

Ю. Я. Кривко, М. М. Щурко, Л. Д. Сойка, О. І. Любінська, Н. О. Нечипор
ЛЬВІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМЕНІ АНДРЕЯ КРУПІНСЬКОГО

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КОРТИЗОЛУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) – пандемія, що охоплює мільйони осіб у всьому світі. Однією з ланок його патогенезу є активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи. Кортизол відіграє важливу роль у підтримці рівня енергії і метаболічних процесів, але його тривала секреція призводить до негативних наслідків. Він активує глюкокортикоїдні рецептори, що запускає механізм негативного зворотного зв'язку, пригнічуючи подальшу секрецію адренкортикотропного гормону. Однак при хронічному стресі ця система може викликати метаболічні зміни, включаючи розвиток метаболічного синдрому й ожиріння, що часто є фоном для ЦД. Високий рівень кортизолу впливає на накопичення жиру, особливо в абдомінальній ділянці, підвищення інсулінорезистентності, артеріальну гіпертензію, дисліпідемію, що є основними складовими метаболічного синдрому.

Мета дослідження – оцінити вміст кортизолу в периферійній крові хворих на цукровий діабет залежно від рівня глікемії.

Методи дослідження. Досліджено периферійну кров хворих на ЦД віком від 45 до 75 років (середній вік – (55 ± 5) років). Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб. До 1-ї групи ввійшли 20 пацієнтів із ЦД, рівень глюкози в яких не перевищував ниркового порога ($< 8,0$ ммоль/л), до 2-ї – 20 хворих на ЦД, рівень глюкози в яких перевищував нирковий поріг ($> 8,0$ ммоль/л). Вміст кортизолу визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою набору реактивів “ДС-ІФА-Стероїд-Кортизол” із застосуванням моноклональних антитіл.

Результати й обговорення. Рівень кортизолу в сироватці крові пацієнтів 1-ї групи ($(198,47 \pm 0,47)$ нг/мл) в 1,3 раза перевищував показник контрольної групи ($(157,68 \pm 0,12)$ нг/мл, $p < 0,05$). Середня його концентрація у сироватці крові хворих 2-ї групи становила $(296,68 \pm 0,48)$ нг/мл, що в 1,9 раза більше за контрольне значення, та перевищувала показник пацієнтів 1-ї групи в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Висновки. Зміна концентрації кортизолу підтверджує патогенетичне значення в розвитку ЦД. Зокрема, високий його рівень пов'язаний із центральним ожирінням – одним з основних компонентів розвитку ЦД. Надмірна кількість кортизолу гальмує транслокацію транспортерів глюкози GLUT4 до плазматичної мембрани клітин у відповідь на інсулін, що обмежує поглинання глюкози тканинами. Це спричиняє зниження чутливості до інсуліну і підвищення рівня глюкози у крові. Визначення кортизолу може бути одним з маркерів метаболічних порушень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цукровий діабет; адренкортикотропний гормон; кортизол; глюкоза.

ВСТУП. За умов неухильного зростання захворюваності на ЦД та смертності від його ускладнень проблема лікування цієї хвороби й асоційованих з нею станів, пов'язаних спільними ланками патогенезу, набуває особливо важливого значення [1]. Цукровий діабет – це розлад, при якому організм не виробляє достатньо інсуліну або нормально не реагує на нього, що призводить до глікемії [2]. Відомо, що гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозна система є однією з ланок патогенезу ЦД. Зокрема, хронічний стрес дійсно призводить до порушення

© Ю. Я. Кривко, М. М. Щурко, Л. Д. Сойка, О. І. Любінська, Н. О. Нечипор, 2024.

функціонування цієї системи. У гіпоталамусі виробляється кортикотропін-рилізінг-гормон, який стимулює секрецію адренкортикотропного гормону гіпофізом. Адренкортикотропний гормон, у свою чергу, стимулює надниркові залози до виділення кортизолу [3]. Кортизол відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу, проте його постійно підвищений рівень може викликати негативні наслідки, включаючи розвиток ожиріння і метаболічного синдрому. Цей процес контролюється механізмом негативного зворотного зв'язку через глюкокортикоїдні рецептори, що локалізовані у гіпофізі [4].

Адипоцитарна, тобто жирова, тканина секретує ряд адипокінів, серед яких найбільш відомими є лептин і адипонектин. Кортизол впливає на рівень цих адипокінів, регулюючи їх секрецію. Роль лептину й адипонектину доведено в патогенезі ряду ендокринних порушень, оскільки синдром Іценка – Кушинга, при якому відзначають надлишковий рівень кортизолу, є ключовим фактором [5].

