УДК 616.379-008.64.9:616.453-008.61:577.171.4
DOI: http://doi.org/10.30978/CEES-2020-3-59

Значение дисфункции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и синдрома функционального гиперкортицизма при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа

А. А. Шупрович

Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко НАМН Украины, Киев

Как известно, с воздействием стресса может быть связано развитие многих патологических состояний, однако значение стресса в развитии хронических заболеваний является серьезной проблемой, и лишь немногие клиницисты осознают патофизиологическую роль главной системы управления стрессом — гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось контролирует реакции на стресс и регулирует многие процессы в организме, включая пищеварение, иммунную систему, настроение и эмоции, когнитивные функции, сексуальность, накопление и расход энергии. Компоненты оси опосредуют общий адаптационный синдром по Селье [1].

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось является ключевой системой, осуществляющей нейроэндокринные реакции мозга на стресс. Гипоталамус в процессе стимуляции секретирует кортиколиберин (рилизинг-фактор), который стимулирует выделение гипофизом адренокортикотропного гормона (АКТГ), а последний — продукцию надпочечниковыми железами кортизола — хорошо известного гормона стресса, который помогает организму справиться с трудной ситуацией (рис. 1). Эта система, подобно многим другим, регулируется по принципу обратной связи: кортизол, воздействуя на гипоталамус, блокирует выделение кортикотропина [2].

В процессе скоординированной эндокринной реакции на стресс кора надпочечников выделяет стероидные гормоны: кортизол и дегидроэпиандростерон (ДГЭА). Их взаимодействие обусловливает кратковременные и долговременные стрессовые реакции и обеспечивает физиологические и поведенческие реакции, необходимые для поддержания гомеостаза [3].

Глюкокортикоиды (ГК) оказывают влияние на жировой обмен, стимулируют дифференциацию и пролиферацию адипоцитов через глюкокортикоидные рецепторы, количество которых значительно больше в абдоминальной жировой ткани, чем в подкожной жировой клетчатке. Благодаря этому ГК способствуют перераспределению жира из подкожных депо в центральные, а также увеличивают размер и количество жировых клеток, активируют в них липолиз и высвобождение в циркуляцию свободных жирных кислот [4, 5]. Путем модуляции уровня экспрессии генов, которые трансли-

Шупрович Анжела Анатоліївна, к. біол. н., ст. наук. співр.к відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології. 04114, м. Київ-114 , вул. Вишгородська, 69.

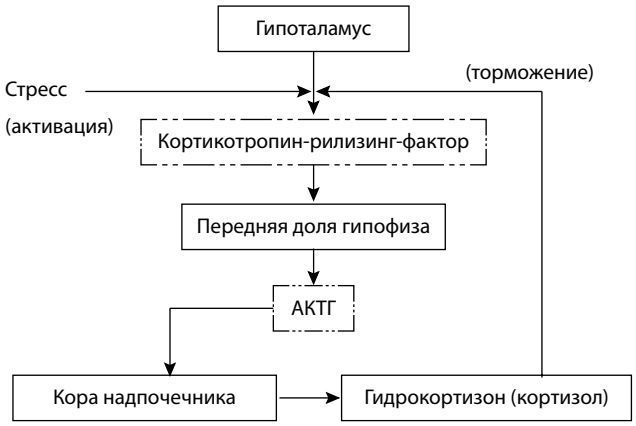

Рис. 1. *Регуляция функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы*

руются в белки, влияющие на клеточную физиологию, происходит длительное воздействие ГК на метаболические процессы. Например, показано, что влияние на липогенез в адипоцитах происходит при участии таких факторов, как инсулин, за счет повышения экспрессии некоторых липогенных генов (синтазы жирных кислот, ацетил-КоА-карбоксилазы-2, глицерол-3-фосфатацил-трансферазы-3 и 4) [6].

Глюкокортикоид кортизол является основным «гормоном стресса», его уровень повышается при реакции на физические, физиологические и психологические нагрузки [6, 9]. При длительном хроническом стрессе повышенная секреция ГК может приводить к гиперплазии надпочечников. Избыток кортизола ускоряет процесс старения, способствует разрушению костной и мышечной ткани, вызывает задержку натрия в организме и артериальную

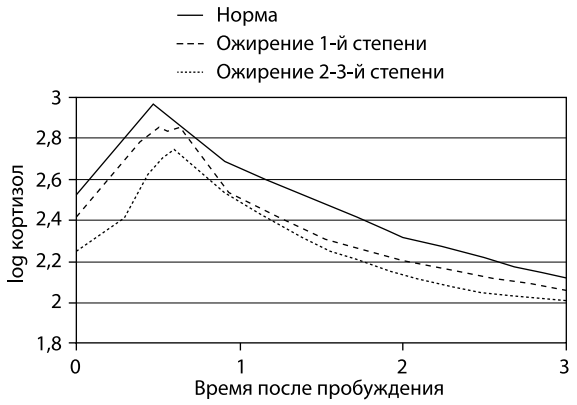

Рис. 2. *Динамика уровня кортизола в слюне в течение суток в зависимости от степени ожирения [20]*

гипертензию, повышение уровня сахара в крови, нарушение работы иммунной системы. Задокументированы неблагоприятные эффекты хронического или повторяющегося повышения уровня кортизола на поведение и эмоциональное здоровье [7]. Полагают, что в условиях резистентности к инсулину совместное действие ГК и инсулина приводит к дополнительному стимулированию липогенеза в некоторых тканях, в частности в абдоминальной жировой ткани [6, 8].

Дегидроэпиандростерон является естественным функциональным антагонистом кортизола («антистрессовым гормоном»). В отличие от кортизола ДГЭА проявляет ряд анаболических эффектов. Он обладает нейропротекторным, антиоксидантным, противовоспалительным и антиглюкокортикоидным действием, оказывает воздействие на иммунную функцию, продукцию энергии, чувствительность к инсулину, функцию щитовидной железы, белковый синтез и другие процессы. Является предшественником в синтезе анаболических стероидов, таких как андрогены и эстрогены, и замедляет развитие дегенеративных изменений, связанных со старением. Полагают, что благодаря таким свойствам ДГЭА играет важную роль в адаптации организма к негативным последствиям стресса [9].

Показано, что разные типы длительного стресса негативно влияют на функцию zona reticularis надпочечников, снижая уровень ДГЭА, а управление стрессом, такое как длительные физические нагрузки, напротив, повышает уровень ДГЭА, что может обеспечить улучшение качества жизни человека [3, 10, 11].

Поскольку при любом стрессе резко повышается уровень кортизола, которому противостоит мощный естественный антиглюкокортикоид ДГЭА, соотношение уровней ДГЭА и кортизола рассматривают как альтернативный показатель адренокортикальной активности и суммарных эффектов кортизола, а также как ключевой маркер устойчивости организма к стрессу. Дисбаланс в содержании ДГЭА и кортизола связывают с такими патологическими состояниями, как ослабление иммунитета, депрессия, инсулинорезистентность (ИР), психоэмоциональные расстройства, ожирение, метаболический синдром (МС), болезнь Альцгеймера, рак, сердечно-сосудистые заболевания [12].

