

# Дослідження психоемоційних та фенотипічних особливостей хворих на цукровий діабет 2 типу під впливом терапії інкретиноміметиками



**К. О. Шишкань-Шишова**

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

Характерною ознакою цукрового діабету (ЦД) 2 типу є ентероендокринна дисфункція, зокрема зниження активності глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) — ентерогормону групи інкретинів, який виробляється клітинами кишечника у відповідь на прийом їжі та регулює вивільнення панкреатичних гормонів і ферментів [1]. Останнім часом із протидіабетичних засобів отримали поширення препарати, які діють на основі інкретинового ефекту — агоністи рецепторів ГПП-1 (арГПП-1), ефективність та безпечність яких доведено у великій кількості клінічних досліджень [2, 3]. Установлено, що ефекти ГПП-1 відіграють велику роль у формуванні композиції тіла, зокрема визначають ступінь загального та абдомінального ожиріння. З огляду на широкий спектр ефектів інкретинів терапія з використанням аналогів ГПП-1 може забезпечити успішний клінічний підхід до управління надмірною масою тіла та перебігом ЦД 2 типу, тобто впливати на діабетичний фенотип [2, 4].

Відомо, що захворювання на діабет є патологічним станом, який спричиняє у пацієнтів хронічний метаболічний та психологічний стрес. Стресова система — це складна нейроендокринна структура, що охоплює центральну нервову систему (ЦНС) та периферичну. Глюкокортикоїди (ГК) і катехоламіни є кінцевими медіаторами гіпоталамо-гіпофізарно-надниркових залоз та симпатичної нервової системи, основними гормональними ефекторами системи стресу: при хронічній стимуляції гормони стресу

можуть спричинити шкідливий вплив на гомеостаз глюкози, що впливає на функцію нервової системи та вищу нервову діяльність [5, 6].

У нещодавніх дослідженнях виявлено зв'язок між депресією та метаболічними змінами. У пацієнтів із депресією продемонстровано підвищений вміст таких метаболітів, як кінцеві продукти глікування, порівняно з контрольною групою [7]. Депресія тісно пов'язана з нейрозапаленням, дисбалансом нейромедіаторів, гіперпроникністю гематоенцефалічного бар'єра, дефіцитом нейрогенезу та синаптичною дисфункцією [8, 9]. Повідомлялося, що хронічне нейрозапалення спричиняє серотонінергічну, дофамінергічну і норадренергічну дисфункцію в мозку. Ці гормонально-метаболічні порушення, пов'язані зі стресами, дисметаболічними та гострими запальними станами, впливають на функцію ЦНС і вищу нервову діяльність, що виявляється у вигляді неврологічних і поведінкових порушень.

Психоемоційний стан досліджують за допомогою спеціальних опитувальників, які дають змогу виявити когнітивно-психологічні та поведінкові зміни. Згідно з даними літератури, розрізняють три типи стратегій подолання стресу: уникнення проблеми (самовідволікання, вживання «заспокійливих» засобів, відмова, поведінкове відмежування), фокусування на проблемі (активний копінг, використання інформаційної підтримки, позитивна переоцінка, планування), емоційне фокусування (емоційна підтримка, гумор, прийняття, самозвинувачення, релігія).

Активні стратегії, а також стратегії планування та переоцінки, позитивно пов'язані з життєстійкістю та самоефективністю, тоді як стратегії уникнення та втечі — негативно. Планування, позитивна переоцінка і активне подолання пов'язані із саморегуляцією на етапах планування та моделювання, тоді як стратегії уникнення та втечі — з оцінкою результату. Використання інструментальної соціальної підтримки обернено пропорційно корелюватиме із самостійністю саморегуляції. Стратегії втечі, уникнення та концентрації на емоціях пов'язані з підвищеною тривожністю, стратегії активного подолання, переоцінки та гумору — обернено пропорційно пов'язані з депресивністю. Стратегії позитивної переоцінки, планування і активної поведінки пов'язані з позитивним ставленням до планів та ефективнішим їх виконанням, стратегії уникнення та втечі — з найгіршим виконанням планів та меншою задоволеністю [10, 11].

