

УДК 616-008.9.397-056.52:612.015.81:616.379-008.64
DOI: 10.15587/2313-8416.2016.59277

ВІДНОШЕННЯ КОРТИЗОЛ/ДГЕА ТА ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ СИРОВАТКИ КРОВІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З РІЗНИМ ІНДЕКСОМ ВІСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРІННЯ

© Н. М. Кушнарьова, В. В. Корпачев, О. В. Корпачева-Зінич, Н. М. Гуріна, О. В. Прибила

Метою роботи було визначити можливість використання індексу вісцерального ожиріння (ІВО) для виявлення порушень ліпідного обміну та балансу кортикостероїдів у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Показано, що збільшення величини ІВО супроводжувалось несприятливими кількісними змінами ліпідного спектру сироватки крові (підвищення рівня тригліцеридів і зниження – ліпопротеїнів високої щільності) та концентрації кортикостероїдів (відношення кортизол/ дегідроепіандростерон)

Ключові слова: індекс вісцерального ожиріння, цукровий діабет 2 типу, ліпідний спектр, кортизол, дегідроепіандростерон

Aim of the work. To determine the possibility of using visceral adiposity index (VAI) for diagnostics of the lipid metabolism disorders and corticosteroid balance in patients with diabetes mellitus type 2 (DM2).

Methods. In 19 patients with diabetes mellitus type 2 older than 50 years old were detected body mass, height, waist size, blood serum lipid spectrum (triglycerides LPHD), were calculated body mass index (BMI), VAI, cortisol/dehydroeipandrosterone (DHEA) ratio.

Results. The examined patients were divided into 3 groups (tertiles) on VAI rate. An increase of VAI tertile was attended by the changes of blood serum lipid spectrum (increase of TG levels and decrease of LPHD, increase of LPVLD). The changes of lipid rates in I–III tertiles on VAI level did not depend on BMI rates and waist size (WS) as indicators of the general and abdominal adiposity respectively, on the contrary in III group there was fixed an increase of hypodermic adipose plica. There was not revealed an increase of C-peptide concentration (insulin secretion characteristics). An increase of VAI value in patients with DM2 was also attended with unfavorable quantitative changes of corticosteroid concentration namely an increase of cortisol level and decrease of DHEA-C (DHEA-sulfate) level. In groups of patients with low and high VAI there was revealed the different character of correlative interconnection between VAI value and cortisol, DHEA-C levels, cortisol/DHEA ratio that is: the direct (physiological) correlation detected in the conditions of the low VAI was changed into an opposite one in patients with the high VAI that demonstrated the disturbance of the balance between cortisol and DHEA that must to counterpoise one another in the normal conditions.

Conclusion. VAI is the more sensitive indicator for assessment of the general and abdominal adiposity parameters and the lipid spectrum rates comparing with BMI and WS. VAI value demonstrated an interconnection with disturbance of cortisol/DHEA ratio and LPVLD levels that indicates the possibility of using VAI and cortisol/DHEA coefficients for assessment of the disturbance of lipid balance and corticosteroid balance in patients with DM2

Keywords: visceral adiposity index, diabetes mellitus type 2, lipid spectrum, cortisol, DHEA

1. Вступ

Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) характеризується значними гормонально-метаболічними зрушеннями, які охоплюють практично всі ланки обміну речовин в організмі. Ці порушення розвиваються на основі зниженої чутливості до інсуліну периферичних тканин, або інсулінорезистентності, у зв'язку з чим даний стан отримав назву інсулінорезистентного синдрому (ІРС). Часто вживають термін «метаболічний синдром» (МС), який позначає комплекс чинників ризику серцево-судинних захворювань, таких як ожиріння, дисліпідемія, порушення вуглеводного обміну. До цих чинників останнім часом долучають порушення обміну білків, пуринів та дисбаланс гормонів і гормонально-активних біосполук [1].

Відомо, що розвитку ІРС та ЦД 2 сприяють неправильний спосіб життя, надмірне харчування, а також зовнішні токсичні речовини та гострі і хронічні

стреси. Серед причин діабету розрізняють внутрішні та зовнішні патогенетичні фактори. До внутрішніх факторів належать: спадкові генетичні дефекти, гормональний дисбаланс, метаболічні порушення, деякі захворювання, вікові зміни, оксидативний стрес, мутації ядерних і мітохондріальних ДНК, апоптоз, зниження кількості стовбурових клітин. Зовнішні фактори: кліматичні, забруднення середовища, токсини, хімічні фактори, куріння, ультрафіолетове, електромагнітне, радіоактивне випромінювання, неповноцінне харчування, дефіцит вітамінів і мінеральних компонентів, психоемоційний стрес [2–5].