Соотношение кортизол/ДГЭА широко используют в клинических и экспериментальных исследованиях в качестве чувствительного индикатора активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой

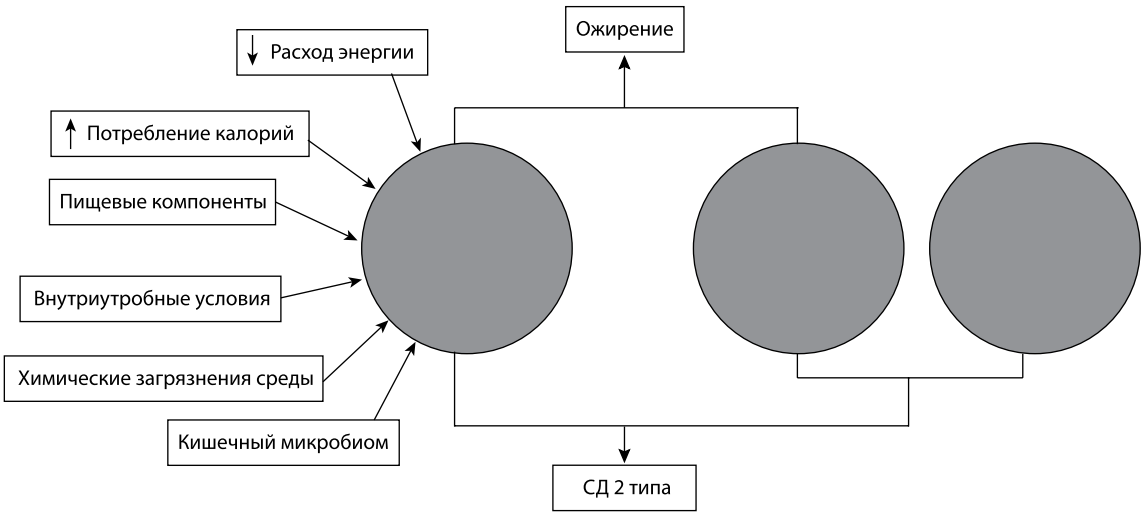

Рис. 3. *Роль генов и окружающей среды в развитии ожирения и сахарного диабета 2 типа [22]*

оси и баланса катаболических/анаболических процессов [13]. Возрастание интереса к исследованию соотношения кортизол/ДГЭА связано с тем, что взаимодействие данных гормонов влияет на многие физиологические системы посредством геномных и негеномных механизмов, которые опосредуют биологические, неврологические и иммунные эффекты [2, 7]. О целесообразности параллельного определения уровней ДГЭА и кортизола свидетельствуют данные о синхронности секреции обоих гормонов в надпочечниках [3].

Роль кортикостероидных гормонов в развитии ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа

Глюкокортикоиды играют критическую роль в регуляции метаболического гомеостаза, однако чрезмерное и/или хроническое воздействие глюкокортикоидов вызывает метаболические нарушения, которые включают ИР, гипергликемию, дислипидемию и центральное ожирение [6, 14].

Избыток ГК, приводящий к МС, может не проявляться в виде системного повышения уровня ГК при определении в плазме крови, однако у пациентов с МС могут быть повышенными локальные уровни ГК в жировой ткани вследствие местной активации ГК в жировой ткани ферментом 11β-гидроксистероид-дегидрогеназой 1 типа (11β-ГСД1), который превращает неактивный кортизон в активный кортизол или кортикостерон [15].

При патологических состояниях влияние ГК на липидный обмен в жировой ткани модулирует как липогенез, так и липолиз в белой жировой ткани. У пациентов с синдромом Кушинга, который характеризуется хронически повышенным уровнем кортизола в крови, развивается центральное ожирение, но при этом количество подкожной белой жировой ткани уменьшается, что приводит к липодистрофии [4]. Показано, что лечение экзогенными ГК стимулирует синтез триглицеридов и усиливает липолиз в белой жировой ткани [8]. Использование стабильных изотопных меток выявило, что в белой жировой ткани мышей со сверхэкспрессией кортикотропин-рилизинг-гормона одновременно стимулировались липогенез de novo, синтез триглицеридов и липолиз. Предполагают, что одним из возможных механизмов этого эффекта ГК является изменение баланса между экспрессией липогенных и липолитических генов в разных жировых депо, как в жировой ткани, полученной от людей с ожирением [16].

Тот факт, что при фенотипе абдоминального ожирения наблюдается ряд клинических и метаболических аналогий с синдромами эндогенного или экзогенного гиперкортицизма, привлек внимание исследователей к возможной роли эндогенных ГК в патогенезе ожирения, МС и сахарного диабета (СД) 2 типа. При МС наблюдают изменение ритма секреции АКТГ, повышенную чувствительность оси к нейропептидам, увеличение продукции кортизола и снижение подавления кортизола в ответ на низкие дозы дексаметазона [17]. Нейроэндокринные аномалии при ожирении тесно связаны с ИР и склонностью к развитию метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [18].

Установлено, что дерегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси способствует накоплению висцерального жира, который провоцирует системное воспаление, опосредованное повышенной секрецией адипокинов, способных вызвать дисбаланс системы стрессовых/антистрессовых гормонов (кортизола, ДГЭА). Этот порочный круг может стать толчком к развитию МС [6].

О повышении активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у пациентов с МС свидетельствуют результаты исследования с участием 86 пациентов с МС, у которых был обнаружен более высокий уровень кортизола в сыворотке после ночного теста с дексаметазоном по сравнению с контрольной группой из 74 здоровых людей. Во время орального глюкозотолерантного теста (оГТТ) уровни АКТГ в плазме были выше во всех временных точках у пациентов с МС по сравнению с контрольной группой и коррелировали с большинством компонентов МС. Более высокие уровни кортизола после ночного дексаметазонового теста и более высокие уровни АКТГ во время оГТТ отражают состояние функционального гиперкортицизма, которое может быть вовлечено в патогенез МС [19].

В крупном популяционном исследовании MESA с участием 1002 людей (средний возраст 65 ± 9,8 лет) показано, что наличие и степень ожирения (оцененные по антропометрическим параметрам – ИМТ и ОТ) влияют на динамику секреции кортизола в течение суток (рис. 2). В частности, ИМТ и ОТ отрицательно коррелировали с реакцией кортизола на пробуждение (РКП), площадью под кривой кортизола, наклоном кривой во время раннего и позднего снижения уровня кортизола ($P < 0,05$), после поправок на возраст, этническую принадлежность, пол, диабетический статус, социально-экономический статус, прием β-блокаторов, стероидов, заместительную гормональную терапию и курение) [20].

