

БИОГЕРОНТОЛОГИЯ

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПАНКРАГЕНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

О.В.Коркушко, В.Х.Хавинсон*, В.Б.Шатило,
И.А.Антонюк-Щеглова, Е.В.Бондаренко

*Институт геронтологии Национальной АМН Украины, Киев; *Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН*

Обследованы две группы пожилых людей: 30 здоровых и 33 больных сахарным диабетом 2-го типа. У 70% больных сахарным диабетом 2-го типа ночная продукция мелатонина была достоверно снижена по сравнению со здоровыми людьми соответствующего возраста. У больных сахарным диабетом 2-го типа под влиянием панкрагена достоверно снижался уровень глюкозы натощак и при стандартном глюкозотолерантном тесте, отмечено уменьшение концентрации в плазме инсулина и индекса инсулинорезистентности. У больных, которые не получали панкраген, изменений показателей углеводного обмена не наблюдалось. Таким образом, нарушение мелатонинообразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста способствует развитию инсулинорезистентности. Применение тетрапептида панкрагена является перспективным подходом к коррекции инсулинорезистентности у людей пожилого возраста.

Ключевые слова: *пожилой возраст, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, пептид, панкраген*

Инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия являются независимыми факторами риска развития ИБС сахарного диабета 2-го типа (СД 2) [3,10]. При этом частота выявления ИР и гиперинсулинемии с возрастом увеличивается [2,9,11].

В последние годы установлена роль пинеальной железы (эпифиза) и мелатонина в регуляции углеводного обмена. Удаление эпифиза способствует развитию ИР тканей, приводит к нарушению толерантности к глюкозе, уменьшению содержания транспортера глюкозы GLUT4 в жировой и мышечной ткани, снижению синтеза гликогена в печени и мышцах [1,9,13], повышению в крови уровней глюкозы, инсулина и триглицеридов [7,8].

По нашему мнению, снижение мелатонинообразующей функции эпифиза, которое происходит при старении [4,6,12], может способствовать развитию ИР у людей пожилого возраста, а применение пептидных биорегуляторов способно оказывать

корректирующее влияние на нарушенные показатели углеводного обмена.

Цель исследования — определение предполагаемой связи между уровнем ночной экскреции 6-гидроксимелатонинсульфата (6-ГМС) и показателями углеводного обмена у людей пожилого возраста, а также изучение эффективности применения синтетического тетрапептида панкрагена [5] при метаболических нарушениях у пожилых больных с СД 2.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Участие каждого испытуемого в исследовании было добровольным и подтверждалось его подписью в форме информированного согласия. Протокол и программа исследования одобрены местным этическим комитетом.

В исследовании приняли участие две группы людей в возрасте 60-74 лет: 30 практически здоровых и 33 больных СД 2.

Больные СД не менее 3 мес до исследования находились на сахароснижающей диете (стол № 9), выполняли умеренные физические нагрузки и принимали сахароснижающий препарат глибенкламид в дозе 15 мг/сут. Несмотря на это, у них не был достигнут оптимальный уровень гликемии, о чем свидетельствовали показатели гликозилированного гемоглобина более 7.5%. После обследования больные СД были рандомизированы в две группы, которые не различались по возрасту, индексу массы тела, уровню глюкозы и гликозилированного гемоглобина.

Больные 1-й группы (16 человек) дополнительно к глибенкламиду (15 мг/сут) получали внутрь тетрапептид панкреатин (100 мкг 2 раза в сутки в течение 3 нед). Больные 2-й группы (17 человек) в этот период продолжали принимать глибенкламид (15 мг/сут). Обследование проводили перед рандомизацией и после курсового лечения, а также через 2 нед после прекращения приема панкреатина.

Концентрацию 6-ГМС в моче определяли иммуноферментным методом с использованием наборов “ABL Humburg GmbH” на анализаторе “Multiscan EX” (“Labsystems”). Ночную экскрецию 6-ГМС вычисляли как произведение концентрации 6-ГМС в 1 мл мочи и объема мочи, собранной в период с 22:00 до 7:00 ч.

Уровень гликозилированного гемоглобина определяли иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе “Cobas Integra 400 plus” (“Roche Diagnostic”). Концентрацию глюкозы в плазме крови изучали энзиматическим методом с использованием наборов “BioTest” (“Pliva-Lachema”). Стандартный тест толерантности к глюкозе (ТТГ) выполнен у больных СД. После определения уровня глюкозы натощак обследуемый принимал внутрь 75 г глюкозы, растворенной в 300 мл воды. Через 60 и 120 мин измеряли концентрацию глюкозы в плазме крови повторно. Концентрацию инсулина в плазме венозной крови определяли натощак радиоиммунным методом с использованием стандартных наборов (“Immunotech”). Рассчитывали индекс ИР (the homeostasis model assessment index — НОМА-IR):

$$\text{НОМА-IR} = \text{ГП} \times \text{ИП} / 22.5,$$

где ГП — уровень глюкозы в плазме натощак (ммоль/л); ИП — уровень инсулина в плазме натощак (мкЕД/мл).

Если НОМА-IR превышал 2.77, то это означало наличие ИР.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием программы “Excel”. Статистическую достоверность различий и изменений показателей оценивали пара-

метрическим методом с использованием *t* критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У большинства (70%) пожилых больных СД 2 ночная экскреция 6-ГМС составляла 5.5 ± 0.6 мкг, т.е. была достоверно ниже по сравнению со здоровыми людьми пожилого возраста (11.7 ± 1.3 мкг). Таким образом, снижение мелатонинообразующей функции эпифиза является одним из возможных факторов, влияющих на развитие ИР у людей пожилого возраста.

