

Патогенетичні аспекти розвитку цукрового діабету II типу: роль метаболізму глюкокортикоїдів

О.В. Корпачева-Зінич

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

Існує думка, що до розвитку цукрового діабету (ЦД) II типу призводить порушення балансу глюкокортикоїдів та їхніх метаболітів, а також підтверджено значення активності 11-гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (11 β -ГСД1); у регуляції метаболічних процесів шляхом підтримки оптимального рівня кортизолу в тканинах. У представлений роботі досліджені особливості зміни загальної активності 11 β -ГСД у чоловіків, хворих ЦД II типу, шляхом визначення співвідношення метаболітів кортизолу і кортизону, які секретуються з сечею, залежно від рівня інсулінемії, глікемії і антропометричних показників. Установлено підвищення активності 11 β -ГСД; а також екскреції метаболітів кортизолу і загальної суми кортикостероїдів при низьких значеннях концентрації ТЕЗГ у порівнянні з особами контрольної групи. У хворих з інсулінодефіцитом зафіксовано підвищення екскреції тетрагідропохідних кортизолу і кортизону в порівнянні з тими, у яких визначалися високі значення інсуліну. Найвища активність 11 β -ГСД1 спостерігалася при андройдному типі ожиріння. Отримані дані підтверджують залежність метаболізму глюкокортикоїдів від інсулінемії і розподілу жиру. Враховуючи отримані дані, рання діагностика і розроблення методів лікування, які коригували б порушений баланс глюкокортикоїдів, є доцільним з метою попередження розвитку інсулінорезистентності, ожиріння і ЦД.

Ключові слова: цукровий діабет II типу, активність 11 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1, тетрагідропохідні кортизолу, тетрагідропохідні кортизону, інсулін, тестостерон естрадіол-зв'язувальний глобулін, ожиріння.

На сьогодні припускають, що до виникнення цукрового діабету (ЦД) II типу може призвести порушення балансу глюкокортикоїдів та їхніх метаболітів в організмі, що справляє негативний вплив на вуглеводний (знижує секрецію інсуліну, стимулює глюконеогенез) та ліпідний обміни [3, 5, 10]. У здорових людей середнього віку кліренс кортизолу чітко асоціюється зі зниженням чутливості до інсуліну, визначеною за допомогою гіперінсулінічного-еуглікемічного клемпу, незалежно від маси жиру [4]. Зміни чутливості до інсуліну (НОМА-IR) в осіб з інсулінорезистентністю позитивно корелюють з коливаннями концентрації кортизолу і негативно – з показниками екскреції його метаболітів [7].

В останні десятиліття доведено, що саме внутрішньотканинне утворення кортизолу є ключовим ланцюгом у виникненні інсулінорезистентності та ЦД II типу [1, 6–9, 15]. Продемонстровано, що локальна концентрація останнього змінюється незалежно від його рівня в циркуляції і визначається активністю ферменту 11 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (11 β -ГСД1), який спершу ідентифіковано в печінці, а згодом – у жировій тканині, статевих залозах, м'язах та центральній нервовій системі [13].

Продемонстровано, що підвищення показника індексу маси тіла (ІМТ) асоціюється зі збільшенням екскреції метаболітів глюкокортикоїдів із сечею [14]. При цьому чоловіки з підвищеним ІМТ виділяли з сечею пропорційно більше метаболітів кортизону (Е), ніж кортизолу (F). Зменшення маси тіла при

аліментарному ожирінні супроводжується підвищенням активності 11 β -ГСД1 [15]. Зниження співвідношення метаболітів глюкокортикоїдів (5 α -ТНФ+5 β -ТНФ)/ТНЕ, де ТНФ – тетрагідрокортизол, ТНЕ – тетрагідрокортизон), але незмінність співвідношення циркулюючого F/E у сечі разом із сповільненням периферійної продукції кортизолу після перорального вживання кортизону свідчить про пригнічення 11 β -ГСД1 в осіб з ожирінням, як у чоловіків, так і у жінок [11]. Водночас активність 11 β -ГСД1 у підшкірному жирі значно підвищувалась, що, на думку авторів, може спричинити розвиток ожиріння.

При дослідженні метаболізму кортизолу у хворих на ЦД II типу одержані суперечливі дані. У ранніх працях продемонстровано, що у стані декомпенсації вуглеводного обміну спостерігається виражене превалювання у добовій сечі стероїдів групи кортизолу над стероїдами групи кортизону. Так, у пацієнтів з нормальною масою тіла екскреція з сечею вільного кортизолу збільшилася на 65,7%, а 5 α -ТНФ+ТНФ – на 46,1%, тоді як екскреція вільного кортизону – на 37%, а ТНЕ – лише на 17,6%. У хворих на ЦД з ожирінням значення відношення F/E і (5 α -ТНФ+ТНФ)/ТНЕ суттєво не відрізнялося від хворих з нормальною масою тіла. Не виявлено також суттєвих розбіжностей в екскреції кортизолу і його похідних залежно від віку хворих [17]. Переважання стероїдів групи кортизолу зберігалось і після компенсації захворювання. Проте у наведеному дослідженні не враховували тип ЦД, стать хворих, чутливість до інсуліну і його рівень.