В формировании абдоминального ожирения при МС, по-видимому, участвуют как периферические, так и центральные изменения в действии и метаболизме кортизола. Усиленную периферическую продукцию кортизола в отложениях висцерального жира у людей с ожирением связывают с увеличением экспрессии и активности фермента 11β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 (11βГСД), который осуществляет локальную внутриклеточную конверсию неактивного кортизона в активный кортизол [21].

При наличии генетической предрасположенности и определенных внешних условий, на основе МС может возникать СД 2-го типа. Взаимодействие генов, которые способствуют отложению жира (адипозности), с факторами окружающей среды приводит к развитию ожирения и связанной с ним резистентности к инсулину. Развитие СД 2 типа возможно при одновременном наличии генов, обусловливающих аномальную функцию β-клеток (рис. 3) [22].

В крупном популяционном исследовании MESA с участием 1002 лиц (средний возраст — (65,0 ± 9,8) года) показано, что наличие и степень ожирения (оцененные по антропометрическим параметрам — индексу массы тела (ИМТ) и окружности талии) влияют на динамику секреции кортизола в течение суток (рис. 2). В частности, ИМТ и окружности талии обратно пропорционально коррелировали с реакцией кортизола на пробуждение, площадью под кривой кортизола, наклоном кривой во время раннего и позднего снижения уровня кортизола ($p < 0,05$) после поправок на возраст, этническую принадлежность, пол, диабетический статус, социально-экономический статус, прием β-блокаторов, стероидов, заместительную гормональную терапию и курение [20].

В формировании абдоминального ожирения при МС, вероятно, участвуют как периферические, так и центральные изменения в действии и метаболизме кортизола. Усиленную периферическую продукцию кортизола в отложениях висцерального жира у лиц с ожирением связывают с увеличением экспрессии и активности фермента 11β-ГСД1, который осуществляет локальную внутриклеточную конверсию неактивного кортизона в активный кортизол [21].

При наличии генетической предрасположенности и определенных внешних условий на основе МС может возникнуть СД 2 типа. Взаимодействие генов, которые способствуют отложению жира (адипозности), с факторами окружающей среды приводит к развитию ожирения и связанной с ним резистентности к инсулину. Развитие СД 2 типа возможно при одновременном наличии генов, обусловливающих аномальную функцию β-клеток (рис. 3) [22].

Многие метаболические нарушения при СД 2 типа сходны с таковыми при хроническом стрессе, в частности для СД 2 типа характерны дислипидемия, хроническое повышение концентрации свободных жирных кислот и медиаторов воспаления [22]. Повышение секреции ГК при данных состояниях можно рассматривать как один из механизмов адаптации организма к стрессу. Действуя вместе с други-

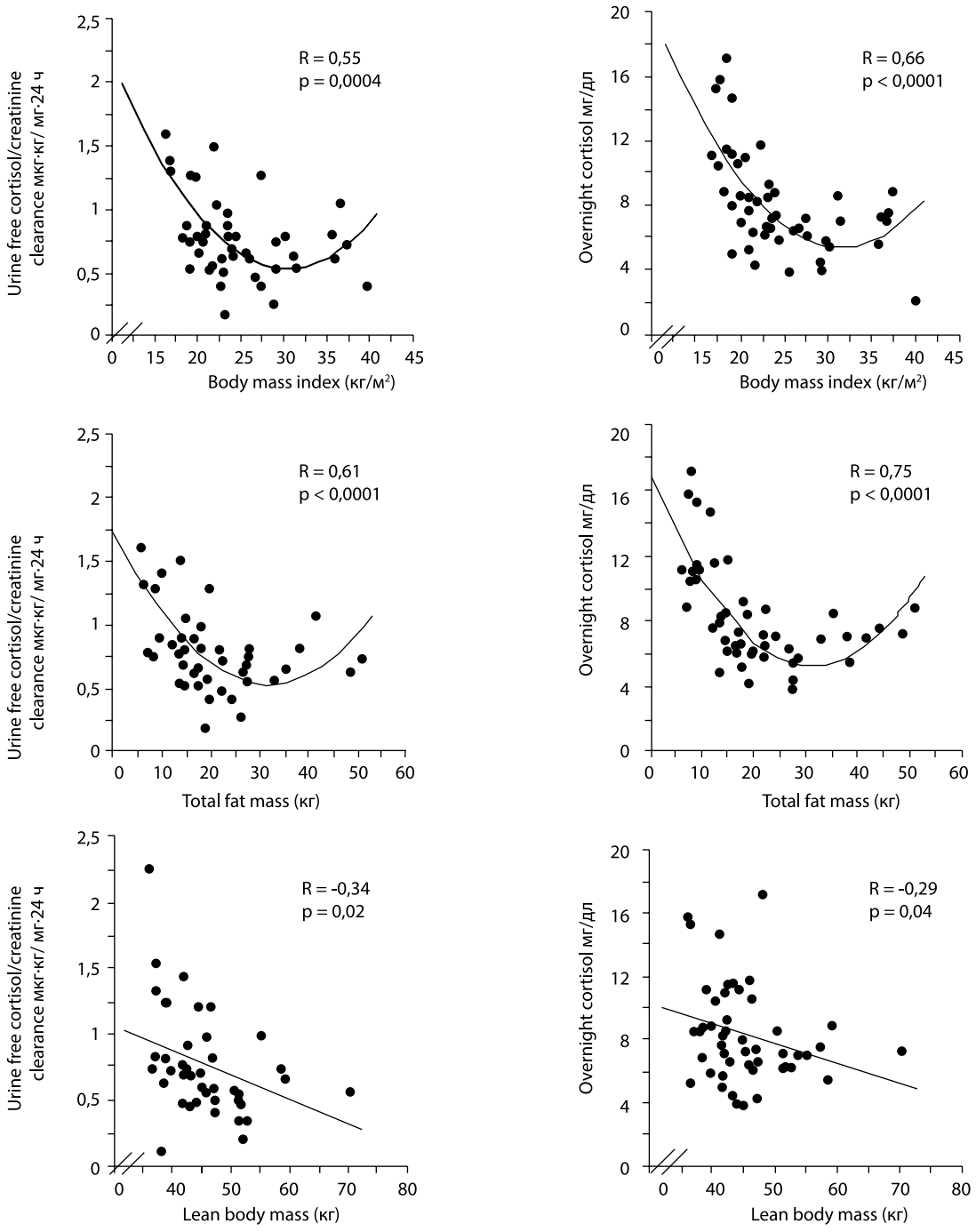

Рис. 4. *Взаимосвязи между параметрами композиции тела (индексом массы тела (ИМТ), общей жировой и безжировой массой) и показателями кортизола (отношение свободного кортизола в суточной моче (СКМ) к клиренсу креатинина (КлКр); СКН — средний уровень кортизола в сыворотке крови в течение ночи) [36]: А — U-образная взаимосвязь между СКМ / КлКр и ИМТ и между СКМ/КлКр и общей массой жира. Слабая обратно пропорциональная линейная зависимость между СКМ/КлКр и безжировой массой тела; Б — U-образная взаимосвязь между СКН и ИМТ, а также между СКН и общей массой жира. Слабая обратно пропорциональная линейная зависимость между СКН и безжировой массой тела*