У здоровых пожилых людей уровень глюкозы в плазме натощак составил 5.88 ± 0.38 ммоль/л. У больных СД 2 под влиянием курсового применения панкреатина наблюдали статистически достоверное снижение уровня глюкозы в плазме натощак на 11.7% от исходного уровня до лечения (табл. 1). При проведении стандартного ТТГ концентрация глюкозы в плазме через 1 и 2 ч также была существенно ниже (на 10.2 и 10.4% соответственно), чем до начала применения панкреатина.

У пациентов, получавших панкреатин, наряду со статистически достоверным снижением уровня глюкозы отмечалась также тенденция к уменьшению концентрации в плазме инсулина. Это привело к достоверному уменьшению НОМА-IR на 18.8% по сравнению с данным показателем до лечения (табл. 2) и свидетельствовало о способности панкреатина приближать НОМА-IR к значению, полученному у здоровых людей (2.34 ± 0.44 отн. ед.).

Через 2 нед после отмены панкреатина дополнительный сахароснижающий эффект сохранялся у 9 (60%) из 16 больных, которые продолжали

Таблица 1. Концентрация глюкозы в плазме натощак и при стандартном ТТГ у пожилых больных СД 2, получавших разные схемы лечения

Концентрация глюкозы в плазме, ммоль/л	До лечения	После лечения
Группа 1		
натощак	9.1 ± 0.4	9.0 ± 0.4
при стандартном ТТГ		
через 1 ч	12.0 ± 0.5	11.7 ± 0.5
через 2 ч	11.2 ± 0.4	11.0 ± 0.4
Группа 2		
натощак	9.4 ± 0.3	$8.3 \pm 0.4^*$
при стандартном ТТГ		
через 1 ч	12.8 ± 0.4	$11.5 \pm 0.3^*$
через 2 ч	11.5 ± 0.4	$10.3 \pm 0.3^*$

Примечание. Здесь и в табл. 2: **p* < 0.05 по сравнению с показателем до лечения.

Таблица 2. Концентрация глюкозы, инсулина в плазме крови и HOMA-IR у пожилых больных СД 2 до и после лечения

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Концентрация глюкозы в плазме натощак, ммоль/л	9.1±0.4	9.0±0.4	9.4±0.3	8.3±0.4*
Концентрация инсулина в плазме натощак, мкЕД/мл	19.2±2.0	18.8±1.9	20.5±1.9	18.3±1.7
HOMA-IR, отн. ед.	7.8±0.8	7.5±0.7	8.5±0.8	6.9±0.7*

принимать прежнюю дозу глибенкламида. У пациентов, не получавших панкреатин, изменений концентрации инсулина и глюкозы в плазме крови, а также HOMA-IR не наблюдалось.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у большинства пожилых больных СД 2 ночная продукция мелатонина существенно снижена по сравнению со здоровыми людьми соответствующего возраста. Нарушение мелатонин-образующей функции эпифиза является одним из возможных факторов, влияющих на развитие ИР у пожилых людей. Применение тетрапептида панкреатина является перспективным направлением коррекции ИР в пожилом возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Alonso-Vale M.I., Borges-Silva C.N., Anhe G.F. et al. // Horm. Metab. Res. 2004. Vol. 36, N 7. P. 474-479.*
2. *Chang A.M., Halter J.B. // Am. J. Physiol. Endocr. Metab. 2003. Vol. 284, N 1. P. E7-E12.*
3. *Goff D.C.Jr., Zaccaro D.J., Haffner S.M., Saad M.F. // Diabetes Care. 2003. Vol. 26, N 3. P. 805-809.*
4. *Karasek M. // Exp. Gerontol. 2004. Vol. 39, N 11-12. P. 1723-1729.*
5. *Khavinson V.Kh., Gavricheva N.A., Malinin V.V. et al. // Bull. Exp. Biol. Med. 2007. Vol. 144, N 4. P. 559-562.*
6. *Magri F., Sarra S., Cinchetti W. et al. // Pineal Res. 2004. Vol. 36, N 4. P. 256-261.*
7. *Mühlbauer E., Gross E., Labucay K. et al. // Eur. J. Pharmacol. 2009. Vol. 606, N 1-3. P. 61-71.*
8. *Nishida S., Sato R., Murai I., Nakagawa S. // J. Pineal Res. 2003. Vol. 35, N 4. P. 251-256.*
9. *Picinato M.C., Haber E.P., Carpinelli A.R., Cipolla-Neto J. // J. Pineal Res. 2002. Vol. 33, N 3. P. 172-177.*
10. *Rewers M., Zaccaro D., D'Agostino R. et al. // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. P. 781-787.*
11. *Shimokata H., Muller D.C., Fleg J.L. et al. // Diabetes. 1991. Vol. 40, N 1. P. 44-51.*
12. *Touitou Y. // Exp. Gerontol. 2001. Vol. 36, N 7. P. 1083-1100.*
13. *Zanquetta M.M., Seraphim P.M., Sumida D.H. et al. // J. Pineal Res. 2003. Vol. 35, N 3. P. 141-148.*

Получено 25.01.10