Наявність стресових факторів провокує включення неспецифічної реакції у вигляді загального адаптаційного синдрому, що призводить до маніфестації ЦД 2 у разі його латентного перебігу, а за генетичної схильності служить причиною виникнення захворювання. Зовнішні та внутрішні стресові впли-

ви сприяють прояву низки несприятливих фенотипів: аліментарно-кінетичного (включаючи ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемію, прокоагуляційний і прозапальний статус), соціального (психо-емоційні розлади), сексуального (розлади статевої сфери). Дані фенотипи, згідно з поглядами В. В. Корпачева, відповідають реалізації основоположних інстинктів людини: харчового (енергетичне забезпечення), соціального (самозбереження, образ і стиль життя) і відтворення, відповідно [6]. Реалізація цих фенотипів залежить від наявної комбінації зовнішніх та внутрішніх стресових факторів, які впливають на експресію або репресію відповідних генів, викликаючи стійкі епігенетичні модифікації.

Одним з найважливіших механізмів адаптації організму до стресу є активація симпато-адреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем, що проявляється підвищенням секреції катехоламінів і глюкокортикоїдів. Кортизол та адреналін – головні гормони, що забезпечують негайну відповідь на гострий стрес, відому як «бийся або біжи» («fight-or-flight» response), постачаючи м'язи високоенергетичними субстратами для активної реакції. Хронічний стрес викликає аналогічні реакції, хоча і менш виразні. При цьому глюкокортикоїди підвищують рівень глюкози в крові, посилюють катаболізм жирів та білків. Швидкий ліполіз запасних ліпідів з виділенням в кров вільних жирних кислот як додаткового джерела енергії збільшує споживання кисню і протидіє анаболічним ефектам інсуліну, викликаючи периферичну інсулінорезистентність. При передозуванні препаратів глюкокортикоїдів або хворобі Іценко-Кушинга можуть розвинути прояви позапанкреатичного «стероїдного діабету» [7–9].

Нормальна відповідь організму на будь-який стрес, одночасно з підвищенням продукції гормону стресу – кортизолу, включає синхронне посилення виділення адреналового прогормона – дегідроепіандростерону (ДГЕА), який згладжує деякі негативні ефекти кортизолу [10, 11]. ДГЕА розглядають як буферний стероїд, який циркулює в периферичній крові у вигляді ДГЕА-С та є природним антиглюкокортикоїдом – антигормоном по відношенню до кортизолу. ДГЕА має слабку андрогенну активність і виступає попередником в системі синтезу статевих стероїдів. У периферичних тканинах гормон здатний перетворюватися в сильні андрогени – тестостерон і дигідротестостерон (через *5 α -редуктазу*) або естрогени (через *ароматазу*). Під впливом ДГЕА вступають в дію декілька механізмів: збільшення чутливості до інсуліну; пригнічення глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD), що може модифікувати ліпідний спектр; пригнічення агрегації тромбоцитів; уповільнення росту клітин. Люди з низьким рівнем ДГЕА-С мають схильність до розвитку атеросклерозу і цукрового діабету [12, 13].

Реакцією на тривалий хронічний стрес може бути неадекватна адаптація, яка полягає у виділенні більшої кількості кортизолу і значно меншого – ДГЕА. Такий дисбаланс веде до цілого ряду пов'язаних зі стресом руйнівних метаболічних наслідків,

в числі яких гіперглікемія, дисліпідемія, гіпотирозидизм, зниження загального обміну, накопичення абдомінального жиру, посилення катаболізму білків. Це може супроводжуватися гіпертензією, пригніченням імунної системи, неврологічними розладами, порушеннями в статевій і ментальній сфері, прискореним старінням, змінами кістково-хрящового і м'язового апарату. Той факт, що рівень ДГЕА помітно знижується з віком, посилює небезпеку стресів для літніх людей [14].

Інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія можуть бути відповідальними за мультигормональну дисрегуляцію при ЦД 2 та ІРС. Відомо, що паралельно наростанню інсулінорезистентності спостерігається підвищення рівня кортизолу і збільшення відношення кортизол/ДГЕА [4, 15]. При хронічному підвищенні рівня кортизолу організм тривало залишається в стані інсулінорезистентності, реакцією на що стає збільшення утворення інсуліну в підшлунковій залозі. Клітини, не отримуючи достатньо вуглеводів, піддаються стресу від нестачі енергії, стимулюють вироблення стресових гормонів, і коло замикається, приводячи до подальшого збільшення ІР і розвитку ЦД 2 типу [11, 13].

2. Обґрунтування дослідження

Відомо, що при ІРС та ЦД 2 значно страждає обмін ліпідів, що викликає порушення їх засвоєння, транспортування та утилізації для отримання енергії. Обмін ліпідів підлягає гормональній регуляції, в якій головну роль відіграють інсулін та адреналові гормони, разом із статевими та тиреоїдними гормонами. Кортизол підвищує активність ліпопротеїніліпази, головного жирозапасаючого ферменту. При цьому він також підвищує активність гормон-чутливої ліпази, головного ферменту, що вивільняє жирні кислоти з ТГ. Інсулін підвищує жиронакопичувальні властивості кортизолу і при цьому блокує його жиропалювальну функцію. Інсулін посилює активність у вісцеральній жировій тканині ферменту 11-бета-гідроксистероїдегідрогенази (11-HSD), який перетворює неактивний кортизон в активний кортизол. Це веде до збільшення рівня кортизолу, який по тім призводить до посилення резистентності до інсуліну. Інсулін і трийодтиронін (Т3), а також статеві гормони збільшують утворення рецепторів ЛПНЩ, а глюкокортикоїди (в основному кортизол) – зменшують. Ефекти інсуліну і Т3, ймовірно, можуть пояснити механізм гіперхолестеринемії і збільшення ризику атеросклерозу при цукровому діабеті або гіпотиреозі [8, 12, 13].