ми контррегуляторными гормонами (например, адреналином, глюкагоном), повышенный уровень эндогенных ГК при стрессе вызывает снижение периферической чувствительности к инсулину, что уменьшает утилизацию периферической глюкозы, образуя порочный круг [23, 24]. Известно, что

индуцированный ГК диабет напоминает СД 2 типа, так как при этом наблюдается ИР в печени с повышенной продукцией глюкозы, а также ИР в жировой и мышечной тканях с нарушением утилизации глюкозы. СД 2 типа может быть последствием длительного избытка кортизола, что наблюдается при синдроме Кушинга и у пациентов, получавших ГК [25].

Регулируемая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью секреция кортизола является одним из механизмов, усиливающих катаболизм липидов, белков и углеводов и подавляющих анаболические процессы [10]. Влияние кортизола на метаболизм включает индукцию ИР и эффекты, противоположные действию инсулина. Как упомянуто выше, первичным эффектом кортизола в стрессовых условиях является повышение уровня гликемии за счет усиления глюконеогенеза в печени и ингибирования инсулинозависимого периферического поглощения глюкозы [10, 23]. Вторичные эффекты кортизола заключаются в модуляции транскрипционных процессов и опосредуются действием внутриклеточных рецепторов. ИР/гиперинсулинемия могут быть ответственны за мультигормональную дисрегуляцию при МС и СД 2 типа, в частности отмечено повышение уровня кортизола и величины соотношения кортизол/ДГЭА на фоне нарастания ИР [26, 27].

Связь между уровнем кортизола в сыворотке крови и ИР/секрецией инсулина изучена в проведенном в Японии популяционном исследовании Iwaki study (2014) с участием 1071 лица, не принимавшего противодиабетических и стероидных препаратов (средний возраст — (54,4 ± 15,1) года). С использованием модели базального гомеостаза (HOMA-R и HOMA-β) обнаружено, что более высокий уровень кортизола в сыворотке крови (в физиологическом диапазоне) был связан со снижением секреции инсулина. Анализ соотношения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и ренин-ангиотензиновой системы показал, что доминирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси коррелировало со снижением секреции инсулина [28].

Функциональный (субклинический) гиперкортицизм

Функциональный гиперкортицизм (ФГК) определяют как особый тип гиперкортицизма, вызванный хронической активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при отсутствии клинических признаков или симптомов, связанных с гиперсекрецией кортизола. Это состояние также называли псевдо-синдромом Кушинга, при котором гиперкортизолемия обусловлена факторами, отличными от адреналовой гиперфункции, а уровень свободного кортизола в моче умеренно повышен (270—1000 нмоль/дл).

Синдром ФГК является распространенным явлением при таких состояниях, как тяжелая депрессия, нервная анорексия, нервная булимия, алкоголизм, СД, ожирение, синдром поликистозных яичников, синдром обструктивного апноэ во время сна, паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, посменная работа, терминальная почечная недостаточность [29].

По сравнению с синдромом Кушинга синдром ФГК, как правило, более мягкий с точки зрения биохимических изменений и клинических проявлений и, наиболее вероятно, обратим после нормализации основного состояния. Тем не менее, более легкие симптомы ФГК не свидетельствуют о его безопасности. Многие клинические наблюдения выявили связь между ФГК и рядом осложнений, чаще всего — с такими компонентами МС, как висцеральное ожирение, дислипидемия, СД 2 типа и гипертензия [29, 30]. Похожая связь между умеренным гиперкортицизмом и МС наблюдалась при субклиническом гиперкортицизме (СГК), обусловленном аденомой надпочечников [31, 32].

Клинические корреляции синдрома ФГК/СГК как патологического состояния были уточнены в последнее десятилетие. Диагностика и лечение ФГК стали предметом активного изучения. ФГК, ассоциированный с СД 2 типа, может быть причиной ухудшения гликемического контроля, гипертензии, липидного профиля, когнитивных нарушений, нарушений менструального цикла у женщин [29].

Первая трудность в диагностике СГК связана с необходимостью установить клинический фенотип пациентов, поскольку из повседневной практики известно, что распознание синдрома Кушинга и его дифференциальная диагностика с ожирением, особенно саркопенического типа, могут быть затруднительны [33]. Отмечают, что отсутствие клинических признаков и симптомов, связанных с гиперсекрецией кортизола, является слабым диагностическим критерием, поскольку опирается в основном на клиническую оценку и личный опыт врача. Однако ассоциированные клинические биомаркеры (например, повышенное накопление висцерального жира) и специфические сопутствую-

щие заболевания могут способствовать определению характерной клинической картины у пациентов с СГК [34].

Несмотря на то, что многочисленные клинические исследования продемонстрировали связь ФГК с рядом сопутствующих заболеваний, определение вклада факторов ФГК в возникновение этих осложнений затруднено из-за комплексного характера последних. Например, если пациент страдает депрессией, МС и ФГК, то сложно установить, связан ли МС исключительно с ФГК, поскольку депрессия, а также некоторые антидепрессанты могут быть причиной осложнений [30].

Данные о роли низкого уровня андрогенов в накоплении висцерального жира и повышенной распространенности ожирения среди мужчин с гипогонадизмом свидетельствуют о взаимосвязи между висцеральным ожирением и гипогонадизмом. Имеются также данные о перекрестном взаимодействии между ожирением и гиперкортицизмом. Другими словами, связанная с ожирением метаболическая дисфункция и провоспалительный статус могут ингибировать гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось и приводить к гипогонадотропному гипогонадизму, который увеличивает накопление висцерального жира [35]. Установлено, что у мужчин с СД 2 типа, страдающих поздним гипогонадизмом (late-onset hypogonadism) и половыми дисфункциями, гиперкортицизм может снижать уровень тестостерона, ингибируя секрецию гипоталамусом гонадотропин-релизинг гормона путем подавления транскрипции его гена [29].

