

Діагностична роль мелатоніну в покращенні ведення хворих з інсулінорезистентністю

Синдром інсулінорезистентності (ІР) об'єднує низку патологічних станів і дуже часто спостерігається в практиці лікарів різних спеціальностей. Відомо, що корекція ІР асоційована з модифікацією способу життя і обмежена впливом невеликої кількості медикаментів. Останнім часом з'явилися наукові дані, що пов'язують синдром ІР з дефіцитом мелатоніну, який можна визначити лабораторно під час піку його секреції вночі. Вчені шукають сьогодні нові можливості зменшити ІР, а отже, запобігти розвитку цукрового діабету (ЦД), атеросклеротичним змінам судин, ожирінню. Саме про це йшлося в доповіді доцента кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), кандидата медичних наук Марини Іванівни Бобрик, яку вона презентувала в рамках науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога» в листопаді 2021 року.

Ключові слова: інсулінорезистентність, мелатонін, цукровий діабет 2 типу, HOMA-IR, предіабет, проінсулін інтактний, мелатонін у слині, відновлення бета-клітин, скринінг, гестаційний цукровий діабет, ожиріння.



M.I. Бобрик

Синдром ІР розвивається внаслідок зниження чутливості жирової, м'язової тканин і печінки до інсуліну, у результаті чого виникає гіперінсулінемія з порушенням вуглеводного, ліпідного і пуринового обміну.

Необхідно пам'ятати. ІР не лише пов'язана з розвитком предіабету і ЦД, але й є однією з ключових ланок патогенезу серцево-судинних захворювань, неалкогольної жирової хвороби печінки, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), гестаційного діабету та ін.

Варто зауважити, що ІР не завжди є патологічною. Фізіологічне зниження чутливості до інсуліну спостерігається у відповідь на стрес, під час пубертату, вагітності, а також в осіб похилого віку.

Загалом, фактори ризику розвитку ІР поділяють на внутрішні й зовнішні. **Внутрішні:** генетична схильність; субклінічне запалення жирової тканини з виділенням адипокінів; дисфункція щитоподібної залози (гіпер-/гіпотиреоз); слабкість префронтальної кори головного мозку; порушення секреції мелатоніну. **Зовнішні:** переїдання; дефіцит сну; гіподинамія; дефіцит міді; дефіцит вітаміну D.

В останній версії Стандартів медичної допомоги при діабеті Американської діабетологічної асоціації (ADA) за 2021 рік опублікована анкета-опитувальник, яка допомагає виявити осіб із групи ризику розвитку діабету. Лабораторне обстеження на предіабет показане особам з індексом маси тіла ≥ 25 кг/м² за наявності:

- хворого на ЦД родича першої лінії;
- серцево-судинної патології в анамнезі;
- артеріальної гіпертензії (АГ) (артеріальний тиск $\geq 140/90$ мм рт. ст. або лікованої);
- рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності $< 0,9$ ммоль/л і/або тригліцериди $> 2,82$ ммоль/л;
- гіподинамії, клінічних проявів ІР (ожиріння тяжкого ступеня, чорного акантозу);
- СПКЯ.

Частоту обстежень на предіабет визначають індивідуально. Так, у загальній популяції скринінг починають у віці від 45 років. За нормальних результатів його повторюють кожні 3 роки, а в разі появи нових факторів ризику – частіше. Якщо в пацієнта виявляють предіабет, параметри вуглеводного обміну оцінюють щороку. Жінкам із гестаційним ЦД скринінг проводять кожні 3 роки пожиттєво.

Такі традиційні дослідження, як визначення рівня глюкози та глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в плазмі крові, мають свої обмеження у використанні для діагностики ІР. Насамперед це пов'язано з високою варіабельністю глікемії та численними факторами, які можуть впливати на рівень HbA_{1c}, зокрема взаємодія з ліками (гідрохлортиазид, індапамід, пропранолол), а також неінформативність цього показника в разі серпоподібноклітинної анемії, ферменто- і гемоглобінопатій.

В умовах реальної клінічної практики для діагностики ІР використовують лабораторні показники: індекс HOMA (Homeostasis Model Assessment) – HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) і проінсулін інтактний.

HOMA-IR, який широко використовують в епідеміологічних дослідженнях, менш специфічний для індивідуального обстеження. Визначення рівня інтактного проінсуліну, своєю чергою, зручніший і ефективніший спосіб раннього індивідуального виявлення ІР / схильності до ЦД 2 типу.

Підвищення рівня проінсуліну вказує на ІР, а його нормалізація є достовірним підтвердженням ефективності лікування ЦД 2 типу. **Перевагою цього маркера є його висока стабільність.** У разі виявлення підвищення зазначеного показника очікуваний термін розвитку ЦД 2 типу і макросудинних ускладнень становить 2-7 років.

За останні 9 років повногеномні пошуки асоціацій (GWAS) встановили важливу роль генетичних варіацій у локусі гена рецептора мелатоніну (MTNR1B) у регулюванні рівня глюкози в плазмі натще і впливі на ризик розвитку ЦД 2 типу. Це відкриття викликало великий інтерес до мелатонінергічної системи, зокрема до рецептора мелатоніну MT 2 (який кодується MTNR1B).