Відомо, що ГПП-1 сприяє ослабленню нейропатології шляхом поліпшення синаптичної функції в депресивному мозку. Ефект ГПП-1 зменшує синаптичну дисфункцію в депресивному мозку і згодом призводить до посилення когнітивних функцій [12]. Терапевтичні ефекти ГПП-1 при депресії свідчать про потенціал ГПП-1 як фармакотерапевтичного регулятора порушення нейрогенезу, нейрозапалення, дисбалансу секреції нейромедіаторів і синаптичної дисфункції в депресивному мозку, що може запобігати неврологічним ускладненням при ЦД 2 типу [6]. Мало досліджено взаємозв'язок між змінами композиції тіла під час терапії арГПП-1 та психоемоційними показниками у чоловіків і жінок з ЦД 2 типу.

**Мета роботи** — дослідити взаємозв'язки між психометричними характеристиками та гормонально-метаболічними особливостями у хворих на цукровий діабет 2 типу на тлі застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Загальна кількість обстежених — 36 осіб з ЦД 2 типу, з них 19 чоловіків і 17 жінок віком від 31 до 73 років (середній вік —  $(58,20 \pm 9,12)$  року). До початку лікування та на тлі застосування арГПП-1 визначали загальні клініко-лабораторні показники, фіксували особливості фенотипу: антропометричні показники (зріст, масу тіла, обвід талії (ОТ)), показники композиції тіла (відсотковий вміст жиру в організмі, води, м'язової маси, рівень вісцерального жиру (ВЖ)) методом біоелектричного імпедансу з використанням аналізатора «Tanita». Наявність і тип ожиріння

визначали згідно з критеріями ВООЗ: при індексі маси тіла (ІМТ)  $< 29,9$  кг/м<sup>2</sup> вважали, що хворі не мають ожиріння, тоді як наявність загального ожиріння встановлювали при ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

За допомогою відповідних опитувальників вивчали психоемоційний стан, рівень психологічного дистресу, проводили оцінку нейропсихологічних порушень.

• **Госпітальна шкала тривоги та депресії** (The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) містить 14 пунктів та 2 підшкали — тривога (непарні пункти) і депресія (парні пункти). Для кожного твердження наведено 4 варіанти, які відображують градації виразності ознаки та кодуються за зростанням тяжкості симптому від 0 (відсутність) до 3 (максимально виразний). При інтерпретації результатів ураховують сумарний показник за кожною субшкалою:  $< 7$  — норма (відсутність статистично значущо виразних симптомів тривоги та депресії),  $8-10$  — субклінічно виразна тривога/депресія,  $\geq 11$  — клінічно виразна тривога/депресія [10].

• **Опитувальник для оцінювання дистресу при діабеті** (The Diabetes Distress Screening Scale (DDS)) [11] містить 17 пунктів (окремих проблем), за кожним з яких пацієнт обирає ступінь серйозності (оцінка від 1 — «немає проблеми» до 6 — «дуже значна проблема»). Результати оцінюють за загальною шкалою (середня сума балів за 17 пунктами) і окремо за 4 субшкалами:

1) емоційне навантаження: середня кількість балів за 5 запитаннями (суму балів за № 1, 3, 8, 11, 14 розділити на 5);

2) дистрес, пов'язаний з режимом: середня кількість балів за 5 запитаннями (суму балів за № 5, 6, 10, 12, 16 розділити на 5);

3) дистрес, пов'язаний з лікарем: середня кількість балів за 4 запитаннями (суму балів за № 2, 4, 9, 15 розділити на 4);

4) міжособистісний дистрес: середня кількість балів за 3 запитаннями (суму балів за № 7, 13, 17 розділити на 3).

Інтерпретація даних DDS за субшкалами: середній бал  $< 2,0$  — відсутній дистрес,  $2,0-2,9$  — помірний дистрес,  $\geq 3,0$  — сильний дистрес.

• **Опитувальник для оцінювання подолання стресу** (Coping Scale (COPE)) [9].

Опитувальник містить 60 запитань, об'єднаних у 15 шкал (кожна з яких містить 4 пункти):

F1. Позитивне переформулювання та особистісне зростання — спроби переосмислити стресову ситуацію в позитивному ключі (№ 1, 29, 38, 59).

F2. Уявне уникнення проблеми — використання різних видів активності для відволікання від неприємних думок, пов'язаних із проблемою, наприклад, фантазування, сон (№ 2, 16, 31, 43).

F3. Концентрація на емоціях та їхнє активне вираження — фокусування на неприємних емоціях, неприємностях та вираженні почуттів (№ 3, 17, 28, 46).

F4. Використання інструментальної соціальної підтримки — прагнення отримати пораду, допомогу чи інформацію (№ 4, 14, 30, 45).

F5. Активне подолання — активні кроки чи прямі дії задля подолання стресової ситуації (№ 5, 25, 47, 58).