Изучение влияния ФГК на композицию тела проведено у 32 пациентов с поздним гипогонадизмом, связанным с СД 2 типа, без признаков синдрома Кушинга. Критерием ФГК были уровень свободного кортизола в суточной моче, превышающий контрольный диапазон и/или результаты ночного дексаметазонового теста (содержание кортизола >18 мкг/л). У 14 пациентов был установлен ФГК, остальные имели нормальный уровень кортизола (контрольная группа). Анализ выявил значимую прямо пропорциональную связь между площадью под кривой кортизола (AUC) и количеством абдоминального жира, а также значимую обратно пропорциональную связь между AUC кортизола и мышечной массой нижних конечностей в группе с ФГК в отличие от контрольной группы. У пациентов с ФГК зафиксирована большая окружность талии и большее содержание абдоминального жира (но не общего содержания жира, жира корпуса или конечностей), чем в контрольной группе. Наличие в обеих группах основных факторов, способных влиять на жировую ткань (СД 2 типа и гипогонадизма) позволило эффективно исключить их возможное влияние на жировую ткань и установить специфическую роль ФГК в распределении жира и формировании композиции тела [29].

В другом исследовании был изучен уровень кортизола у 60 женщин (возраст — 18—45 лет) для всего спектра массы тела: у пациенток с нормальной массой тела, избыточной массой тела/ожирением или недостаточной массой тела/нервной анорексией. Функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси оценивали по следующим показателям: концентрации свободного кортизола в моче, среднему уровню кортизола в сыворотке крови (полученному путем отбора проб каждые 20 мин с 20:00 до 08:00), содержанию кортизола и кортизолсвязывающего глобулина в сыворотке крови в 08:00, уровню кортизола в слюне утром и поздно вечером, а также после дексаметазонового теста. Состав тела и минеральную плотность кости изучали с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (рис. 4).

Это исследование показало U-образную зависимость между показателями экскреции кортизола с мочой и ИМТ и характеристиками композиции тела. Минимальный уровень кортизола зафиксирован у пациенток с ИМТ 25—29,9 кг/м^2, то есть с ожирением 1-й степени. Аналогичная зависимость наблюдалась между ИМТ и массой висцеральной жировой ткани и общей массой жира. Отмечена слабая обратно пропорциональная линейная зависимость между безжировой массой тела и некоторыми показателями кортизола. Большинство показателей кортизола были обратно пропорционально связаны с минеральной плотностью костей задне-переднего отдела позвоночника и бедра. В целом, данное исследование продемонстрировало, что состояния крайней недостаточности или избыточной массы тела способны активировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, а гиперкортизолемия может способствовать увеличению ожирения в условиях переедания, а также приводить к снижению минеральной плотности костей и мышечной массы как при ограниченном, так и при избыточном питании [36].

Указанные наблюдения согласуются с сообщениями о «парадоксе ожирения», когда в популяционных

исследованиях также выявляется J-образная зависимость между ИМТ, общей смертностью и заболеваемостью. В крупном исследовании, проведенном в Великобритании, были проанализированы данные 1 969 648 лиц, среди которых в 1998—2016 гг. зафиксировано 188 057 смертей. Более низкий ИМТ (21—25 кг/м^2) был связан с повышенным риском смертности от разных причин (в том числе от кардиоваскулярных, респираторных и рака) [37]. Другое проспективное исследование проведено в Японии с участием 10 824 лиц (средний возраст — 55,3 года). В течение среднего периода наблюдения 18,4 года умерли 2274 участника. Обнаружена J-образная связь между ИМТ и смертностью. Независимо от возраста у метаболически нездоровых участников с недостаточной массой тела (metabolically unhealthy underweight (MUHU)) наблюдали примерно в 3 раза более высокий риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с метаболически здоровыми лицами с нормальной массой тела. Метаболически нездоровое ожирение также было тесно связано с повышенным риском смертности [38].

С учетом выявленных взаимосвязей между ФГК и висцеральным ожирением полагают, что лечение сопутствующих заболеваний может смягчить состояние ФГК. С другой стороны, лечение ФГК может стать альтернативной стратегией, которую предстоит изучить. В отличие от вызванного опухолью надпочечников СГК (который можно вылечить путем хирургического удаления опухоли надпочечника) медикаментозное лечение является единственным вариантом лечения функционального гиперкортицизма [39]. Антагонист глюкокортикоидных и прогестероновых рецепторов мифепристон (mifepristone, mifeprex) был одобрен FDA в 2012 г. как средство «для контроля гипергликемии, вторичной по отношению к гиперкортицизму, у взрослых пациентов с эндогенным синдромом Кушинга, больных с СД 2 типа и лиц с непереносимостью глюкозы, которые перенесли неудачное хирургическое вмешательство или не подлежат операции» [40]. Данные клинических испытаний показали, что мифепристон улучшал гликемический контроль и артериальное давление, вызывал снижение массы тела, уменьшение окружности талии, уменьшал депрессию и улучшал общее самочувствие пациентов. Однако побочными эффектами были недостаточность надпочечников, гипокалиемия, утолщение эндометрия с вагинальным кровотечением [41].

В настоящее время нет единого мнения о клинических и/или биохимических критериях для диагностики ФГК. Проблемы диагностики этого состояния связаны с рядом причин: широкая вариабельность секреции кортизола у одного человека (циркадные и другие ритмы), низкая достоверность почти всех маркеров активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, особенно уровня АКТГ и свободного кортизола в суточной моче, возможное влияние на результат дексаметазонового теста таких сопутствующих заболеваний, как СД 2 типа и ожирение, а также приема лекарственных препаратов. Поскольку активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси не характеризуется конкретной клинической картиной, отсутствует клинический золотой стандарт для диагностики ФГК/СГК. С другой стороны, чувствительность к ГК может отличаться у разных людей и даже у разных тканей организма из-за полиморфизмов как глюкокортикоидного рецептора, так и 11β-ГСД1 [42].

В нескольких руководствах по клинической практике европейских и американских эндокринологических обществ имеются указания по диагностике адренокортикальных новообразований, синдрома Кушинга, а также по выявлению СГК [42]. Рекомендуют использование 1 мг дексаметазонового супрессивного теста (ДСТ), а в качестве пределов нормы для подавления кортизола предложено использовать значения 1,8 или 5,0 мкг/дл. В случае промежуточных значений (между 1,8 и 5,0 мкг/дл) в качестве дополнительных тестов можно применять гормональные тесты с более низкой прогностической точностью (уровень АКТГ, содержание кортизола в суточной моче или средняя концентрация кортизола в сыворотке крови в течение ночи) [43]. В целом ДСТ может быть наиболее надежным тестом для стратификации пациентов в зависимости от тяжести гиперкортицизма [31].

Для выявления ФГК/СГК целесообразно использовать несколько показателей в разных образцах биологических материалов (кровь, слюна, моча), отобранных в разное время суток, а при наличии характерных признаков применять нагрузочные тесты для подтверждения дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Поскольку не разработаны общие рекомендации по выявлению СГК и дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, данные, приведенные в публикациях, неоднозначны и зависят от использованного методического подхода [32, 44].