Верифіковано, що гіперінсулінемія, яка виникає під час проведення гіперінсулінічного-еуглікемічного клемпу, інфузії ліпідів і сольового розчину підвищує активність 11 β -ГСД1 в усіх тканинах організму, стимулюючи системну генерацію кортизолу до 3,5 год, що може пояснити активацію досліджуваного ензиму після їди [2].

Одержані на сьогодні факти підтверджують важливе значення активності 11 β -ГСД1 у регуляції метаболічних процесів в організмі шляхом підтримки певного оптимального рівня кортизолу в тканинах, незалежно від його рівня у сироватці крові [2]. При цьому напрямком активності ферменту залежить від гормонально-метаболічного стану організму. Тому особливої актуальності набувають дослідження активності 11 β ГСД-1 залежно від порушень вуглеводного обміну, зокрема при ЦД II типу на різних стадіях його розвитку: від інсулінорезистентності/гіперінсулінемії до абсолютного інсулінодефіциту. Зважаючи на нез'ясованість зазначених питань метою роботи було дослідити особливості зміни загальної активності 11 β -ГСД шляхом визначення відношення метаболітів кортизолу та кортизону, які секретуються з сечею у хворих на ЦД II типу залежно від рівня інсулінемії. Для цього проведено аналіз метаболізму глюкокортикоїдів у 36 чоловіків, які лікувались у відділенні вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Контрольну групу склали 13 чоловіків.

Для визначення метаболітів глюкокортикоїдів у всіх хворих збирали добову сечу, вимірювали її об'єм, відбирали проби для дослідження і зберігали при низькій температурі (-20 °С) до одержання результатів вмісту інсуліну у си-

Особенности экскреции глюкокортикоидов та їхніх метаболітів у чоловіків, хворих на ЦД II типу, залежно від інсулінемії, глікемії, маси тіла та розподілу жиру

Показник	Контроль	Підвищена інсулінемія	Гіпоінсулінемія
Інсулін, мкОД/л	7,14±1,68	24,29±2,07*	2,96±0,27*
Глюкоза, ммоль/л	4,53±0,18	9,15±0,78*	9,48±0,54*
ІМТ, кг/м ²	–	34,93±1,31	26,66±0,94
ОТ/ОС	–	1,02±0,01	0,95±0,02
Т, нмоль/л	18,11±2,98	13,10±1,15	17,89±2,05
ТЕЗГ, нмоль/л	74,23±17,29	29,06±2,41	55,11±6,50
ІВТ	34,75±7,85	43,41±5,32	41,38±6,50
Екскреція із сечею:			
F, мкг/добу	268,46±5,29	360,00±6,51*	320,00±5,88**
E, мкг/добу	324,61±8,05	441,00±7,05*	380,00±6,10**
F/E	0,83±0,01	0,82±0,01*	0,84±0,01
ТНЕ, мкг/добу	2462,31±54,41	3020,00±7,14*	3360,00±8,89**
ТНF + α ТНF, мкг/добу	1175,38±20,18	1981,11±6,99*	2060,00±7,87**
ТНF + α ТНF/ТНЕ	0,47±0,01	0,65±0,004*	0,61±0,002**
Сума метаболітів, мкг/добу	4286,00±86,74	5648,00±79,49*	6104,00±34,83**

Примітки: * – p < 0,001 порівняно з контрольною групою; ** – p < 0,001 порівняно з гіперінсулінемією.

роватці крові. Для подальшого дослідження відбирали проби сечі хворих, які мали найвищі і найнижчі показники інсулінемії.

При дослідженні метаболітів глюкокортикоїдів у групі хворих на ЦД II типу з інсулінодефіцитом виявлено двох чоловіків, у яких відношення F/E було значно вищим, ніж в осіб контрольної групи, що свідчить про порушення активності 11β-ГСД типу 2 (таблиця). У подальшому їхні дані не аналізувались, тому що визначення активності 11β-ГСД типу 1 шляхом розрахунку відношення показників екскреції метаболітів глюкокортикоїдів можна проводити лише в разі незмінених показників активності 11β-ГСД типу 2.

