушень вуглеводного обміну, зокрема ЦД 2 типу, а також дані про застосування мелатоніну в якості антиоксиданта для зменшення спричинених діабетом пошкоджень, метою нашої роботи було з'ясувати ефективність застосування мелатоніну в літніх хворих із ЦД 2 типу.

Матеріали та методи

Обстежено 15 хворих літнього віку (середній вік $69,9 \pm 1,8$ року) із ЦД 2 типу. Діагностичними критеріями ЦД 2 типу були: рівень глюкози натще ≥ 7 ммоль/л та рівень глюкози в плазмі через 2 години стандартного перорального глюкозотолерантного тесту $\geq 11,1$ ммоль/л. У 9 обстежених пацієнтів ЦД був виявлений уперше, а в 6 хворих тривалість ЦД 2 типу в середньому становила 2-3 роки. Ці пацієнти дотримувались відповідної дієти, приймали невеликі дози метформіну (500 мг 1-2 рази на добу).

Своє добровільне рішення про участь у дослідженні хворі підтверджували підписом у формі інформованої згоди, яка була розглянута й ухвалена на засіданні комітету з медичної етики ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Для дослідження вуглеводного обміну визначали рівень глюкози та інсуліну в плазмі крові натще і при проведенні стандартного орального глюкозотолерантного тесту (ГТТ). Концентрацію глюкози визначали глюкозооксидазним методом, рівень інсуліну і лептину – імуноферментним методом з використанням наборів ELISA фірми DRG (Німеччина) з використанням аналізатора Multiscan EX (Labsystems, Фінляндія).

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

Оригінальні дослідження

вираховували за формулою:

$$\text{НОМА-IR} = (\text{глюкоза плазми натще, ммоль/л} \times \text{інсулін плазми натще, мкМО/мл}) / 22,5.$$

Інсулінорезистентність констатували при значеннях індексу НОМА $\geq 2,77$.

Концентрація інсуліну в плазмі натще більше 12,5 мкМО/мл і через 2 години після навантаження глюкозою – більше 28,5 мкМО/мл свідчила про наявність гіперінсулінемії [13], що теж є ознакою інсулінорезистентності.

В якості критерію сумарної відповіді на стандартний глюкозотолерантний тест розраховували показники площі під інсуліновою кривою та площі під кривою глюкози.

Для оцінки стану ліпідного обміну визначали рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), низької щільності (ХС-ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові за стандартними біохімічними методиками.

Оскільки інсулінорезистентність, яка є ключовою ланкою в патогенезі ЦД 2 типу, окрім метаболічних порушень, призводить також до дисфункції ендотелію, внутрішньосудинного запалення, гіперкоагуляції, підвищення симпатичної активності, артеріальної гіпертензії [14, 15], ми вивчили вплив мелатоніну на стан судиннорушійної функції ендотелію, артеріальний тиск, в'язкість крові та агрегаційну здатність еритроцитів.

В'язкість крові визначали за допомогою ротаційного віскозиметра АКР-2 (Росія). Агрегаційну здатність та деформованість еритроцитів визначали при швидкостях зсуву 10-200 с^{-1} з розрахунком індексу деформування (ІДЕ) та індексу агрегації еритроцитів (ІАЕ). ІАЕ розраховували як співвідношення показника в'язкості крові при швидкості зсуву 20 с^{-1} та в'язкості крові при швидкості зсуву 100 с^{-1} . ІДЕ є співвідношенням показника в'язкості крові при швидкості зсуву 100 с^{-1} та при швидкості зсуву 200 с^{-1} .

Для оцінки функції ендотелію вивчали зміни об'ємної швидкості шкірного кровотоку (ОШШК) при пробі з перетисканням плечової артерії (постоклюзійна реактивна гіперемія). ОШШК визначали за допомогою двоканального лазерного доплерівського флоуметра BLF-21D («Transonic Systems Inc», США). Вимірювання кровотоку проводили в ділянці середньої третини внутрішньої поверхні передпліччя.