Клиническими наблюдениями показано, что СГК может вызывать биохимические и фенотипические изменения, характерные для МС, оказывающие негативное влияние на здоровье пациентов. В частности, СГК ассоциируется с нарушением метаболизма глюкозы: от ИР до СД 2 типа [32]. У пациентов с СГК без СД наблюдали снижение чувствительности к инсулину по сравнению со здоровыми лицами, а встречаемость СГК среди лиц с СД 2 типа была выше, чем в контрольной группе без СД (9,4 и 2,1%, отношение шансов — 4,8 (95 % доверительный интервал — 1,6—14,1)) [32]. По данным разных исследований, существует высокая вариабельность в оценках распространенности СД 2 типа (от 5 до 69 %), что может объясняться разными диагностическими критериями для определения СГК и диагноза СД 2 типа [14, 29].

Субклиническая гиперпродукция кортизола может также приводить к развитию СД 2 типа опосредованно. Методом компьютерно-томографического сканирования было показано, что у пациентов с СГК накопление висцерального жира значительно выше, чем у пациентов с несекретирующими опухолями надпочечников. При этом увеличение висцерального жира не отличалось от такового у пациентов с синдромом Кушинга. Кроме того, у пациентов с СГК наблюдается высокая распространенность неалкогольной жировой болезни печени, нарушений липидного обмена и снижение минеральной плотности костной ткани, которые независимо связаны с секрецией кортизола [45].

В исследованиях активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у больных с МС и СД 2 типа обнаружены изменения циркадных ритмов экскреции кортизола, которые проявляются в тенденции к «уплощению» суточной кривой. При СД, дисгликемии и повышении HOMA-IR отмечают: снижение базального уровня кортизола при пробуждении, уменьшение утреннего пика кортизола (CAR), повышение уровня кортизола перед сном, уплощение кривой в течение дня, более высокое содержание кортизола перед сном, увеличение площади под суточной кривой кортизола (AUC) (рис. 4) [18]. Более плоская форма кривой кортизола в течение дня ассоциировалась с такими признаками, связанными с СД, как центральное ожирение и повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний [24, 46, 47].

В мультиэтническом исследовании атеросклероза и стресса (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA Stress)) изучали взаимосвязь характеристик суточного профиля кортизола в слюне с показателями гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа по сравнению с лицами с ИР без СД (n = 1685, средний возраст — (67 ± 10) лет). Критериями оценки были показатели секреции кортизола: базальный уровень кортизола, реакция кортизола на пробуждение, раннее снижение наклона кривой (от 30 мин до 2 ч после пробуждения), позднее снижение наклона кривой (от 2 ч после пробуждения до сна), уровень кортизола перед сном и общая площадь под кривой (AUC). У пациентов с СД 2 типа параметры суточной кривой секреции кортизола, свидетельствующие о повышенной активности и дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, ассоциировались с более высоким уровнем HbA1c. Гликемия натощак имела прямо пропорциональную связь с ранним снижением наклона кривой кортизола, общим снижением наклона кривой, уровнем кортизола перед сном и более высокой AUC. У участников без СД более высокая активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси сопровождалась парадоксально меньшей степенью ИР [18].

Результаты систематического обзора и метаанализа 80 исследований, в которых изучали связь между суточным профилем экскреции кортизола и показателями физического и психического здоровья, свидетельствуют о значимой связи между более пологим суточным наклоном кривой кортизола и плохим состоянием здоровья во всех исследованиях. Более пологий наклон суточной кривой кортизола может быть отражением связанной со стрессом дисрегуляции центральных и периферических циркадных механизмов, воздействующих на многочисленные аспекты физиологии, поведения и здоровья [48].

ВЫВОДЫ

Данные исследований свидетельствуют о том, что изменения состояния гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы играют важную роль в развитии гормонально-метаболических нарушений, характерных для МС и связанных с ним патологий (ожирения, кардиометаболических заболеваний, СД 2 типа). Ассоциированная со стрессом дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси проявляется в виде дисбаланса секреции надпочечниками стероидных гормонов — кортизола и ДГЭА, которые регулируют процессы, связанные с энергетическим обеспечением стрессовых реакций, депонированием/мобилизацией жировых запасов и перераспределением жировой ткани в организме.

В последнее время внимание исследователей привлекло состояние субклинического (функционального) гиперкортицизма, которое связано с хронической активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и характеризуется наличием ряда клинических маркеров метаболического синдрома, высокой частотой нейрососудистых и других сопутствующих заболеваний. Своевременная диагностика данного состояния может быть полезной в клинической практике для выделения групп пациентов с СД 2 типа, у которых в развитии патологических симптомов задействованы механизмы, связанные с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и дисбалансом секреции стрессовых и антистрессовых гормонов, в частности кортизола и ДГЭА.

Автор заперечує наявність конфлікту інтересів при підготовці статті.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Malenka RC, Nestler EJ, Hyman SE. Chapter 10: Neural and Neuroendocrine Control of the Internal Milieu. In Sydor A, Brown RY (ed.). Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience (2nd ed.). New York: McGraw-Hill Medical. 2009:248-59.
2. Gjerstad J, Lightman S, Spiga F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. Int J Biol Stress. 2018;21(5):403-16. doi: 10.1080/10253890.2018.1470238.
3. Kamin HS, Kertes DA. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. Horm Behav. 2016;89:69-85. Doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.11.018.
4. Lee M-J, Pramyothin P, Karastergiou K, Fried SK. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease. 2014;1842(3):473-81. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.05.029.
5. Kuo T, McQueen A, Chen T-C, Wang J-C. Regulation of glucose homeostasis by glucocorticoids. Adv Exp Med Biol. 2015;872:99-126. doi: 10.1007/978-1-4939-2895-8_5.
6. Lee RA, Harris CA, Wang JC. Glucocorticoid receptor and adipocyte biology. Nucl Receptor Res. 2018;5:101373. doi: 10.32527/2018/101373.
7. Schury K, A. Koenig M, Isele D et al. Alterations of hair cortisol and dehydroepiandrosterone in mother-infant-dyads with maternal childhood maltreatment. BMC Psychiatry. 2017;17:213. doi: 10.1186/s12888-017-1367-2.
8. Yu C, Mayba O, Lee JV et al. Genome-wide analysis of glucocorticoid receptor binding regions in adipocytes reveal gene network involved in triglyceride homeostasis. PLoS ONE, 2010;5(12):e15188, doi: 10.1371/journal.pone.0015188.
9. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Review neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). Front Neuroendocrinol. 2009;30(1):65-91. doi: 10.1016/j.yfrne.2008.11.002.
10. Buford TW, Willoughby DS. Impact of DHEA(S) and cortisol on immune function in aging: a brief review. Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2008;33(3):429-33. doi: 10.1139/H08-013.
11. Lam J, Shields G, Trainor B, Slavich G, Yonelinas A. Greater lifetime stress exposure predicts blunted cortisol but heightened DHEA responses to acute stress. Stress Health. 2019;35(1):15-26. doi: 10.1002/smi.2835.
12. Seunghyeon C, Park W, Kang W et al. The association between serum dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels and job-related stress among female nurses. Ann Occup Environ Med. 2019;31(1):e18. doi: 10.35371/aoem.2019.31.e18.
13. Qiao S, Li X, Zilioli S. Hair Measurements of Cortisol, DHEA, and DHEA to cortisol ratio as biomarkers of chronic stress among people living with HIV in China: Known-Group Validation. PLoS One. 2017;12(1):e0169827. doi: 10.1371/journal.pone.0169827.
14. Giordano R, Guaraldi F, Berardelli R et al. Glucose metabolism in patients with subclinical Cushing's syndrome. Endocrine. 2012;41:415-23. doi: 10.1007/s12020-012-9628-9.
15. Woods C, Tomlinson JW. The dehydrogenase hypothesis. Adv Exp Med Biol. 2015;872:353-80. doi: 10.18632/oncotarget.22015.
16. Pickering RT, Lee M-J, Karastergiou K, Gower A, Fried SK. Depot dependent effects of dexamethasone on gene expression in human omental and abdominal subcutaneous adipose tissues from obese women. PLoS ONE. 2016;11(12). doi: 10.1371/journal.pone.0167337.
17. Pasquali R, Vicennati V, Cacciari M, Pagotto U. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obesity and the metabolic syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2006;1083(1):111-28. doi: 10.1196/annals.1367.009.
18. Joseph JJ, Wang X, Diez Roux AV. Antecedent longitudinal changes in body mass index are associated with diurnal cortisol curve features: The multi-ethnic study of atherosclerosis. Metabolism. 2017;68:95-107. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.001.
19. Kazakou P, Kyriazopoulou V, Michalaki M et al. Activated hypothalamic pituitary adrenal axis in patients with