Отже, в залежності від фенотипу організму, в патогенезі ІРС і ЦД 2 можуть брати участь як порушення аліментарно-кінетичної рівноваги, так і дисбаланс статевих стероїдів та дисрегуляція стресових і антистресових гормонів.

Для того, щоб оцінити несприятливий внесок кожного з цих чинників, важливо визначити, який з метаболічних фенотипів переважає у пацієнта. Най-

більш поширеним підходом для визначення ризику ускладнень ІРС на практиці сьогодні залишаються визначення індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії (ОТ), відношення обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС), а також визначення дисліпідемії (шляхом виміру в сироватці крові концентрації загального холестерину (ЗХС) і холестерину в окремих класах ліпопротеїнів). Проте ці методи не дозволяють кількісно оцінити співвідношення підшкірного та вісцерального жиру та не відбивають функціональних властивостей жирової тканини у цих депо.

Нещодавно був розроблений і почав використовуватись в клініці новий метод для визначення дисфункції жирової тканини шляхом розрахунку індексу вісцерального ожиріння (ІВО) (Visceral Adiposity Index – VAI). Цей індекс використовує як антропометричні виміри (ІМТ, ОТ), так і метаболічні параметри (ТГ, ЛПВЩ), тобто одночасно враховує характер розподілу та функцію жиру, тобто дозволяє отримати інтегральну оцінку впливу чинників ІРС через головні показники обміну ліпідів. Показано, що ІВО, на відміну від попередніх сурогатних маркерів, добре корелює зі ступенем інсулінорезистентності, кардіометаболічним ризиком та ЦД 2 типу [15, 16]. Проте, для диференційного встановлення провідного фенотипу у пацієнта, цей індекс доцільно доповнити дослідженням адреналових гормонів, які характеризують катаболічну спрямованість метаболізму.

3. Мета дослідження

Вивчення взаємозв'язків між характером розподілу жиру в організмі хворих на ЦД 2 типу (визначеним за показником ІАО), співвідношенням стресових/антистресових гормонів та показниками ліпідного комплексу сироватки крові хворих на ЦД 2 типу.

4. Матеріали та методи

Обстежено 19 хворих на ЦД 2 типу віком більше за 50 років, з них 10 жінок і 9 чоловіків, які обстежувались у відділенні вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України». Хворі отримували пероральну цукрознижуючу терапію і знаходились у стані компенсації або субкомпенсації.

У пацієнтів вимірювались: маса тіла, зріст, об'єм талії та стегон (ОТ і ОС), розраховувався індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²) за формулою: ІМТ=маса тіла (кг)/зріст² (м²). Для оцінки стану вуглеводного обміну визначали концентрацію глюкози у капілярній крові пацієнтів за допомогою електрохімічного методу з використанням глюкометра «One Touch Ultra», натще та постпрандіально протягом дня. Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) досліджували імунотурбідиметричним методом, С-пептиду, кортизолу, дегідроепіандростерону сульфату (ДГАЕ-С) оцінювали за даними аналізів, виконаних методом імуноферментного аналізу.

Стан ліпідного обміну у обстежених пацієнтів оцінювали за допомогою методу гомогенної ензиматичної колориметрії за рівнем в сироватці крові показників ліпідного спектру: загального холестерину (ЗХС), нормальні величини 3,0–6,0 ммоль/л; тригліцеридів (ТГ), норма 0,4–1,53 ммоль/л; холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), середній нормальний рівень <3,37 ммоль/л; холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), норма 1,03–1,81 ммоль/л [17].

Індекс вісцерального ожиріння (ІВО) обчислювали за формулами для чоловіків і жінок [15]:

$$\text{Males : VAI} = \left(\frac{WC}{39.68 + (1.88 \times BMI)} \right) \times \left(\frac{TG}{1.03} \right) \times \left(\frac{1.31}{HDL} \right),$$

$$\text{Females : VAI} = \left(\frac{WC}{36.58 + (1.89 \times BMI)} \right) \times \left(\frac{TG}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{HDL} \right).$$

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартного пакету аналізу «Excell» з використанням критерію Ст'юдента. Різницю показників між групами та коефіцієнти кореляції вважали достовірними при P<0,05. Величина показника 0,05<P<0,1 свідчила про наявність тенденції до вірогідності розходжень значень показників, що порівнювались. При величинах коефіцієнту кореляції Пірсона r<0,25 кореляцію вважали слабкою, при 0,25<r<0,75 – помірною, при r>0,75 – сильною. Нормальність розподілення отриманих результатів перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлка [18].