Функціональний стан ендотелію мікросудин визначали за методикою, запропонованою О.В. Коркушом та В.Ю. Лішневською

[16]. Спочатку вимірювали об'ємну швидкість шкірного кровотоку у вихідному стані (ОШШК_{вих}), потім проводили функціональну пробу з реактивною гіперемією, для створення якої перетискали протягом 3 хв судини плеча манжеткою, у якій тиск перевищував рівень систолічного артеріального тиску (САТ) обстежуваного на 50 мм рт. ст. Після відновлення кровотоку (припинення перетискання) відбувається зростання кровопостачання тканин внаслідок вазодилатації, зумовленої виділенням ендотелієм мікросудин оксиду азоту. У цей період визначали показники максимальної ОШШК (ОШШК_{макс}) та тривалість періоду відновлення ОШШК до початкових значень ($t_{\text{відн}}$). Чим вищі обидва показники, тим кращий функціональний стан ендотелію мікросудин.

Артеріальний тиск вимірювали з використанням системи добового моніторингу артеріального тиску АВРМ-04 («Meditech», Угорщина).

При аналізі даних добового моніторингу АТ (ДМАТ) оцінювали середні значення АТ, добовий профіль АТ, варіабельність АТ. Вираховували середній САТ та середній діастолічний АТ (ДАТ) за добу, а також середній САТ та ДАТ окремо за денний та нічний періоди.

Після фонового обстеження пацієнтам призначався препарат «Віта-мелатонін» по 3 мг на добу (1 таблетка), який приймався ввечері перед сном протягом 1 місяця.

При попередній обробці даних виявлено їх нормальний розподіл, що дозволило використовувати параметричні методи. Здійснювався розрахунок середніх арифметичних і похибки середнього. Статистична значимість результатів оцінювалась за критерієм Крамера-Велча.

Результати та їх обговорення

Курсове застосування мелатоніну в літніх хворих на ЦД 2 типу не призвело до достовірних змін концентрації глюкози та інсуліну натщесерце. Однак через 2 год. стандартного орального глюкозотолерантного тесту відбулося статистично значиме зниження рівнів цих показників. Так, рівень глюкози знизився з $13,7 \pm 0,59$ ммоль/л до лікування до $11,51 \pm 0,83$ ммоль/л після лікування ($p < 0,05$) (табл. 1). Це призвело до вірогідного зменшення інтегрального показника глікемії – площі під кривою глюкози.

Рівень інсуліну через 2 год. ГТТ достовірно знизився з $41,03 \pm 5,99$ мкМО/мл до лікування до $28,20 \pm 5,56$ мкМО/мл після лікування ($p < 0,05$). Тобто якщо до лікування рівень ін-

суліну вказував на виражену гіперінсулінемію, то після курсового застосування мелатоніну він був нижчим за критерій гіперінсулінемії (28,5 мкМО/мл) (табл. 1). Зниження рівня інсуліну плазми через 2 години після навантаження глюкозою призвело до достовірного зменшення площі під кривою інсуліну. Отримані дані можуть свідчити про підвищення чутливості периферійних тканин до інсуліну в літніх хворих на ЦД 2 типу під впливом курсового застосування мелатоніну. Підтвердженням цьому є і зниження індексу НОМА від $3,48 \pm 0,44$ до $2,91 \pm 0,49$ ум. од.

Вважають, що підвищений рівень лептину в плазмі крові є додатковим маркером резистентності тканин до інсуліну [17]. Тому достовірно зниження концентрації лептину

Таблиця 1. Вплив курсового застосування мелатоніну на показники вуглеводного обміну в літніх хворих на ЦД 2 типу (M \pm m)

Показники	До лікування	Після лікування
Глюкоза плазми крові натще, ммоль/л	7,75 \pm 0,21	-0,54 \pm 0,43
30 хв ОГТТ	12,88 \pm 0,55	-1,17 \pm 0,81
60 хв ОГТТ	14,73 \pm 0,40	-1,24 \pm 0,70
120 хв ОГТТ	13,70 \pm 0,59	-2,26 \pm 0,77*
Площа під кривою глюкози (ППКГ), ммоль/л/хв	1465 \pm 52	-176 \pm 61*
Інсулін плазми натще, мкМО/мл	10,01 \pm 1,17	-1,60 \pm 2,1
30 хв ОГТТ	30,90 \pm 9,37	-3,31 \pm 3,47
60 хв ОГТТ	8,25 \pm 6,90	-2,24 \pm 4,80
120 хв ОГТТ	41,03 \pm 5,99	-13,31 \pm 6,47*
Площа під кривою інсуліну (ППКІ), мкОД/мл /хв	3689 \pm 574	-1076 \pm 486*
Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR, ум. од.	3,48 \pm 0,44	-0,36 \pm 0,52

Примітка: тут і в таблицях 2-4 * – зміни вірогідні порівняно зі значеннями до лікування (p<0,05).