Уточнення ролі мелатоніну і його рецепторів у гомеостазі глюкози є важливим, оскільки цю речовину широко використовують як лікарські засоби або добавки в багатьох країнах Європи і в США (Karamitri et al., 2019).

ЦД 2 типу часто розвивається на тлі неузгодженості добових ритмів, нічного освітлення, що призводить до часткової або повної блокади синтезу мелатоніну в епіфізі. Саме тому у хворих на ЦД 2 типу циркадний ритм мелатоніну порушений, а його рівень знижений.

В експериментальних моделях ЦД 2 типу було виявлено, що мелатонін сприяє відновленню бета-клітин у підшлунковій залозі, покращує чутливість тканин до інсуліну і зменшує окислювальний стрес (Peschke et al., 2006; Peschke, 2008).

На кафедрі ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця за лабораторної підтримки Медичної лабораторії ДІЛА було проведено власне дослідження взаємозв'язку між рівнем мелатоніну в слині й розвитком ІР.

У дослідження були включені пацієнти віком від 18 років з індексом HOMA $> 2,5$ і метаболічним синдромом (АГ, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, предіабет).

Продукція епіфізарного мелатоніну має добовий ритм, досягаючи піку в темний час

добу, тоді як у світлий синтез мелатоніну блокується. Саме тому для достовірного визначення вихідних показників рівень мелатоніну досліджували під час нічного піку (із 2:00 до 3:00). Загалом станом на 28.10.2021 р. було обстежено 53 пацієнти, чий середній вік становив 46 років.

Було встановлено, що середній рівень мелатоніну в слині пацієнтів становив $9,4 \pm 1,5$ пг/мл (при нормі 10-58 пг/мл). Коефіцієнт детермінації продемонстрував підвищення індексу HOMA при зниженні концентрації мелатоніну в усіх обстежених пацієнтів. Крім того, зниження рівня мелатоніну в слині корелювало з підвищенням рівня тиреотропного гормону (ТТГ).

Нині дослідження ще триває, що згодом допоможе оцінити можливість екстраполяції попередньо отриманих результатів на ширшу популяцію пацієнтів.

Лабораторне дослідження рівня мелатоніну в слині дає змогу об'єктивно оцінити нічний пік мелатоніну і, у разі його дефіциту, провести необхідну медикаментозну корекцію. Необхідно наголосити, що визначення мелатоніну в слині також необхідне для уникнення передозування лікарськими засобами або дієтичними добавками, які містять мелатонін, що нерідко спостерігається в клінічній практиці.

Однією з основних переваг визначення мелатоніну в слині в МЛ ДІЛА є зручність, зокрема:

- забір слини пацієнт виконує самостійно в домашніх умовах;
- процес зняття біоматеріалу неінвазивний, простий, безболісний, не потребує участі медичного персоналу;
- у слині концентрація мелатоніну за кімнатної температури зберігається упродовж доби, на відміну від крові, чий період напіврозпаду мелатоніну становить 15-30 хвилин.

Спеціалізований для дослідження контейнер Sarstedt Salivette забезпечує збереження аналіту. Матеріали контейнера не руйнують і не абсорбують на стінки мелатонін навіть у малому об'ємі (достатньо 0,5 мл слини) або низьких концентраціях.

Для отримання точних результатів потрібно:

1. Дотримуватися звичайного режиму засинання.
2. Збирати слину на піку виділення мелатоніну (з 2:00 до 3:00 години ночі).
3. Ураховувати зсув режиму активності неспання.

Практичною метою визначення рівня мелатоніну в слині пацієнтів із ЦД 2 типу є подальша його корекція (Pourhanifteh M.H. et al., 2020; Sun H. et al., 2018).

Таким чином, циркадна система може бути керованою метою для зниження поширеності гіперглікемії та ІР. Доступні на сьогодні результати досліджень показують обнадійливі результати. Водночас лікувальні алгоритми потребують доопрацювання, зокрема визначення ефективних і безпечних доз мелатоніну, а також тривалості терапії для досягнення позитивного впливу на ІР і відновлення бета-клітин.

Підготувала Ганна Кирпач



ПЕРЕВАГИ ДОСЛІДЖЕННЯ «МЕЛАТОНІН У СЛИНІ»

ТОЧНІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ГОРМОНУ ЗАБЕЗПЕЧУЄТЬСЯ СТАБІЛЬНІСТЮ ЙОГО КОНЦЕНТРАЦІЇ В СЛИНІ.

ВИЗНАЧЕННЯ МЕЛАТОНІНУ НА ПІКУ ВИДІЛЕННЯ (2.00-3.00)



Спеціальний контейнер забезпечує зберігання біоматеріалу



Зручний забір біоматеріалу (самостійно пацієнтом вдома)



Найкоротші строки в Україні

Гаряча лінія для лікарів: 0 800 219 696

dila.ua



Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № UA22961 від 11.11.2020. Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012. Аттестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO 15189:2013 (EN ISO 15189:2012, IOT) № 30001 від 04.09.2020. Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 014792 від 27.02.2020.