5. Результати дослідження

Порівняння клініко-лабораторних показників у обстежених хворих на ЦД 2 типу різної статі на виявило між групами чоловіків і жінок не вірогідної різниці з жодного з досліджуваних загально-клінічних, антропометричних, метаболічних і гормональних показників, у тому числі показників ліпідного спектру та рівнів кортикостероїдів (P>0,05, дані не наведені). Значення ІВО між групами чоловіків і жінок також не мали достовірної різниці, становлячи відповідно 3,09±0,67 та 3,86±0,71 (P>0,05). Це дало підставу далі розглядати об'єднані групи пацієнтів різної статі.

Обстежених хворих на ЦД 2, після ранжування за рівнем ІВО, було розділено на три групи (тертилі):

I групу (нижній тертиль) склали 7 хворих (5 чоловіків і 2 жінки) з відносно низькими значеннями ІВО, у межах від 1,39 до 1,91 (1,73±0,08; медіана 1,86);

II групу (середній тертиль) – 7 хворих (2 чоловіки і 5 жінок) з середніми значеннями ІВО, які знаходились у межах від 2,46 до 3,77 (3,22±0,18; медіана 3,02);

III групу (верхній тертиль) – 5 хворих (2 чоловіки і 3 жінки) з високими значеннями ІВО, від 4,25 до 9,01 (6,35±0,89; медіана 6,22).

Між розглянутими групами пацієнтів не спостерігалось достовірної різниці за показниками ІМТ і ОТ (табл. 1), хоча ці показники входять до формули розрахунку ІВО. Також між групами пацієнтів не було достовірної різниці за станом компенсації вуглеводного обміну: рівнів глікемії натще і постпрандіально, глікованого гемоглобіну, рівнів С-пептиду (як характеристики інсуліносекреторної функції підшлункової залози).

У II і III групах відзначено збільшення товщини шкірної жирової складки (ТЖС) порівняно з I групою (табл. 1), що позначає збільшення товщини підшкірного жиру, без зростання абдомінального жиру у порівнянні з іншими групами.

У обстежених хворих спостерігались характерні для ЦД та ІРС підвищення рівнів ТГ і зниження ЛПВЩ, без помітного підвищення рівня ЛПНЩ (табл. 2).

6. Обговорення результатів

Для оцінки стану ліпідного обміну у пацієнтів різних груп ми проаналізували ліпідний спектр сироватки крові. Відомо, що різні фракції ліпопротеїнів в сироватці крові виступають транспортною формою

ліпідних сполук, зокрема триацилгліцеридів, які доставляють жирні кислоти до місць їх споживання. Отримані результати щодо змін показників ліпідного спектру у хворих з різним рівнем ІВО, зокрема підвищення загальної концентрації ТГ, відбивають функціональні зрушення, які стосуються процесів транспорту та утилізації жирних кислот в організмі. Чим вище рівень в крові ТГ, тим значнішим є порушення активного рецепторного поглинання клітинами головних енергетичних субстратів – насичених та ненасичених жирних кислот у складі ЛПДНЩ, і тим вище небезпека енергетичного голодування периферичних тканин [2, 3].

Це спостереження доповнює раніше отримані нами дані про те, що більш високі значення ІВО у тих же групах хворих на цукровий діабет 2 типу (верхній тертиль) асоціювались з найбільш виразними змінами жирнокислотного спектру фракції тригліцеридів сироватки крові, за рахунок збільшення частки пальмітинової С_{16:0} і стеаринової С_{18:0} ЖК і зниження вмісту ненасичених ЖК (олеїнової С_{18:1} і лінолевої С_{18:2}). Оскільки ненасичені жирні кислоти вважаються більш ефективним, ніж насичені ЖК, субстратом для бета-окислення, зниження їх частки у складі фракції ТГ свідчить про погіршення енергетичного статусу периферичних тканин.

Таблиця 1

Антропометричні показники та характеристики вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу в групах, виділених в залежності від індексу вісцерального ожиріння (M±m)

Характеристика групи за рівнем ІВО	ІВО	Глікований гемоглобін HbA1c, %	ІМТ, кг/м ²	ОТ, см	Товщина підшкірної складки, см	С-пептид, нг/мл	Глікемія натще, ммоль/л	Глікемія постпранд., ммоль/л
I – нижній тертиль, n=7	1,73±0,08	7,66±0,42	30,71±1,68	96,42±2,75	20,0±1,8	2,48±0,40	8,50±1,24	7,91±1,27
II – середній тертиль, n=7	3,22±0,18	8,00±0,45	35,71±2,64	109,28±6,38	29,57±1,82	2,52±0,21	9,18±0,88	7,24±1,42
III – верхній тертиль, n=5	6,35±0,89	8,86±0,93	32,26±2,56	103,8±4,04	36,0±1,87	2,28±0,51	9,72±1,03	11,30±2,48
P I–II		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P I–III		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P II–III		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таблиця 2