Результати досліджень також показують, що лептин чинить інгібуючу дію на гіпоталамус, зокрема на секрецію адренокортикотропного гормону, що демонструє взаємозв'язок між метаболічними і гормональними шляхами регуляції в організмі. Це підтверджує те, що порушення обміну речовин, які спричинив кортизол, можуть мати системний характер і призводити до розвитку таких складних захворювань, як метаболічний синдром та ожиріння, зокрема ЦД [6].

Кортизол, як ключовий гормон стресу, відіграє важливу роль у регуляції обміну речовин, зокрема у впливі на рівень глюкози у крові. Результати досліджень показують кореляційний зв'язок між рівнем глюкози натще та рівнем кортизолу [7]. Кортизол стимулює процес глюконеогенезу, активуючи ензим глюкозо-6-фосфатазу, що призводить до підвищеного вироблення глюкози печінкою. Крім того, він стимулює ліполіз – розщеплення жирових відкладень для отримання енергії [8].

Однак надмірна кількість кортизолу гальмує транслокацію транспортерів глюкози GLUT4 до плазматичної мембрани клітин у відповідь на інсулін, що обмежує поглинання глюкози тканинами. Це спричиняє зниження чутливості до інсуліну і підвищення рівня глюкози у крові. Також кортизол індукує диференціацію адипоцитів – жирових клітин, сприяючи накопиченню жиру, особливо в абдомінальній ділянці, що асоціюється із центральним ожирінням [9].

Високий рівень кортизолу пов'язаний із центральним ожирінням – одним з основних компонентів метаболічного синдрому. Це ще раз підтверджує роль кортизолу в розвитку метаболічних порушень і серцево-судинних ризиків [9].

Тому для оцінки метаболічних змін та ендокринної регуляції актуально дослідити у па-

цієнтів із ЦД рівень кортизолу, що має безпосередній вплив на метаболічні процеси в організмі [10].

Мета дослідження – оцінити вміст кортизолу в периферійній крові хворих на цукровий діабет залежно від рівня глікемії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 40 пацієнтів з верифікованим ЦД, з них 20 пацієнтів із ЦД, рівень глюкози в яких не перевищував ниркового порога ($<8,0$ ммоль/л), входили до 1-ї групи, 20 хворих на ЦД, рівень глюкози в яких перевищував нирковий поріг ($>8,0$ ммоль/л), – до 2-ї. Середній вік пацієнтів – (55 ± 5) років. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб відповідного віку і статі.

Вміст кортизолу визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою набору реактивів “ДС-ІФА-Стероїд-Кортизол” із застосуванням моноклональних антитіл.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням методів математичної статистики за допомогою програми STATISTICA 8.0 (“StatSoft”, США).

Результати наведено у вигляді середнього значення і стандартного відхилення. Вірогідними вважали значення при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При аналізі отриманих результатів лабораторних досліджень крові пацієнтів виявлено вірогідні відмінності показників різних груп (табл.).

Згідно з результатами досліджень, рівень кортизолу в сироватці крові пацієнтів 1-ї групи ($(198,47 \pm 0,47)$ нг/мл) в 1,3 раза перевищував показник контрольної групи ($(157,68 \pm 0,12)$ нг/мл, $p < 0,05$). Середня його концентрація у сироватці крові хворих 2-ї групи становила $(296,68 \pm 0,48)$ нг/мл, що в 1,9 раза більше за контрольне значення, та перевищувала показник пацієнтів 1-ї групи в 1,4 раза ($p < 0,05$) (рис.).

У пацієнтів 2-ї групи виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки між показником кортизолу та концентрацією глюкози ($r = 0,89$; $p < 0,05$).

Отримані дані свідчать про те, що збільшення вмісту кортизолу змінюється залежно від рівня глікемії, і чим вищий рівень глюкози, тим більше поглиблюється дисфункція ендокринної

Таблиця – Показники кортизолу в пацієнтів із цукровим діабетом, нг/мл

контрольна (n=20)	Група обстежених	
	1-ша (n=20)	2-га (n=20)
157,68±0,12	198,47±0,47*	296,68±0,48**

Примітки:

- * – вірогідність відмінності показників порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$).
- ** – вірогідність відмінності показників порівняно з показниками 1-ї групи ($p < 0,05$).