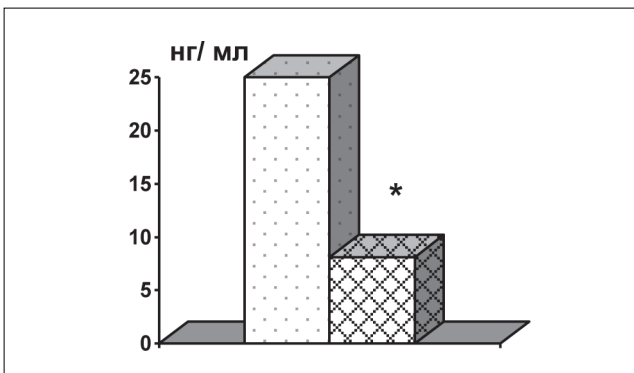


Рисунок 1. Концентрація лептину в плазмі крові літніх хворих на ЦД 2 типу до та після застосування мелатоніну; * – зміни показника під впливом лікування вірогідні (p<0,05).

під впливом лікування мелатоніном у хворих з ЦД 2 типу є свідченням його позитивного впливу на чутливість периферійних тканин до інсуліну (рис. 1). Це узгоджується з даними експериментальних робіт, в яких встановлено, що тривале (протягом 35 тижнів) введення мелатоніну щурам з модельованим діабетом 2 типу призводило до зменшення гіперлептинемії на 43% (p<0,01) [18].

Порушення вуглеводного обміну при ЦД зумовлюють зміни ліпідного обміну з розвитком гіперліпідемії. Порушення обміну ліпідів є однією з важливих причин розвитку макроангіопатій – атеросклерозу та ішемічної хвороби серця.

За наявності ЦД 2 типу надлишок інсуліну стимулює ліпогенез і секрецію ЛПНЩ у печінці. Інсулінорезистентність посилює мобілізацію вільних жирних кислот із жирової тканини, підвищуючи таким чином вироблення в печінці ЛПДНЩ. Тривала дизрегуляція ліпопротеїнази в цих умовах призводить до пригнічення катаболізму багатих на триацилгліцероли ЛПДНЩ. У результаті підвищується рівень ТГ і знижується рівень ХС ЛПВЩ. Одночасні зміни цих чинників сприяють посиленню відкладання ХС в артеріальній стінці, стимулюючи атерогенез [19].

Перед застосуванням мелатоніну у хворих на ЦД 2 типу спостерігались типові порушення ліпідного обміну: гіпертригліцеридемія, зростання рівня ЛПДНЩ, зниження концентрації ХС-ЛПВЩ.

Курсовий прийом мелатоніну спричинив статистично значуще зниження рівнів ТГ та ЛПДНЩ (табл. 2).

Реологічні властивості крові визначаються функціональним станом формених елементів крові (агрегаційна здатність і деформованість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів), в'язкістю крові (концентрація білків і ліпідів) та осмолярності крові (концентрація глюкози). Усі ці складові реології крові зазнають значних змін при ЦД.

Так, при ЦД у результаті глікування білків, зокрема гемоглобіну, знижується еластичність та рухливість еритроцитів, підвищується агрегаційна активність тромбоцитів та в'язкість крові [20].

Під впливом мелатоніну в літніх хворих на ЦД 2 типу покращились реологічні властивості крові (табл. 3). Про це свідчить зниження в'язкості крові на повільних швидкостях зсуву та індексу агрегації еритроцитів.