Показники ліпідного спектру сироватки крові, концентрації кортизолу та ДГЕА-С у хворих на ЦД 2 типу в групах, виділених в залежності від індексу вісцерального ожиріння (M±m)

Характеристика групи за рівнем ІВО	ІВО	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	Кортизол, мкг/дл	ДГЕА-С, мкг/дл	Відношення (кортизол/ДГЕА-С)×10
I – нижній тертиль, n=7	1,73±0,08	4,68±0,28	1,24±0,10	1,19±0,09	2,56±0,23	0,41±0,06	16,11±1,01	129,39±8,08	1,21±0,08
II – середній тертиль, n=7	3,22±0,18	4,73±0,63	1,94±0,22	1,15±0,10	2,52±0,40	0,66±0,15	17,21±1,11	123,17±6,61	1,41±0,13
III – верхній тертиль, n=5	6,35±0,89	4,87±0,45	3,61±0,31	0,87±0,04	3,02±0,39	0,98±0,11	19,99±1,02	91,10±5,15	2,54±0,55
P I–II		>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P I–III		>0,05	<0,001	<0,05	<0,10	<0,01	<0,05	<0,01	<0,001
P II–III		>0,05	<0,001	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01	<0,001

У групах хворих I-III при збільшенні ІВО виявлено вірогідне підвищення в сироватці крові концентрації ТГ, зниження рівня ЛПВЩ, і тенденцію до збільшення ЛПНЩ і ЛПДНЩ. Рівні ЗХС і ЛПНЩ у всіх трьох досліджуваних групах хворих були приблизно однаковими ($P>0,05$) та залишались у межах референтних значень.

Підвищення рівня ТГ, разом зі зниженням рівня антиатерогенної фракції холестерину – ЛПВЩ, асоціюються з порушенням енергетичного та ліпідного гомеостазу в організмі та підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень. Звідси випливає, що індекс ІВО, включаючи до розрахунку дані ліпідні параметри, є чутливим до їх зміни як показник ризику ІРС та ССЗ, незалежно від показників ІМТ та ОТ.

Той факт, що у осіб з більш високим ІВО спостерігався вищий рівень ТГ та їх основної транспортної форми – ЛПДНЩ, може відображати сповільнення поглинання і засвоєння клітинами жирних кислот, які переносяться цими ліпідними фракціями.

В плазмі крові, під впливом ендотеліальної ліпопротеїнази, триацилгліцериди у складі ЛПДНЩ перетворюються на ЛПНЩ – транспортну форму холестерину та ненасичених жирних кислот від печінки до органів і тканин. Підвищення рівня ЛПДНЩ в циркуляції свідчить про погіршення захоплення клітинами холестерину, необхідного для потреб формування мембран і стероїдогенезу, а також про дефіцит есенціальних поліненасичених жирних кислот. Цей дефіцит, згідно з сучасними поглядами, може бути підґрунтям процесів атерогенезу [3].

Оскільки холестерин в крові знаходиться, головним чином, у складі ЛПНЩ, відсутність підвищення рівнів та значної різниці концентрацій ЗХС та ХС ЛПНЩ між розглянутими нами групами можна вважати взаємопов'язаними. Цей зв'язок проявлявся у виявлених нами кореляціях між ЗХС та ЛПНЩ.

Визначення концентрацій стресового гормону кортизолу і «антистресового» – ДГЕА-С показало відмінність цих показників між групами хворих з різними рівнями ІВО. За умов практично незмінної в усіх групах концентрації С-пептиду, можна припустити, що більш високий індекс ІВО спостерігався у хворих, у яких більше проявлялись несприятливі ефекти порушеного відношення кортизол/ДГЕА на метаболізм ліпідів.

З підвищенням тертія ІАО спостерігалось збільшення концентрації кортизолу з одночасним зниженням ДГЕА, внаслідок чого відношення кортизол ДГЕА достовірно підвищувалось у II і III групах порівняно з I групою хворих. Відношення кортизол / ДГЕА в III групі мало максимальне значення, достовірно більше за таке у I і II групах.

Кореляційний аналіз показав зміну характеру взаємозв'язку між рівнями кортизолу та ДГЕА зі збільшенням ІВО. Якщо в I групі між цими показниками відзначено помірну пряму кореляцію ($r=0,33$; $P<0,05$), то в III групі виявлялась сильна зворотна кореляція ($r=-0,88$; $P<0,05$).

Аналогічна картина спостерігалась щодо зв'язків відношення кортизол/ДГЕА та ТГ: у той час, як в I групі виявлено помірну пряму кореляцію між цими показниками ($r=0,64$; $P<0,05$), у III групі ці кореляції змінювались на зворотні ($r=-0,55$; $P<0,05$).