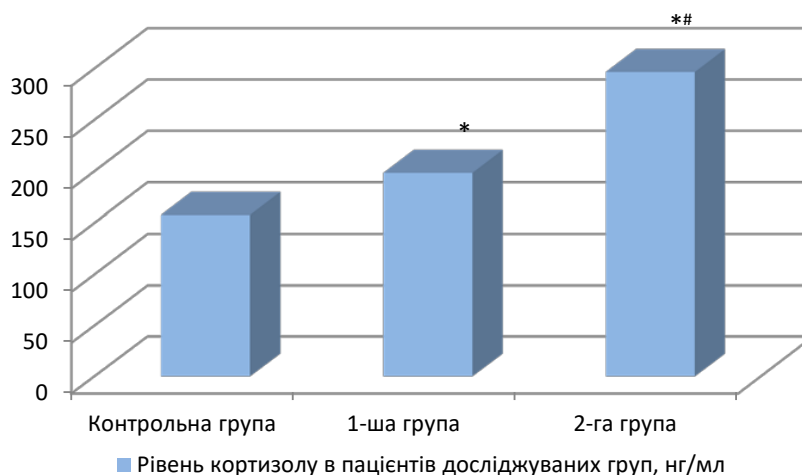


Рис. Зміни рівня кортизолу в сироватці крові пацієнтів із цукровим діабетом.

Примітки:

1. * – вірогідність відмінності показників порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$).

2. # – вірогідність відмінності показників порівняно з показниками 1-ї групи ($p < 0,05$).

регуляції, зокрема зростання рівня кортизолу. Це вказує на те, що при ЦД якщо рівень глюкози перевищує нирковий поріг, наявні більш значні дисметаболичні й гормональні зміни.

За даними досліджень, рівень кортизолу підвищувався при зростанні рівня глюкози у сироватці крові пацієнтів.

ВИСНОВКИ. Кортизол стимулює глюконеогенез, ліполіз, його надлишок гальмує поглинання глюкози тканинами, індукує диференціювання адипоцитів жирової тканини. Дослідження особливостей гормональних змін, зокрема кортизолу, допомагає оцінити регуляторну ланку патогенезу цукрового діабету.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The metabolic role of spermidine in obesity: Evidence from cells to community / Y. Choksomngam, S. Pattanakuhar, N. Chattipakorn, S. C. Chattipakorn // *Obes Res Clin Pract.* – 2021, Jul 1–3. – P. 10–15.
2. Total-body PET Imaging: A New Frontier for the Assessment of Metabolic Disease and Obesity / M. Chondronikola, S. Sarkar // *PET Clin.* – 2021. – **16** (1). – P. 75–87.
3. Effects of descending or ascending stair exercise on body composition, insulin sensitivity, and inflammatory markers in young Chinese women with obesity: A randomized controlled trial / B. C. Chow, S. Li, X. Zhu, J. Jiao, B. Quach, J. S. Baker, H. Zhang // *J Sports Sci.* – 2021. – **39** (5). – P. 496–502.
4. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and vistafin / C. A. Curat, V. Wegner, C. Sengenès // *Diabetologia.* – 2023. – **49**. – P. 644–647.
5. Keller D. L. Glucocorticoid-induced diabetes and adrenal suppression / D. L. Keller // *Cleve Clin J Med.* – 2022, Apr. – **79** (4). – P. 236–237.
6. Evaluation of the low-dose dexamethasone suppression test and ultrasonographic measurements of the adrenal glands in cats with diabetes mellitus / S. Kley, M. Alt, C. Zimmer, A. Hoerauf, C. E. Reusch // *Schweiz Arch Tierheilkd.* – 2023. – **149** (11). – P. 493–500.
7. Lansang M.C, Hustak L.K. Glucocorticoid-induced diabetes and adrenal suppression: how to detect and manage them / M. C. Lansang, L. K. Hustak // *Cleve Clin J Med.* – 2021, Nov. – **78** (11). – P. 748–756.
8. Mendelson S. D. Metabolic Syndrome and Psychiatric Illness: Interactions, Pathophysiology, Assessment and Treatment / S. D. Mendelson // *Nabu Press : I. Latin Edition.* – 2022. – **19**. – P. 68–73.
9. Rodríguez-Gutiérrez R., González-González J. G. Glucocorticoid-induced diabetes and adrenal suppression / R. Rodríguez-Gutiérrez, J. G. González-González // *Cleve Clin J Med.* – 2022, Apr. – **79** (4). – P. 236–240.
10. Williams T. Metabolic Syndrome: Nonalcoholic Fatty Liver Disease / T. Williams // *FP Essent.* – 2022. – **435**. – P. 34–39.