Метаболічні порушення у хворих на ЦД, такі

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Вплив курсового застосування мелатоніну на показники ліпідного спектра сироватки крові в літніх хворих на ЦД 2 типу (M±m)

Показник	До лікування	Після лікування
Загальний ХС, ммоль/л	5,9±0,43	-0,51±0,33
ТГ, ммоль/л	2,56±0,34	-0,52±0,2*
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	1,19±0,07	-0,03±0,05
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	3,44±0,37	-0,28±0,38
Холестерин ЛПДНЩ, ммоль/л	1,17±0,17	-0,26±0,1*
Індекс атерогенності, ум. од.	4,04±0,48	-0,48±0,48

Таблиця 3. Вплив курсового застосування мелатоніну на в'язкість крові, індекс агрегації та індекс деформованості еритроцитів у літніх хворих на ЦД 2 типу (M±m)

Показники	в'язкість крові, cПЗ		
	До лікування	Після лікування	
Швидкість зсуву	200 с ⁻¹	3,85±0,13	-0,15±0,14
	100 с ⁻¹	4,07±0,14	-0,22±0,14
	50 с ⁻¹	4,29±0,12	-0,25±0,11*
	20 с ⁻¹	4,59±0,14	-0,23±0,13
	10 с ⁻¹	4,78±0,15	-0,28±0,15*
ІАЕ, ум. од.	1,14±0,01	-0,04±0,02*	
ІДЕ, ум. од.	1,04±0,0	0,0±0,01	

Таблиця 4. Вплив курсового застосування мелатоніну на показники об'ємної швидкості шкірного кровотоку в літніх хворих із ЦД 2 типу (M±m)

Показники	До лікування	Після лікування
ОШШК у стані спокою, мл/хв/100 г тканини	0,95±0,08	0,29±0,07*
Максимальна ОШШК на піку реактивної гіперемії, мл/хв/100 г	5,58±0,36	1,09±0,53*
Час відновлення ОШШК до початкового рівня, с	106,0±9,2	4,4±9,67

як гіперглікемія, інсулінорезистентність, дисліпідемія, окислювальний стрес, призводять до розвитку ендотеліальної дисфункції. При гіперглікемії в ендотеліальних клітинах активується фермент протеїназа С, який збільшує проникність ендотеліоцитів для білків і порушує ендотеліозалежну релаксацію судин. Крім того, гіперглікемія активує процеси перекисного окислення, продукти якого пригнічують вазодилаторну функцію ендотелію [21].

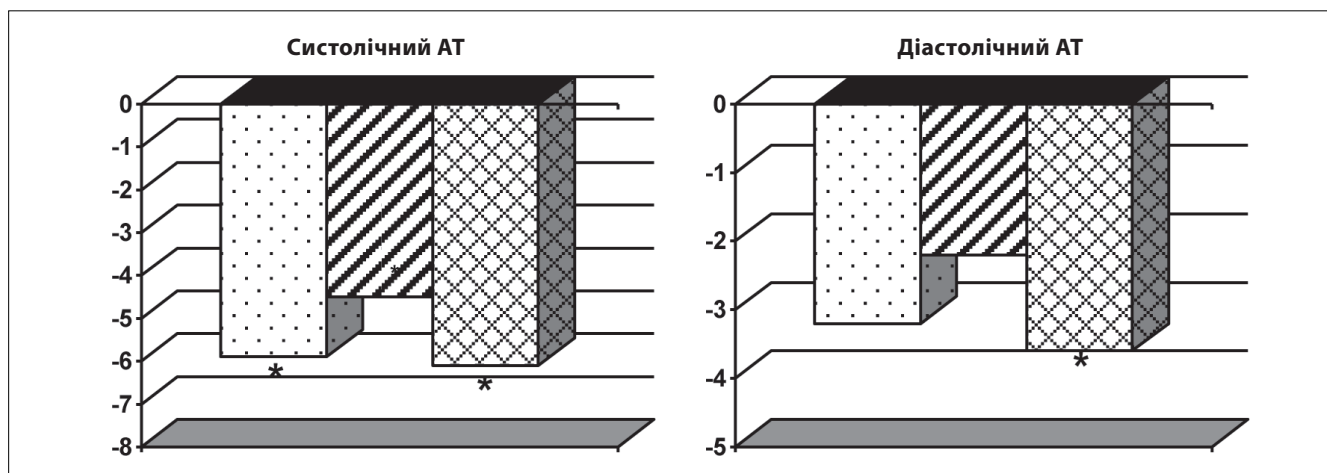
Оскільки дисфункція ендотелію призводить до розвитку і прогресування атеросклерозу і серцево-судинних ускладнень, корекція порушень функції ендотелію має важливе значення при лікуванні хворих на ЦД.