У II і III групах виявлено помірну пряму кореляцію ТЖС з рівнем кортизолу ($r=0,61$ і $0,62$ відповідно, $P<0,05$). Крім того, у групі III мала місце зворотна кореляція між ТЖС та рівнем ДГЕА-С ($r=-0,52$, $P<0,05$), на відміну від I групи хворих. Також виявлено сильні прямі кореляційні зв'язки між рівнями ЗХС та ЛПНЩ у хворих II, III груп ($r=0,83$ та $r=0,85$ відповідно). Виявлені зміни характеру взаємозв'язку між рівнями кортизолу та ДГЕА у групах хворих з різним значенням ІВО можуть вказувати на те, що у хворих при нижчих значеннях ІВО зберігався близький до фізіологічного прямий зв'язок між рівнями кортизолу та ДГЕА, а при високих ІАО відбувався патологічний кількісний перерозподіл цих гормонів.

Виявлення взаємозв'язків між незалежними показниками, що характеризують ліпідний обмін та баланс кортикоїдних гормонів, відображає той факт, що вони знаходяться у певних взаємовідносинах, хоча важко говорити про первинність або вторинність змін цих чинників. Відомо, що кортизол збільшує активність ліпопротеїнази (ЛПЛ), сприяючи перетворенню ЛПДНЩ на ЛПНЩ. Одночасно кортизол знижує утворення рецепторів ЛПНЩ, гальмуючи залежне від апо-В поглинання ЛПНЩ клітинами та елімінацію холестерину з кровотоку [19]. Кортизол як антагоніст інсуліну також підвищує активність гормон-чутливої ліпази, яка вивільняє жирні кислоти з депонованих ТГ, а циркуляція вільних ЖК викликає ІР гепатоцитів та інших тканин [2]. За умов зниження рівня «антикортизолового» гормону ДГЕА, негативні ефекти кортизолу лише посилюються [13]. Дані впливи на ліпідний обмін, поряд зі стимулюванням катаболізму білків та утворення глюкози з амінокислот, можуть пояснювати несприятливу дію виявленого нами підвищення збільшення відношення кортизол/ДГЕА на ліпідні показники у пацієнтів III групи.

Отже, при виявленні у пацієнта високих показників ІАО (>4) у поєднанні з високим відношенням кортизол/ДГЕА, можна допустити, що порушення балансу стресових і антистресових глюкокортикоїдів може бути провідною причиною змін ліпідного і вуглеводного обміну. Відповідно до цього, до лікування таких пацієнтів доцільно включити засоби впливу на даний патогенетичний механізм, що потребує дальших досліджень.

7. Висновки

1. У хворих на ЦД 2 типу з високим ІАО виявлено збільшення відношення кортизол/ДГЕА, за відсутності значного підвищення секреції інсуліну (невисокий рівень С-пептиду).

2. Індекс вісцерального ожиріння корелював із відношенням кортизол/ДГЕА та рівнем ЛПДНЩ. При цьому у групах хворих з низьким і високим ІВО виявлено різний характер кореляційних взаємозв'яз-

ків між величиною ІВО та рівнями кортизолу, ДГЕ-А-С, відношення кортизол/ДГЕА.

3. Индекс ІВО, на відміну від показників ІМТ та ОТ, є більш чутливим показником для оцінки параметрів загального та абдомінального ожиріння, порушення ліпідного спектру та балансу кортикостероїдів у хворих на ЦД2.

Література

1. Geetha, L. Prevalence and Clinical Profile of Metabolic Obesity and Phenotypic Obesity in Asian Indians [Text] / L. Geetha, M. Deepa, R. M. Anjana, V. Mohan // *Journal of Diabetes Science and Technology*. – 2011. – Vol. 5, Issue 2. – P. 439–446. doi: 10.1177/193229681100500235

2. Титов, В. Н. Атеросклероз – проблема общей биологии: нарушение биологических функций питания и эндоэкологии [Текст] / В. Н. Титов // *Успехи современной биологии*. – 2009. – Т. 129, № 2. – С. 124–143.

3. Титов, В. Н. Статины, холестерин, жирные кислоты и сахарный диабет [Текст] / В. Н. Титов // *Научный диалог*. – 2013. – № 3 (15). – С. 148–183.

4. Aronson, D. Cortisol – Its Role in Stress, Inflammation, and Indications for Diet Therapy [Text] / D. Aronson // *Today's Dietitian*. – 2009. – Vol. 11, Issue 11. – P. 38.

5. Jablonka, E. Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution [Text] / E. Jablonka, G. Raz // *The Quarterly Review of Biology*. – 2009. – Vol. 84, Issue 2. – P. 131–176. doi: 10.1086/598822

6. Корпачев, В. В. Эволюция взглядов в диабетологии [Текст] / В. В. Корпачев, О. В. Корпачева-Зинич. – К: Книга-плюс, 2011. – 224 с.

