

SECTION 18.

MEDICAL SCIENCES AND PUBLIC HEALTH

НАУКОВО-ДОСЛІДНА ГРУПА:

Прибила Ольга Володимирівна 

молодший науковий співробітник

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
Україна*

Зінич Олеся Вадимівна 

доктор медичних наук, керівник відділу, провідний науковий співробітник

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
Україна*

Ковальчук Алла Володимирівна 

кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
Україна*

Кушнарєва Наталія Миколаївна 

кандидат медичних наук, старший науковий співробітник

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
Україна*

Шишкань-Шишова Катерина Олександрівна 

молодший науковий співробітник

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
Україна*

ВИЗНАЧЕННЯ ГРУПОВИХ ХАРАКТЕРИСТИК БАЛАНСУ СТРЕСОВИХ / АНТИСТРЕСОВИХ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ ЗАЛЕЖНО ВІД КОМПОЗИЦІЙНО-МЕТАБОЛІЧНОГО ФЕНОТИПУ ХВОРИХ НА ЦД 2 ТИПУ

При фенотипі абдомінального ожиріння спостерігається дерегуляція гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової (ГГА) осі. Глюкокортикоїди (ГК) впливають на жировий обмін, стимулюють диференціацію та проліферацію адипоцитів через глюкокортикоїдні рецептори, кількість яких особливо висока в абдомінальній жировій тканині, завдяки чому ГК сприяють перерозподілу жиру з підшкірних у центральні депо, активують ліполіз та вивільнення у циркуляцію вільних жирних кислот [Lee 2018]. Кортизол сприяє накопиченню вісцерального жиру, провокуючи підвищену секрецію прозапальних адипокінів, які викликають подальший дисбаланс стресових / антистресових гормонів (кортизолу, ДГЕА), характерний для метаболічного синдрому та ЦД 2 типу [Tirabassi 2016].

Метою даної роботи було встановлення групових характеристик балансу стресових / антистресових кортикостероїдів залежно від композиційно-метаболического фенотипу хворих на цд 2 типу. Для визначення фенотипу обстежених пацієнтів нами застосовано перш за все критерій ступеня загального ожиріння (ІМТ), у поєднанні з кількістю вісцерального жиру – важливою ознакою гормонального дисбалансу в організмі. У обстежених 165 хворих на ЦД 2 типу віком від 31 до 83 років, після стратифікації на групи за фенотипічними ознаками (ступенем загального ожиріння (група 1 (без ожиріння) і 2 (з ожирінням)), рівнем вісцерального жиру (підгрупа 1 (з нормальним рівнем) і 2 (з високим рівнем))), нами було проаналізовано особливості показників композиції тіла, а також характеристики вуглеводного обміну та ліпідного спектру сироватки крові, рівні кортизолу та ДГЕАс. Пацієнти проходили клінічне обстеження у відділі вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», мали збережену ниркову функцію, отримували стабільну антигіпертензивну, гіполіпідемічну, пероральну цукрознижувальну терапію впродовж мінімум 6 місяців. Усі хворі підписували «Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностички, лікування та на проведення операції та знеболювання» відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я від 14 лютого 2012 року, розробленого на основі Гельсінської декларації 1975 р. та її зміненого та доповненого варіанту 2000 р, і затверджену локальною комісією з біоетики. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартних пакетів статистичних розрахунків MedStat v. 5.2 (Copyright 2002–2019) та Excell. Нормальність розподілу ознаки у виборці визначали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка (W). Результати представлені у вигляді середнього арифметичного та його стандартної похибки ($M \pm m$). Для оцінки взаємозв'язків між досліджуваними показниками застосовували кореляційний аналіз (коефіцієнт кореляції Пірсона r). Статистичну достовірність різниці показників, які характеризуються нормальним розподілом, а також коефіцієнтів кореляції, оцінювали з застосуванням критерію Ст'юдента, критичний рівень значущості приймали рівним $P \leq 0,05$.