REFERENCES

1. Choksomngam, Y., Pattanakuhar, S., Chattipakorn, N., Chattipakorn, S.C. (2021). The metabolic role of spermidine in obesity: Evidence from cells to community. *Obes Res Clin Pract.*, Jul 1 (3), 10-15.
2. Chondronikola, M., Sarkar, S. (2021). Total-body PET Imaging: A New Frontier for the Assessment of Metabolic Disease and Obesity. *PET Clin.*, 16(1), 75-87.
3. Chow, B.C., Li, S., Zhu, X., Jiao, J., Quach, B., Baker, J.S., Zhang, H. (2021). Effects of descending or ascending stair exercise on body composition, insulin sensitivity, and inflammatory markers in young Chinese women with obesity: A randomized controlled trial. *J Sports Sci*, 39(5), 496-502.
4. Curat, C.A., Wegner, V., & Sengenès, C. (2023). Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and vistafin. *Diabetologia*, (49), 644-647.
5. Keller, D.L. (2023). Glucocorticoid-induced diabetes and adrenal suppression. *Cleve Clin J Med.*, 79(4), 236-237.
6. Kley, S., Alt, M., Zimmer, C., Hoerauf, A., Reusch, C.E. (2023) Evaluation of the low-dose dexamethasone suppression test and ultrasonographic measurements of the adrenal glands in cats with diabetes mellitus. *Schweiz Arch Tierheilkd.*, 149(11), 493-500.
7. Lansang M.C., Hustak L.K. (2021). Glucocorticoid-induced diabetes and adrenal suppression: how to detect and manage them. *Cleve Clin J Med.*, 78(11), 748-756.
8. Mendelson, S. D. (2022). Metabolic Syndrome and Psychiatric Illness: Interactions, Pathophysiology, Assessment and Treatment. *Nabu Press: I. Latin Edition*, 34(19), 68-73.
9. Rodríguez-Gutiérrez, R., González-González, J.G. (2022). Glucocorticoid-induced diabetes and adrenal suppression. *Cleve Clin J Med.*, 79(4), 236-240.
10. Williams, T. (2022). Metabolic Syndrome: Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *FP Essent* (435), 34-39.

Отримано 19.07.2024

Адреса для листування: М. М. Щурко, Львівська медична академія імені Андрея Крупинського, вул. П. Дорошенка, 70, Львів, 79000, Україна, e-mail: mouseyivna@ukr.net.

Yu. Ya. Kryvko, M. M. Shchurko, L. D. Soyka, O. I. Liubinska, N. O. Nechypor
ANDREI KRUPYNSKYI LVIV MEDICAL ACADEMY

DIAGNOSTIC VALUE OF CORTISOL IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Summary

Introduction. Diabetes mellitus is a pandemic affecting millions of people all over the world. One of the links in the pathogenesis of diabetes is the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HGN) system. Cortisol plays an important role in maintaining energy levels and metabolic processes, but its long-term secretion leads to negative consequences. Cortisol activates glucocorticoid receptors, which triggers a negative feedback mechanism, suppressing further ACTH secretion. However, under chronic stress, this system can become disrupted, resulting in persistently elevated cortisol levels. Such dysregulation can cause metabolic changes, including the development of metabolic syndrome (MS) and obesity, which is often the background for DM. A high level of cortisol affects the accumulation of fat, especially in the abdominal region, increased insulin resistance, arterial hypertension, and dyslipidemia, which are the main components of MS.

The aim of the study – to assess the cortisol content in the peripheral blood of patients with diabetes depending on the level of glycemia.

Research Methods. Peripheral blood of patients with diabetes aged 45 to 75 years (average age – (55±5) years) was studied. The control group consisted of 20 practically healthy patients. The 1st group included 20 patients with diabetes whose glucose level did not exceed the renal threshold (<8.0 mmol/l) and 20 patients with diabetes whose glucose level exceeded the renal threshold (>8.0 mmol/l). Cortisol was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the “DS-ELISA-Steroid-Cortisol” reagent kit using monoclonal antibodies.

Results and Discussion. Cortisol content in blood serum of patients of the 1st group ((198.47±0.47) ng/ml) was 1.3 times higher than the indicator of the control group ((157.68±0.12) ng/ml, $p<0.05$). Its average concentration in the blood serum of patients of the 2nd group was (296.68±0.48) ng/ml, which is 1.9 times higher than the control value and exceeded the indicator of the 1st group by 1.4 times ($p<0.05$).

Conclusions. The change in cortisol concentration confirms the pathogenetic significance in the development of diabetes. In particular, a high level of cortisol is associated with central obesity, one of the main components of the development of diabetes. Excess cortisol inhibits the translocation of GLUT4 glucose transporters to the plasma membrane of cells in response to insulin, which limits glucose uptake by tissues. This leads to a decrease in sensitivity to insulin and an increase in the level of glucose in the blood. Determination of cortisol can be used as a marker of metabolic disorders.

KEY WORDS: diabetes mellitus; adrenocorticotrophic hormone; cortisol; glucose.