7. Bauer, M. E. Glucocorticoids and DHEA: Do they have a role in immunosenescence? [Text] / M. E. Bauer, C. M. M. Jeckel, C. Bonorino, F. Ribeiro, C. Luz. – *Handbook on Immunosenescence*. – Springer Science, 2009. – P. 833–862. doi: 10.1007/978-1-4020-9063-9_43

8. Hughes, K. A. Recycling Between Cortisol and Cortisone in Human Splanchnic, Subcutaneous Adipose, and Skeletal Muscle Tissues In Vivo [Text] / K. A. Hughes, K. N. Manolopoulos, J. Iqbal, N. L. Cruden, R. H. Stimson, R. M. Reynolds et. al // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61, Issue 6. – P. 1357–1364. doi: 10.2337/db11-1345

9. Gross, K. L. Tissue-specific glucocorticoid action: a family affair [Text] / K. L. Gross, J. A. Cidlowski // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2008. – Vol. 19, Issue 9. – P. 331–339. doi: 10.1016/j.tem.2008.07.009

10. Buford, T. W. Impact of DHEA(S) and cortisol on immune function in aging: a brief review [Text] / T. W. Buford, D. S. Willoughby // *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. – 2008. – Vol. 33, Issue 3. – P. 429–433. doi: 10.1139/h08-013

11. Phillips, A. C. Cortisol, DHEA sulphate, their ratio, and all-cause and cause-specific mortality in the Vietnam Experience Study [Text] / A. C. Phillips, D. Carroll, C. R. Gale, J. M. Lord, W. Arlt, G. D. Batty // *European Journal of Endocrinology*. – 2010. – Vol. 163, Issue 2. – P. 919–923. doi: 10.1530/eje-10-0299

12. McNelis, J. C. Dehydroepiandrosterone exerts antigluco-corticoid action on human preadipocyte proliferation, differentiation and glucose uptake [Text] / J. C. McNelis, K. N. Manolopoulos,

L. L. Gathercole, I. J. Bujalska, P. M. Stewart, J. W. Tomlinson, W. Arlt // *AJP: Endocrinology and Metabolism*. – 2013. – Vol. 305, Issue 9. – P. E1134–E1144. doi: 10.1152/ajpendo.00314.2012

13. Ohlsson, C. Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men [Text] / C. Ohlsson, F. Labrie, E. Barrett-Connor, M. K. Karlsson, Ö. Ljunggren, L. Vandenput et. al // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2010. – Vol. 95, Issue 9. – P. 4406–4414. doi: 10.1210/jc.2010-0760

14. Davis, S. R. Dehydroepiandrosterone sulfate levels are associated with more favorable cognitive function in women [Text] / S. R. Davis, S. M. Shah, D. P. McKenzie, J. Kulkarni, S. L. Davison, R. J. Bell // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2008. – Vol. 93, Issue 3. – P. 801–808. doi: 10.1210/jc.2007-2128

15. Amato, M. C. Study Group: Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk [Text] / M. C. Amato, C. Giordano, M. Galia, A. Criscimanna, S. Vitabile, M. Midiri et. al // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33, Issue 4. – P. 920–922. doi: 10.2337/dc09-1825

16. Petta, S. Visceral adiposity index is associated with histological findings and high viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1 [Text] / S. Petta, M. Amato, D. Cabibi, C. Cammà, V. Di Marco, C. Giordano et. al // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52, Issue 5. – P. 1543–1552. doi: 10.1002/hep.23859

17. Творогова, М. Г. Методы определения холестерина на липопротеидов низкой плотности [Текст] / М. Г. Творогова // *Лабораторная медицина*. – 2006. – № 7. – С. 29–37.

18. Кобзарь, А. И. Прикладная математическая статистика [Текст] / А. И. Кобзарь. – М.: Физматлит, 2006. – 238 с.

19. Toth, P. P. Cardiovascular risk in patients achieving low-density lipoprotein cholesterol and particle targets [Text] / P. P. Toth, M. Grabner, R. S. Punekar, R. A. Quimbo, M. J. Cziraiky, T. A. Jacobson // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 235, Issue 2. – P. 585–591. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.914

References

1. Geetha, L., Deepa, M., Anjana, R. M., Mohan, V. (2011). Prevalence and Clinical Profile of Metabolic Obesity and Phenotypic Obesity in Asian Indians. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 5 (2), 439–446. doi: 10.1177/193229681100500235

2. Tytov, V. N. (2009). Atherosclerosis – problema obsey biologii: narushenie biologicheskikh funkciy pitaniya I endoecologii [Atherosclerosis – a common problem of biology: violation of biological functions of supply and Endoecology]. *Successes of modern biology*, 129 (2), 124–143.

3. Tytov, V. N. (2013). Statiny, holesterin, zyrnie kisloty I saharuiy diabet [Statins, cholesterol, fatty acids and diabetes mellitus]. *Nauchnyy dialog*, 3 (15), 148–183.

4. Aronson, D. (2009). Cortisol – Its Role in Stress, Inflammation, and Indications for Diet Therapy. *Today's Dietitian*, 11 (11), 38.