Концентрація кортизолу в сироватці крові осіб обох підгруп без ожиріння (1.1- $18,87 \pm 0,86$ мкг/мл та 1.2 - $22,28 \pm 1,39$ мкг/мл) була достовірно вищою за таку в підгрупах осіб з ожирінням (2.1- $13,40 \pm 0,85$ мкг/мл і 2.2- $16,90 \pm 0,92$ мкг/мл). В той же час, концентрація ДГЕА була значно нижчою у пацієнтів підгруп без ожиріння 1.1 і 1.2 (відповідно, $97,47 \pm 9,29$ і $121,66 \pm 10,04$ мкг/мл) порівняно з підгрупою з ожирінням 2.1 ($169,66 \pm 12,22$ мкг/мл) ($P > 0,05$). Отже, фенотип без ожиріння характеризувався вищим рівнем стресових ГК та нижчим – антистресових, про що свідчить зниження відношення кортизол/ДГЕА в підгрупах 2.1 і 2.2 з ожирінням у порівнянні з підгрупами 1.1 і 1.2 без ожиріння, відображаючи більшу чутливість даного показника до відмінностей балансу стресових/антистресових ГК. Не відмічено достовірної різниці рівнів ГК у межах груп 1 і 2 в залежності від рівня ВЖ ($P > 0,05$).

Рівень кортизолу в групі 1 проявляв слабку негативну кореляцію з рівнем ВЖ ($r = -0,15$; $P > 0,05$), ІМТ ($r = -0,30$; $P < 0,05$), товщиною шкірної складки ($r = -0,24$; $P < 0,05$), м'язовою і кістковою масою ($r = -0,30$; $P < 0,05$), тобто вищі рівні кортизолу асоціювались з меншою кількістю вісцерального і підшкірного жиру, масою опорно-рухового апарату – проявами катаболічних процесів у худих пацієнтів. В групі 2, навпаки, виявлено пряму кореляцію кортизолу з рівнем ВЖ ($r = 0,21$; $P < 0,05$), ОТ та ОТ/ОС ($r = 0,13$; $0,18$; $0,10 < P < 0,05$) – ознака стимуляції депонування жиру у вісцеральному депо огрядних пацієнтів. Як відомо, посилену периферичну продукцію кортизолу у вісцеральній жировій тканині пов'язують зі збільшенням експресії та активності ферменту 11 β -гідроксістероїддегідрогенази типу 1 (11 β -ГСД), який здійснює локальну внутрішньоклітинну конверсію неактивного кортизону в активний кортизол.

Повідомляють, що МС, ІР/гіперінсулінемія, ожиріння та ЦД 2 типу супроводжувались змінами активності 11 β -ГСД, зокрема відзначали паралельне наростання ІР підвищення рівня кортизолу та збільшення відношення кортизолу / ДГЕА [Dube 2015, Shukla 2019, Yildiz 2021].

Нами виконано визначення активності 11 β -ГСД в сироватці крові частини пацієнтів, які належали до кожної з досліджуваних груп (сумарно у 75 осіб) (табл.).

Таблиця

Результати оцінки активності 11 β -ГСД та рівнів глюкокортикоїдів у сироватці крові хворих на ЦД з різними фенотипами (n=75; M \pm m)

Підгрупи за рівнем ВЖ	Показники балансу ГК				Групові характеристики			
	11 β -ГСД, од	Кортизол сиров, мкг/дл	ДГЕАс, мкг/дл	Кортизол / ДГЕАс	Рівень ВЖ, од	Інсулін, мкОд/мл	ОТ, см	Шкірна складка, мм
ГРУПА 1 – без ожиріння (ІМТ <30 кг/м²) n=72								
Підгрупа 1.1 – ВЖ<12 од								
1.1 (n=17)	4,70 \pm 0,15	19,79 \pm 1,37	120,18 \pm 12,62	0,20 \pm 0,03	7,88 \pm 0,43	14,16 \pm 2,06	88,00 \pm 2,97	23,94 \pm 1,55
P 1.1 – 1.2	-	-	-	-	*	*	*	-
P 1.1 – 2.1	*	*	*	*	-	-	*	*
P 1.1 – 2.2	*	*	*	(*)	-	-	*	*
Підгрупа 1.2 – ВЖ>12 од								
1.2 (n=25)	4,90 \pm 0,19	21,67 \pm 1,54	128,37 \pm 13,04	0,21 \pm 0,03	14,12 \pm 0,37	18,11 \pm 2,51	95,79 \pm 1,88	26,52 \pm 1,44
P 1.2 – 2.1	*	*	(*)	*	*	-	(*)	*
P 1.2 – 2.2	*	*	-	(*)	-	-	*	*
ГРУПА 2 – з ожирінням (ІМТ \geq30 кг/м²) n=93								
Підгрупа 2.1 – ВЖ <12 од (
2.1 (n=14)	4,26 \pm 0,16	13,08 \pm 0,72	159,29 \pm 9,58	0,09 \pm 0,01	9,82 \pm 0,42	21,37 \pm 4,85	103,50 \pm 4,15	32,14 \pm 2,27
P 2.1 – 2.2	-	*	-	*	*	-	-	-
2.2 (n=19)	4,12 \pm 0,21	16,04 \pm 0,69	155,92 \pm 10,92	0,12 \pm 0,01	16,82 \pm 0,69	20,14 \pm 3,36	110,76 \pm 3,97	35,58 \pm 1,93

Примітка. Авторська розробка. * – достовірна різниця показників між підгрупами ($P < 0,05$); (*) – тенденція до достовірності різниці показників ($0,1 < P > 0,05$); - - відсутність достовірної різниці ($P > 0,05$).