У чоловіків, хворих на ЦД II типу, активність 11β-ГСД1 та рівень інсуліну мали вищі значення, ніж у контрольній групі. Також встановлено, що у хворих з інсулінодефіцитом спостерігалось підвищення екскреції тетрагідроксидних кортизолу (ТНF+αТНF) і кортизону (ТНЕ) (2060±7,87 і 3360±8,89 відповідно) порівняно з теми, у яких визначали високі значення інсуліну (1981±6,99 та 3020±7,14 відповідно) при показниках у контрольній групі 1175,38±20,18 та 2462,3±54,41 відповідно.

Загальна сума екскреції глюкокортикоїдів та їхніх метаболітів у чоловіків, хворих на ЦД II типу, мала вищі значення, ніж в осіб контрольної групи, а також при нижчих рівнях інсуліну, ніж у пацієнтів з гіперінсулінемією.

Слід зазначити, що у всіх групах хворих на ЦД показники суми ТНF + αТНF/ТНЕ були вищими, ніж у здорових осіб.

У обстежених хворих не виявлено зв'язку між метаболізмом глюкокортикоїдів і вмістом тестостерону у крові, тоді як активність 11β-ГСД1 була вищою у групі хворих, у яких ІВТ був більшим за контрольні значення. Зв'язки з рівнем ТЕЗГ мали інші особливості. Активність 11β-ГСД1, а також екскреція ТНЕ, ТНF+αТНF і загальна сума кортикостероїдів були більшими порівняно з цими показниками у контрольній групі при нижчих значеннях ТЕЗГ.

У чоловіків, хворих на ЦД II типу, також виявлено певний зв'язок між екскрецією метаболітів глюкокортикоїдів і антропометричними показниками. Так, найвища активність 11β-ГСД1 спостерігалась при андройдному типі ожиріння, що підтвердило дані попередніх дослідників [12]. Водночас найвищі значення екскреції ТНЕ і суми ТНF+αТНF у чоловіків спостерігались при найнижчих показниках ІМТ та ОТ/ОС.

Існує гіпотеза, що при ожирінні даун-регуляція активності 11β-ГСД1 є інтракринним захисним механізмом, який

гальмує адипогенез і відкладання жиру, запобігає активації глюконеогенезу і розвитку інсулінорезистентності у печінці. Зниження утворення кортизолу у печінці внаслідок гальмування експресії 11β-ГСД1 може бути фізіологічним компенсаторним механізмом поліпшення чутливості до інсуліну, що порушується у хворих на ЦД II типу [16].

Отже, одержані нами дані підтверджують залежність метаболізму глюкокортикоїдів від інсулінемії та розподілу жиру у чоловіків, хворих на ЦД II типу. Зважаючи на це, рання діагностика та розроблення методів лікування, які безпосередньо впливали би на порушений баланс глюкокортикоїдів імовірно справляли протекторну дію стосовно розвитку інсулінорезистентності, ожиріння та ЦД. Проте це питання потребує подальшого, більш глибокого, вивчення.

Патогенетические аспекты развития сахарного диабета II типа: роль метаболизма глюкокортикоидов
О.В. Корпачева-Зинич

Существует мнение, что к развитию сахарного диабета (СД) II типа приводит нарушение баланса глюкокортикоидов и их метаболитов, а также подтверждено значение активности 11β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 (11β-ГСД1) в регуляции метаболических процессов путем поддержания оптимального уровня кортизола в тканях. В представленной работе исследованы особенности изменения общей активности 11β-ГСД у мужчин, больных СД II типа, путем определения соотношения метаболитов кортизола и кортизона, которые секретируются с мочой, в зависимости от уровня инсулинемии, гликемии и антропометрических показателей. Установлено повышение активности 11β-ГСД1, а также экскреции метаболитов кортизола и общей суммы кортикостероидов при низких значениях концентрации ТЭСГ по сравнению с лицами контрольной группы. У больных с инсулинодефицитом зафиксировано повышение экскреции тетрагидропроизводных кортизола и кортизона по сравнению с теми, у которых определялись высокие значения инсулина. Наивысшая активность 11β-ГСД1 наблюдалась при андройдном типе ожирения. Полученные данные подтверждают зависимость метаболизма глюкокортикоидов от инсулинемии и распределения жира. Учитывая полученные данные, ранняя диагностика и разработка методов лечения, которые корректировали бы нарушенный баланс глюкокортикоидов, является целесообразным с целью предупреждения развития инсулинорезистентности, ожирения и СД.

Ключевые слова: сахарный диабет II типа, активность 11β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 1, тетрагидропроизводные кортизола, тетрагидропроизводные кортизона, инсулин, тестостерон-эстрадиолсвязывающий глобулин, ожирение.