5. Jablonka, E., Raz, G. (2009). Transgenerational Epigenetic Inheritance: Prevalence, Mechanisms, and Implications for the Study of Heredity and Evolution. *The Quarterly Review of Biology*, 84 (2), 131–176. doi: 10.1086/598822

6. Korpachev, V., Korpacheva-Zynych, O. (2011). Evoluciya vsgladov v diabetologii [The evolution of views in Diabetology]. Kyiv: Kniga-plus, 224.

7. Bauer, M. E., Jeckel, C. M. M., Bonorino, C., Ribeiro, F., Luz, C. (2009). Glucocorticoids and DHEA: Do they have a role in immunosenescence? Springer Science, 833–862. doi: 10.1007/978-1-4020-9063-9_43
8. Hughes, K. A., Manolopoulos, K. N., Iqbal, J., Cruden, N. L., Stimson, R. H., Reynolds, R. M. et. al (2012). Recycling Between Cortisol and Cortisone in Human Splanchnic, Subcutaneous Adipose, and Skeletal Muscle Tissues In Vivo. Diabetes, 61 (6), 1357–1364. doi: 10.2337/db11-1345
9. Gross, K. L., Cidlowski, J. A. (2008). Tissue-specific glucocorticoid action: a family affair. Trends in Endocrinology & Metabolism, 19 (9), 331–339. doi: 10.1016/j.tem.2008.07.009
10. Buford, T. W., Willoughby, D. S. (2008). Impact of DHEA(S) and cortisol on immune function in aging: a brief review. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 33 (3), 429–433. doi: 10.1139/h08-013
11. Phillips, A. C., Carroll, D., Gale, C. R., Lord, J. M., Arlt, W., Batty, G. D. (2010). Cortisol, DHEA sulphate, their ratio, and all-cause and cause-specific mortality in the Vietnam Experience Study. European Journal of Endocrinology, 163 (2), 285–292. doi: 10.1530/eje-10-0299
12. McNelis, J. C., Manolopoulos, K. N., Gathercole, L. L., Bujalska, I. J., Stewart, P. M., Tomlinson, J. W., Arlt, W. (2013). Dehydroepiandrosterone exerts antiglucocorticoid action on human preadipocyte proliferation, differentiation, and glucose uptake. AJP: Endocrinology and Metabolism, 305 (9), E1134–E1144. doi: 10.1152/ajpendo.00314.2012
13. Ohlsson, C., Labrie, F., Barrett-Connor, E., Karlsson, M. K., Ljunggren, Ö., Vandenput, L. et. al (2010). Low Serum Levels of Dehydroepiandrosterone Sulfate Predict All-Cause and Cardiovascular Mortality in Elderly Swedish Men. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 95 (9), 4406–4414. doi: 10.1210/jc.2010-0760
14. Davis, S. R., Shah, S. M., McKenzie, D. P., Kulkarni, J., Davison, S. L., Bell, R. J. (2008). Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels Are Associated with More Favorable Cognitive Function in Women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 93 (3), 801–808. doi: 10.1210/jc.2007-2128
15. Amato, M. C., Giordano, C., Galia, M., Criscimanna, A., Vitabile, S., Midiri, M., Galluzzo, A. (2010). Visceral Adiposity Index: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. Diabetes Care, 33 (4), 920–922. doi: 10.2337/dc09-1825
16. Petta, S., Amato, M., Cabibi, D., Cammà, C., Di Marco, V., Giordano, C. et. al (2010). Visceral adiposity index is associated with histological findings and high viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1. Hepatology, 52 (5), 1543–1552. doi: 10.1002/hep.23859
17. Tvorogova, M. (2006). Metody opredelenia holesterina lipoproteinov niskoy plotnosti [Methods for determination of low density lipoprotein cholesterol]. Labor. medicina, 7, 29–37.
18. Kobsar, A. (2006). Prikladnaya matematicheskaya statistika [Applied Mathematical Statistics]. Moscow: Physmatlit, 238.
19. Toth, P. P., Grabner, M., Punekar, R. S., Quimbo, R. A., Cziraky, M. J., Jacobson, T. A. (2014). Cardiovascular risk in patients achieving low-density lipoprotein cholesterol and particle targets. Atherosclerosis, 235 (2), 585–591. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.914

Дата надходження рукопису 18.12.2015

Кушнарѡва Наталія Миколаївна, науковий співробітник, відділення клінічної фармакології та вікової ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Національна медична академія України, вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114
E-mail: natalijakush@yandex.ua

Корпачев Вадим Валерійович, доктор медичних наук, професор, керівник відділу, відділ клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Національна медична академія України, вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114
E-mail: korpacva@yandex.ru

Корпачева-Зінич Олеся Вадимівна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, відділення клінічної фармакології та вікової ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Національна медична академія України, вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114
E-mail: zipp@inbox.ru

Гуріна Наталія Марківна, кандидат біологічних наук, провідний науковий співробітник, відділ клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Національна медична академія України, вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114
E-mail: natali-5454@ukr.net

Прибила Ольга Володимирівна, молодший науковий співробітник, відділення вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Національна медична академія України, вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114
E-mail: o.v.prybyla@yandex.ua