metabolic syndrome. Horm Metab Res. 2012;44(11):839-44. doi: 10.1055/s-0032-1311632.
20. Champaneri S, Xu X, Carnethon MR et al. Diurnal salivary cortisol is associated with body mass index and waist circumference: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. Obesity (Silver Spring). 2013;21(1):E56-63. doi: 10.1002/oby.20047.
21. Dube S, Norby BJ, Pattan V et al. 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 activity in subcutaneous adipose tissue in humans: implications in obesity and diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:E70-6. doi: 10.1210/jc.2014-3017.
22. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. Lancet. 2014;383(9922):1068-83. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62154-6.
23. Pasieka AM, Rafacho A. Impact of glucocorticoid excess on glucose tolerance: clinical and preclinical evidence. Metabolites. 2016;6(3):24. doi: 10.3390/metabo6030024.
24. Hackett R, Steptoe A, Kumari M. Association of diurnal patterns in salivary cortisol with type 2 diabetes in the Whitehall II Study. J Clin Endocr Metab. 2014;99(12):4625-31. doi: 10.1210/jc.2014-2459.
25. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Endocr Pract. 2009;15(5):469-74. doi: 10.4158/EP08331.RAR.
26. Kaur J. A Comprehensive review on metabolic syndrome. Cardiol Res Pract. 2014;2014:943162. doi: 10.1155/2014/943162. Epub 2014 Mar 11.
27. Rafacho A, Ortsäter H, Nadal A, Quesada I. Glucocorticoid treatment and endocrine pancreas function: implications for glucose homeostasis, insulin resistance and diabetes. J Endocrinol. 2014;223(3):R49-62. doi: 10.1530/JOE-14-0373.
28. Daimon M, Kamba A, Murakami H et al. Dominance of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis over the renin-angiotensin-aldosterone system is a risk factor for decreased insulin secretion. Sci Rep. 2017;7:11360. doi: 10.1038/s41598-017-10815-y.
29. Tirabassi G, Muscogiuri G, Colao A, Balercia 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):427-33. doi: 10.4158/EP151064.OR.
30. Min L. Functional hypercortisolism, visceral obesity and metabolic syndrome. Endocr Pract. 2016;22(4): 506-8. doi: 10.4158/EP161197.CO.
31. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? Eur J Endocrinol. 2015;173(4):M61-71. doi: 10.1530/EJE-15-0272.
32. Chiodini I. Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. J Clin Endocr Metab. 2011;96(5):1223-36. doi: 10.1210/jc.2010-2722.
33. Kohara K. Sarcopenic obesity in aging population: current status and future directions for research. Endocrine. 2014;45:15-25. doi: 10.1007/s12020-013-9992-0.
34. Guilliams TG., Edwards L. Chronic Stress and the HPA Axis: clinical assessment and therapeutic considerations. The Standard. 2010;9(2).
35. Fernandez CJ, Chacko EC, Pappachan JM. Male Obesity-related secondary hypogonadism – pathophysiology, clinical implications and management. Eur Endocrinol. 2019;15(2):83-90. doi: 10.17925/EE.2019.15.2.83.
36. Schorr M, Lawson EA, Dichtel LE, Klibanski A, Miller KK. Cortisol measures across the weight spectrum. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(9):3313-21. doi: 10.1210/JC.2015-2078.
37. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon D, Douglas J, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: A population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(12):944-53. doi 10.1016/S2213-8587(18)30288-2.
38. Izumida T, Nakamura Y, Ishikawa S. Impact of body mass index and metabolically unhealthy status on mortality in the Japanese general population: The JMS cohort study. PLoS One. 2019;14(11):e0224802. doi: 10.1371/journal.pone.0224802.
39. Cuevas-Ramos D, Lim D, Fleseriu M. Update on medical treatment for Cushing's disease. Clin Diab Endocr. 2016;2:16. doi: 10.1186/s40842-016-0033-9.
40. FDA Drug Approvals and Databases Drugs@FDA/ Mifeprex (Mifepristone) Tablets. 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/020687Orig1s020TOC.cfm.
41. Katznelson L, Loriaux L, Feldman D et al. Global clinical response in Cushing's syndrome patients treated with mifepristone. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;80(4):562-9. doi: 10.1111/cen.12332.
42. Shen J, Sun M, Zhou B, Yan J. Nonconformity in the clinical practice guidelines for subclinical Cushing's syndrome: which guidelines are trustworthy? Eur J Endocrinol. 2014;171:421-31. doi: 10.1530/EJE-14-0345.
43. Terzolo M, Bovio S, Pia A et al. Midnight serum cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma. Eur J Endocrinol. 2005;153:307-15. doiI: 10.1530/eje.1.01959.
44. Brossaud J, Ducint D, Corcuff J-B. Urinary glucocorticoid metabolites: biomarkers to classify adrenal incidentalomas? Clin Endocrinol (Oxf). 2016;84(2):236-43. doi: 10.1111/cen.12717.