Відомо, що мелатонін регулює тонус судин, взаємодіючи з рецепторами на гладком'язових клітинах та ендотеліоцитах і призводячи до підвищення активності NO-синтази ендотеліоцитів, тобто до збільшення продукції NO [22]. Крім того, покращення функціонального стану ендотелію може бути зумовлено антиоксидантними властивостями мелатоніну.

Результати нашого дослідження показали, що під впливом курсового застосування мелатоніну достовірно покращились показники функції ендотелію, зокрема зросла ОШШК у стані спокою та при проведенні проби з перетисканням плечової артерії (реактивна гіперемія) (табл. 4).

При застосуванні мелатоніну в літніх хворих на ЦД 2 типу відбулось також зниження середньонічного як систолічного на 6,1±1,0 мм рт. ст., так і діастолічного АТ на 3,6±0,4 мм рт. ст., а також середньодобового систолічного АТ на 5,9±1,8 мм рт. ст. (рис. 2).

Варто відзначити гарну переносимість ме-

**Рисунок 2.** Зміни показників добового моніторингу АТ у літніх хворих на ЦД 2 типу під впливом прийому мелатоніну: середньодобовий; середньоденний; середньонічний АТ; * – зміни показника під впливом лікування вірогідні (p < 0,05).

латоніну літніми хворими на ЦД 2 типу. Не спостерігалось жодного побічного явища, яке вимагало б припинення лікування.

Таким чином, у нашому дослідженні застосування мелатоніну у літніх хворих на ЦД 2 типу призвело до покращення вуглеводного обміну. Про це свідчить зниження рівнів глюкози та інсуліну через 2 год. глюкозотолерантного тесту, а також зменшення площі під кривою глюкози та інсуліну.

Отримані нами результати узгоджуються з даними, які отримані при застосуванні мелатоніну у тварин. Експериментальні дослідження S. Nishida та співавт. (2002) показали, що тривале (протягом 35 тижнів) введення мелатоніну щурам з модельованим діабетом 2 типу спричинило зменшення гіпертригліцеридемії на 39% ($p < 0,05$), гіперінсулінемії – на 33% ($p < 0,01$) та гіперлептинемії – на 43% ($p < 0,01$) [18].

Про безпечність застосування мелатоніну у хворих на ЦД свідчать дані інших досліджень. Зокрема, S.A. Hussain та співавт. (2006) показали, що мелатонін і ацетат цинку за окремого або комбінованого з метформіном застосування знижує рівні глюкози як натще, так і після прийому їжі [23]. Проте позитивний вплив на вуглеводний обмін у цьому дослідженні спричинявся дією комбінації препаратів, тому специфічний вплив самого мелатоніну оцінити неможливо.

В іншому дослідженні D. Garfinkel та співавт. (2011) вивчали безпечність та ефективність застосування мелатоніну у хворих на ЦД з порушеннями сну [24]. При короткотривалому застосуванні мелатоніну (протягом 3 тижнів) впливу на метаболізм глюкози і ліпідів не виявлено, проте триваліше його застосування (упродовж 5 місяців) призвело до зниження рівня HbA_{1c} з $9,13\% \pm 1,55\%$ до $8,47\% \pm 1,67\%$ ($p = 0,005$), що свідчило про покращання контролю глікемії.

Водночас деякі автори висловлюють думку про недоцільність застосування мелатоніну у хворих на ЦД. Так, A. Cagnassi та співавт. (2001) показали, що одноразове пероральне застосування мелатоніну в дозі 1 мг у 22 жінок постменопаузального віку з ЦД спричинило зменшення чутливості до інсуліну і порушення толерантності до глюкози [25]. Наші дані, навпаки, спричинили позитивний вплив мелатоніну на вуглеводний обмін у літніх хворих на ЦД 2 типу.

До останнього часу показаннями до застосування мелатоніну були: профілактика і лікування розладу циркадного ритму при зміні часових поясів, що проявляється підвищеною стомлюваністю; порушення сну, включно з хро-

нічним безсонням функціонального походження, безсоння в людей літнього віку; для підвищення розумової і фізичної працездатності, а також усунення стресових реакцій та депресивних станів, що мають сезонний характер.