Pathogenic aspects of the development of type II diabetes: the role of glucocorticoid metabolism
O.V. Korpacheva-Zinych

It is believed that the development of type 2 diabetes contributes to an imbalance of glucocorticoids and their metabolites, and reaffirmed the importance of the activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -GSD1) in the regulation of metabolic processes by maintaining the optimal level of cortisol in tissues. In the present study we investigated features of changes in the general activity of 11 β -HSD in male with type 2 diabetes, by determining the ratio of cortisol and cortisone metabolites that are secreted in the urine, depending on the level of hyperinsulinemia, glucose, and anthropometric indicators. Increase of activity of 11 β -HSD 1, as well as urinary metabolites of cortisol and

the total amount of corticosteroids is set at low concentrations SHBG compared with those in the control group. For patients with insufficiency of insulin the increase of egestion of tetrahydroderivatives of cortisol and cortisone is fixed in comparison with those values which were determined by high insulin. The highest activity of 11 β -GSD1 observed with android type of obesity. These data confirm the dependence of insulinemia glucocorticoid metabolism and fat distribution. Considering the findings, early diagnosis and the development of therapies that are adjusted to imbalance of glucocorticoids is appropriateness to prevent the development of insulin resistance, obesity and diabetes.

Key words: type 2 diabetes, the activity of 11 β -hydroxysteroiddehydrogenase type 1 tetrahydroderivatives of cortisol? tetrahydroderivatives cortisone, insulin, testosterone-estradiol binding globulin obesity.

Сведения об авторе

Корпачева-Зинич Олеся Вадимовна – ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины», 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 69. E-mail: zipp@inbox.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue and prospective changes in body weight and insulin resistance / J. Koska, B. de Courten, D.J. Wake [et al.] // *Obesity*. – 2006. – Vol. 14, N 9. – P. 1515–1522.
- Acute In Vivo Regulation of 11(beta)Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Activity by Insulin and Intralipid Infusions in Humans / D.J. Wake, N.Z.M. Homer, R. Andrew [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, N 11. – P. 4682–4688.
- Anagnostis P. The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis / P. Anagnostis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – 94. – N 8. – P. 2692–701.
- Cortisol clearance and associations with insulin sensitivity, body fat and fatty liver in middle-aged men / H.B. Holt, S.H. Wild, A.D. Postle [et al.] // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50, N 5. – P. 1024–1032.
- Gagliardi L. Screening for subclinical Cushing's syndrome in type 2 diabetes mellitus: low false-positive rates with nocturnal salivary cortisol / L. Gagliardi, I.M. Chapman, P. O'Loughlin // *Horm. Metab. Res.* – 2010. – Vol. 42, N 4. – P. 280–284.
- Ge R. Corticosteroid-mediated programming and the pathogenesis of obesity and diabetes / R. Ge, Y. Huang, G. Liang // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 122, N 1–3. – P. 3–9.
- Kerstens M.N. Tissue-specific changes in cortisol metabolism and their potential role in the metabolic syndrome / M.N. Kerstens, B.H. Wolffenbuttel, R.P. Dullaart // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2005. – Vol. 149, N 16. – P. 871–876.
- Morgan S.A. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes / S.A. Morgan, J.W. Tomlinson // *Expert Opin. Investig. Drugs*. – 2010. – Vol. 19, N 9. – P. 1067–1076.
- Morton N.M. Obesity and corticosteroids: 11beta-hydroxysteroid type 1 as a cause and therapeutic target in metabolic disease / N.M. Morton // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 316, N 2. – P. 154–164.
- Relationships between cortisol level, mortality and chronic diseases in older persons / R.M. Schoorlemmer, G.M. Peeters, N.M. van Schoor [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2009. – Vol. 71, N 6. – P. 779–786.
- Stewart P.M. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase / P.M. Stewart, Z.S. Krozowski // *Vitam. Horm.* – 1999. – 57. – P. 249–324.
- Stewart P.M. Tissue-specific Cushing's syndrome, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases and the redefinition of corticosteroid hormone action / P.M. Stewart // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 149, N 3. – P. 163–168.
- Stimson R.H. Cortisol release from adipose tissue by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in humans / R.H. Stimson // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58, N 1. – P. 46–53.
- Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity / E. Kask, T. Olsson, S. Soderberg [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, N 3. – P. 1418–1421.
- Walker B.R. Extra-adrenal regeneration of glucocorticoids by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: physiological regulator and pharmacological target for energy partitioning / B.R. Walker // *Proc. Nutr. Soc.* – 2007. – Vol. 66, N 1. – P. 1–8.
- Weight loss increases 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression in human adipose tissue / W. Tomlinson, S. Moore, P.M.S. Clark [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, N 6. – P. 2711–2716.
- Безверхая Т.П. Функциональная активность коры надпочечников и обмен кортизола у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... док. мед. наук. / Безверхая Т.П.; Киев, 1978. – 45 с.

Статья поступила в редакцию 25.08.2015