В даній вибірці пацієнтів середні показники кортизолу, ДГЕА, відношення кортизол/ДГЕА були близькими до таких в аналогічних групах пацієнтів загальної когорти. В підгрупах пацієнтів без ожиріння 1.1 і 1.2 середні концентрації кортизолу в сироватці крові наближались до верхньої границі норми та були достовірно вищими у порівнянні з відповідними підгрупами осіб з ожирінням (відповідно 2.1 і 2.2). При цьому рівні ДГЕА мали тенденцію до зниження, в результаті величини відношення кортизол/ДГЕА значно нижчі в обох підгрупах з ожирінням ($P < 0,05$). Ці зміни супроводжувались достовірним зниженням активності 11 β -ГСД в сироватці крові пацієнтів підгруп з ожирінням (2.1 і 2.2) порівняно з відповідними підгрупами осіб без ожиріння 1.1 і 1.2 ($P < 0,05$). Кореляційний аналіз в розглянутій вибірці пацієнтів (табл. 2) підтвердив виявлений в загальних групах характер взаємозв'язків між показниками кортикостероїдів та іншими характеристиками.

В підгрупах без ожиріння 1.1 і 1.2 рівень кортизолу в сироватці крові проявляв позитивну кореляцію з % загального жиру ($r= 0,40$; $P<0,05$ і $0,25$) та активністю 11β -ГСД ($r=0,53$ і $0,14$), але негативно корелював з показником підшкірного жиру ($r= -0,63$ і $-0,44$; $P<0,05$) та ОТ ($r= -0,50$; $P<0,05$ і $-0,04$), і не асоціювався з рівнем ВЖ.

В підгрупах 2.1 і 2.2, на відміну від групи 1, виявлено негативну кореляцію кортизолу з 11β -ГСД ($r= -0,55$; $P<0,05$) та пряму кореляцію – з рівнями ВЖ ($r=0,38$ і $0,43$; $P<0,05$), ОТ ($r=0,38$ і $0,38$; $P<0,05$) і шкірної складки ($r=0,19$ і $0,29$; $P>0,05$).

Отримані дані можуть відображати складний характер асоціацій між процесами утворення кортизолу в різних депо жирової тканини та в корі наднирників, при цьому на основі окремих досліджених показників важко визначити причинно-наслідкові зв'язки. Проте ці результати дозволяють окреслити певні групові тенденції зміни цих показників в залежності від фенотипу, а саме підвищений рівень катаболічного гормону кортизолу поряд зі зниженням його функціонального антагоніста ДГЕА у групі пацієнтів без ожиріння, на відміну від більш низького рівня кортизолу і високого – анаболічних чинників (ДГЕА та інсуліну) у групі з ожирінням, на тлі вищих показників ВЖ, ОТ та підшкірного жиру.

Список використаних джерел:

1. Lee RA, Harris CA, Wang JC. Glucocorticoid receptor and adipocyte biology. *Nucl Receptor Res.* 2018;5:101373.
2. Tirabassi G, Muscogiuri G, Colao A, Bale G. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis increases central body fat accumulation in males affected by diabetes mellitus and late-onset hypogonadism. *Endocr. Pract.* 2016; 22(4): 427-433.
3. Dube S, Norby B, Pattan V, et al. 11β -Hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 activities in subcutaneous adipose tissue in humans: implications in obesity and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: E70-76. doi: 10.1210/jc.2014-3017.
4. Shukla R, Basu A, Manda B, et al. 11β Hydroxysteroid dehydrogenase – 1 activity in type 2 diabetes mellitus: a comparative study. *BMC Endocr Disord* 2019;19(15). <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0344-9>
5. Yildiz M, Isik E, Yavas Z, Keskin M, et al. Clinical and hormonal profile correlate with molecular characteristics in patients with 11β -hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(9): e3714-e3724. doi: 10.1210/clinem/dgab225.