Протягом останніх років отримано чимало доказів впливу мелатоніну на інші показники функціонування організму. Зокрема, проведені в нашому відділі обстеження людей похилого віку показали сприятливий вплив мелатоніну при дисфункції ендотелію, підвищеному рівні артеріального тиску, порушеннях ліпідного та вуглеводного обміну і реологічних властивостей крові. Таким чином, результати нашого дослідження свідчать про ефективність застосування мелатоніну в літніх хворих із ЦД 2 типу.

Список використаної літератури

1. Milcou S.M., Nanu-Lonescu L., Milcou J. The effect of pinealectomy on plasma insulin in rats. In: The Pineal Gland. Wolstenholme G.E.W., Knight J. (eds). Edinburgh: Churchill Livingstone, 1971, 345-360.
2. Bojkova 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.
3. Peschke E., Peschke D., Hammer T., Csemus V. Influence of melatonin and serotonin on glucose-stimulated insulin release from perfused rat pancreatic islets in vitro // J. Pineal Res. 1997, 23, 156-163.
4. Peschke E., Fauteck J.D., Musshoff U. et al. Evidence for a melatonin receptor within pancreatic islets of neonate rats: functional, autoradiographic, and molecular investigations // J. Pineal Res. 2000, 28, N 3, 156-164.
5. Rasmussen D.D., Boldt B.M., Wilkinson C.W. et al. Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin and plasma insulin to youthful levels // Endocrinology. 1999, 140, 1009-1012.
6. Kemp D.M., Ubeda M., Habener J.F. Identification and functional characterization of melatonin Mel 1a receptors in pancreatic beta cells: potential role in incretin-mediated cell function by sensitization of cAMP signalling // Mol. Cell. Endocrinol. 2002, 191, 157-166.
7. 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.
8. Peschke E., Frese T., Chankiewicz E. et al. Diabetic Goto Kakizaki rats as well as type 2 diabetic patients show a decreased diurnal serum melatonin level and an increased pancreatic melatonin-receptor status // J. Pineal Res. 2006, 40, N 2, 135-143.
9. Contreras-Alcantara S., Baba K., Tosini G. Removal of melatonin receptor type 1 induces insulin resistance in the mouse // Obesity (Silver Spring). 2010, 18, N 9, 1861-1863.
10. Nishida S. Metabolic effects of melatonin on oxidative stress and diabetes mellitus // Endocrine. 2005, 27, N 2, 131-135.
11. Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Лапин Б.А. Пинеальная железа: возрастная патология (механизмы и коррекция). СПб.: Наука, 2007. 168 с. (Goncharova N.D., Khavinson V.Kh., Lapin B.A. Pineal gland: age pathology (mechanisms and correction). St.Petersburg: Nauka, 2007. 168 p.)
12. Winiarska K., Fraczyk T., Malinska D. et al. Melatonin