45. Masserini B, Morelli V, Palmieri S et al. Lipid abnormalities in patients with adrenal incidentalomas: role of subclinical hypercortisolism and impaired glucose metabolism. J Endocrinol Invest. 2015;38:623-8. doi: 10.1007/s40618-014-0232-0.
46. Kumari M, Shipley M, Stafford M, Kivimaki M. Association of diurnal patterns in salivary cortisol with all-cause and cardiovascular mortality: Findings from the Whitehall II Study. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(5):1478-85. doi: 10.1210/jc.2010-2137.
47. Lederbogen F, Hummel J, Krumm F. Flattened circadian cortisol rhythm in type 2 diabetes. Exp Clin Endocr Diab. 2011;119(9):573-5. doi: 10.1055/s-0031-1275288.
48. Adam EK, Quinn ME, Tavernier R. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. 2017;83:25-41. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.05.018.

РЕЗЮМЕ

Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и синдром функционального гиперкортицизма в патогенезе метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа

А. А. Шупрович

Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко НАМН Украины, Киев

Увеличение распространенности дисметаболических состояний, в частности метаболического синдрома (МС), ожирения, сахарного диабета (СД) 2 типа и их осложнений, представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Известно, что в патогенезе МС играет роль взаимодействие между наследственной предрасположенностью и факторами окружающей среды, однако многие механизмы, провоцирующие патологию, не установлены. В частности, клиницисты редко уделяют внимание дисбалансу в содержании стрессовых и антистрессовых гормонов, который может возникнуть из-за нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси — главной системы управления стрессом, осуществляющей нейроэндокринные реакции мозга и регулирующей многие энергетические процессы в организме. Рассмотрены основные биологические, метаболические и геномные эффекты глюкокортикоида кортизола и его функционального антагониста — дегидроэпиандростерона, роль нарушения соотношения кортизол/дегидроэпиандростерон в развитии дислипидемии и абдоминального ожирения. Особый интерес представляет так называемый синдром функционального (субклинического) гиперкортицизма (ФГК) — особый тип гиперкортицизма, вызванный хронической активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при отсутствии клинических признаков или симптомов, связанных с гиперсекрецией кортизола. Клиническими наблюдениями показано, что субклинический гиперкортицизм может вызывать биохимические и фенотипические изменения, характерные для МС, оказывающие негативное влияние на здоровье пациентов. Выявлена связь между ФГК и рядом осложнений, в частности компонентами МС (инсулинорезистентность, нарушение метаболизма глюкозы, висцеральное ожирение, дислипидемия, СД 2 типа, артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, остеопороз). Поэтому в последнее десятилетие диагностика и лечение ФГК стали предметом активного изучения. Обсуждаются возможности выявления ФГК у пациентов с СД 2 типа с помощью дексаметазонового супрессивного теста и изучения параметров суточной кривой секреции кортизола.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, функциональный гиперкортицизм, кортизол.

РЕЗЮМЕ

Дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі та синдром функціонального гіперкортицизму в патогенезі метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу

А. А. Шупрович

Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України, Київ

Зростання поширеності дисметаболічних станів, зокрема метаболічного синдрому (МС), ожиріння, цукрового діабету (ЦД) 2 типу та їх ускладнень являє собою серйозну медико-соціальну проблему. Відомо, що в патогенезі МС відіграє роль взаємодія між спадковою схильністю та чинниками довкілля, однак багато механізмів, які провокують патологію, не з'ясовано. Зокрема клініцисти рідко приділяють увагу дисбалансу у вмісті стресових і антистресових гормонів, який може виникнути через порушення функції гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі — головної системи управління стресом, котра здійснює нейроендокринні реакції мозку та регулює багато енергетичних процесів в організмі. Розглянуто основні біологічні, метаболічні та геномні ефекти глюкокортикоїду кортизолу і його функціонального антагоніста — дегідроепіан-

дростерону та значення порушення співвідношення кортизол/дегідроепіандростерон у розвитку дисліпідемії і абдомінального ожиріння. Особливий інтерес становить так званий синдром функціонального (субклінічного) гіперкортицизму (ФГК) — особливий тип гіперкортицизму, спричинений хронічною активацією гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі, за відсутності клінічних ознак або симптомів, пов'язаних з гіперсекрецією кортизолу. Клінічними спостереженнями показано, що субклінічний гіперкортицизм може призвести до біохімічних і фенотипічних змін, притаманних для МС, які негативно впливають на здоров'я пацієнтів. Виявлено зв'язок між ФГК і низкою ускладнень, зокрема компонентами МС (інсулінорезистентність, порушення метаболізму глюкози, вісцеральне ожиріння, дисліпідемія, ЦД 2 типу, артеріальна гіпертензія, когнітивні порушення, остеопороз). Тому в останнє десятиліття діагностика і лікування ФГК стали предметом активного вивчення. Обговорюються можливості виявлення ФГК у пацієнтів із ЦД 2 типу за допомогою дексаметазонового супресивного тесту і вивчення параметрів добової кривої секреції кортизолу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром, функціональний гиперкортицизм, кортизол.

SUMMARY

Significance of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction and functional hypercorticosolism syndrome in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus

A. Shuprovich

V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science, Kyiv

The growing prevalence of dysmetabolic conditions, in particular metabolic syndrome (MS), obesity, type 2 diabetes mellitus and their complications, is currently a serious medical and social problem. It is known that in the pathogenesis of MS, the interaction between a hereditary predisposition and environmental factors plays a role, but many provoking mechanisms remain unclear. In particular, clinicians rarely pay attention to the imbalance of stress and antistress hormones that can occur due to dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) axis, the main stress management system that implements brain neuroendocrine reactions and regulates many energy processes in the body. The review discusses the main biological, metabolic and genomic effects of the glucocorticoid cortisol and its functional antagonist, dehydroepiandrosterone (DHEA), and the role of alteration in the cortisol / DHEA ratio in the development of dyslipidemia and abdominal obesity. Of particular interest is the so-called functional (subclinical) hypercortisolism syndrome (FHS), a special type of hypercortisolism caused by chronic activation of the HPA axis in the absence of clinical signs or symptoms associated with cortisol hypersecretion. Clinical observations have shown that subclinical hypercortisolism can cause biochemical and phenotypic changes which are typical for the metabolic syndrome and associated with a negative effect on the health of patients. The association was found between FHSand a number of complications, among which there are components of MS, such as insulin resistance, impaired glucose metabolism, visceral obesity, dyslipidemia, type 2 diabetes, hypertension, cognitive impairment, and osteoporosis. Over the past decade, the diagnosis and treatment of FHShas become the subject of growing interest and active study. The possibilities of detectingFHS, which indicates an increased activity of the HPA axis, are discussed, by using a dexamethasone suppressive test and by assessing the parameters of the diurnal cortisol pattern.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, functional hypercortisolism, cortisol.

Дата надходження до редакції 24.07.2020 р.