- attenuates diabetes-induced oxidative stress in rabbits // *J. Pineal Res.* 2006, 40, N 2, 168-176.
13. Диденко В.А. Метаболический синдром X: история вопроса и этиопатогенез // *Лабораторная медицина.* 1999, № 2, 49-57. (Didenko V.A. Metabolic syndrome X: history of the question and etiopathogenesis // *Lab. Medicine.* 1999, N 2, 168-176.)
 14. Шилов А.М., Мельник М.В. Артериальная гипертония и реологические свойства крови. М.: «БАРС». 2005. 206 с. (Shilov A.M., Melnik M.V. Arterial hypertension and rheological properties of blood. Moscow: "BARS". 2005. 206 p.
 15. Bakker W., Eringa E.C., Sijkema P., van Hinsbergh V.W. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity // *Cell Tissue Res.* 2009, N 335, 165-189.
 16. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы // *Кровообіг та гемостаз.* 2003, № 2, 4-15. (Korkushko O.V., Lishnevskaya V.Yu. Endothelial dysfunction. Clinical aspects of the problem // *Circulation and Gemostasis.* 2003, N 2, 4-15).
 17. Donahue R.P., Prineas R.J., Donahue R.D. et al. Is fasting leptin associated with insulin resistance among nondiabetic individuals? The Miami Community Health Study // *Diabetes Care.* 1999, 22, N 7, 1092-1096.
 18. Nishida S., Segawa T., Murai I., Nakagawa S. Long-term melatonin administration reduces hyperinsulinemia and improves the altered fatty-acid compositions in type 2 diabetic rats via the restoration of Delta-5 desaturase activity // *J Pineal Res.* 2002, 32, N 1, 26-33.
 19. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Диабетична дисліпідемія: критерії діагностики і сучасна стратегія лікування // *Укр. мед. часопис.* 2005, № 1 (45), 26-33. (Skybchuk V.A., Solomenchuk T.M. Diabetic dyslipidemia: diagnostic criteria and modern treatment strategy // *Ukrainian Medical Journal.* 2005, N 1(45), 26-33).
 20. Солун М.Н., Киричук В.Ф., Дихт Н.И. Особенности микроциркуляторного гомеостаза при сахарном диабете // *Фундаментальные исследования.* 2008, № 6, 67-69. (Solun M.N., Kirichuk V.F., Dikht N.I. Peculiarities of microcirculation homeostasis in diabetes // *Fundamental Investigations.* 2008, N 6, 67-69).
 21. Meigs J.B., Larson M.G., Fox C.X. et al. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes: the Framingham Offspring Study // *Diabetes Care.* 2007, N 302, 2529-2535.
 22. Acuna-Castroviejo D., Escames G., Lopez L.C. et al. Melatonin and nitric oxide: Two required antagonists for mitochondrial homeostasis // *Endocrine.* 2005, 27, N 2, 159-168.
 23. Hussain S.A., Khadim H.M., Khalaf B.H. et al. Effects of melatonin and zinc on glycemic control in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin // *Saudi Med J.* 2006, 27, N 10, 1483-1488.
 24. Garfinkel D., Zorin M., Wainstein J. et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study // *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011, 4, 307-313.
 25. Cagnacci A., Arangino S., Renzi A. et al. Influence of melatonin administration on glucose tolerance and insulin sensitivity of post-menopausal women // *Clin. Endocrinol (Oxf).* 2001, 54, N 3, 339-346.

(Надійшла до редакції 5.09.2013)

Опыт применения мелатонина у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа

И.А. Антонюк-Щеглова

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

Резюме. Эффективность курсового (1 мес.) применения мелатонина изучена у 15 больных пожилого возраста (69,9±1,8 года) с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Изучалось влияние мелатонина на углеводный и липидный обмен, функциональное состояние эндотелия, вязкость крови и артериальное давление. Применение мелатонина (3 мг в 21:00 ежедневно) приводило к улучшению углеводного обмена: снизились уровни глюкозы и инсулина через 2 часа глюкозотолерантного теста, а также статистически достоверно уменьшилась площадь под кривой глюкозы и инсулина. Прием мелатонина также приводил к улучшению липидного обмена (снижению уровней ТГ и ЛПОНП), улучшению показателей функции эндотелия (увеличение объемной скорости кожного кровотока в покое и на пике гиперемии) и реологических свойств крови (снижение вязкости крови и индекса агрегации эритроцитов). Данные исследования могут быть основанием для применения мелатонина у пожилых больных СД 2 типа.

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

Experience of melatonin use in elderly people with type 2 diabetes mellitus

I.A. Antoniuk-Shcheglova

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

Summary. The efficiency of a course of melatonin use (for 1 month) was studied in 15 old (69,9±1,8 years) patients with type 2 diabetes mellitus. The influence of melatonin on carbohydrate and lipid metabolism was studied, as well as the functional state of endothelium, blood viscosity, arterial blood pressure. The use of melatonin (3 mg at 21:00 daily) led to an improvement of carbohydrate metabolism: the levels of glucose and insulin 2 hours after glucose-tolerance test were decreased, and the square under the glucose-insulin curve was significantly decreased. Melatonin use also led to an improvement of lipid metabolism (statistically significant decrease in TG and LDLP levels), improvement of microvessels endothelium function (the volume speed of skin circulation was significantly increased) and blood rheological properties (statistically significant decrease in blood viscosity and erythrocytes aggregation index). The data of this investigation appear to be a rationale for melatonin use in elderly people with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, epiphysis, melatonin, elderly people.