F6. Заперечення — відмова вірити в те, що трапилося, або спроби заперечувати його реальність (№ 6, 27, 40, 57).

F7. Звернення до релігії — звернення по допомогу до Бога, віри, релігії (№ 7, 18, 48, 60).

F8. Гумор — жарти та сміх з приводу ситуації (№ 8, 20, 36, 50).

F9. Поведінкове уникнення проблеми — відмова від досягнення мети, регулювання зусиль, спрямованих на взаємодію зі стресором (№ 9, 24, 37, 51).

F10. Стимування — очікування слушного для дій моменту та утримання від надто поспішних імпульсивних дій (№ 10, 22, 41, 49).

F11. Використання емоційної соціальної підтримки — прагнення знайти емоційну та моральну підтримку, співчуття і розуміння (№ 11, 23, 34, 52).

F12. Використання «заспокійливих» засобів — застосування алкоголю, лікарських засобів або наркотиків як способу уникнення проблеми та поліпшення самопочуття (№ 12, 26, 35, 53).

F13. Прийняття — прийняття дійсності та стресової ситуації (13, 21, 44, 54).

F14. Пригнічення конкурувальної діяльності — уникнення відволікання іншими видами активності та, можливо, ігнорування інших речей, аби активніше впоратися зі стресовою ситуацією (№ 15, 33, 42, 55).

F15. Планування — обдумування того, як діяти у важкій життєвій ситуації, розробка стратегій поведінки (№ 19, 32, 39, 56).

Підраховують суму балів за кожною шкалою згідно з відповідями на запитання (ні — 1, зрідка — 2, іноді — 3, часто — 4).

• **Опитувальник для оцінювання гормонального дисбалансу кортизолу** (Questionnaire for assessment of hormonal imbalance of cortisol) містить перелік 30 ознак, що можуть супроводжувати гіперкортизолемію. На кожне запитання пацієнт відповідає «так» або «ні». Підраховують кількість позитивних відповідей.

Для статистичної обробки даних використовували стандартний пакет Excel. Різницю показників до і після лікування визначали з використанням критерію Ст'юдента (t-тесту для незалежних вибірок). Різницю вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ . Нормальність розподілу показників перевіряли із застосуванням критерію Шапіро — Уїлка.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведено вивчення ефективності терапії препаратом арГПП-1 щодо зовнішніх фенотипічних ознак: ступеня і типу ожиріння, антропометричних показників та показників композиції тіла.

Згідно з отриманими даними (табл. 1), в обох групах пацієнтів після курсу терапії тривалістю 6 міс зафіксовано поліпшення композиції тіла: статистично значуще зниження ступеня загального (ІМТ, відсотковий вміст жиру) і абдомінального (ОТ, рівень ВЖ) ожиріння ( $p < 0,05$ ). Такі зміни асоціюються зі зниженням ризику дисглікемічних та кардіоваскулярних порушень, пов'язаних із загальним/абдомінальним ожирінням при ЦД 2 типу, при цьому рівень ВЖ може негативно впливати на метаболізм глюкози незалежно від ІМТ [13, 14].

Паралельно зменшенню жиру зменшилося зневоднення організму (зріс відсотковий вміст води в тілі), що відповідає даним літератури [15, 16]. Не

Таблиця 1

**Фенотипічні характеристики пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (антропометрія, композиція тіла) до та після курсу терапії (n = 36)**

| Показник                  | До лікування   | Після лікування |
|---------------------------|----------------|-----------------|
| ІМТ кг/м <sup>2</sup>     | 35,33 ± 0,92   | 31,88 ± 0,96*   |
| ОТ, см                    | 119,58 ± 1,56  | 111,04 ± 1,97*  |
| Частка жиру, %            | 37,92 ± 1,48   | 32,79 ± 1,58*   |
| Частка води, %            | 45,32 ± 0,96   | 48,50 ± 1,02*   |
| ВЖ, од.                   | 15,17 ± 0,60   | 12,81 ± 0,62*   |
| М'язова маса, кг          | 60,17 ± 1,77   | 58,92 ± 1,81    |
| Оцінка тілобудови, од.    | 2,92 ± 0,15    | 3,21 ± 0,21     |
| Кісткова маса, кг         | 3,15 ± 0,09    | 3,10 ± 0,09     |
| Базальний метаболізм, кДж | 8024,4 ± 226,2 | 7734,2 ± 234,5  |
| Метаболічний вік, роки    | 67,14 ± 1,84   | 62,44 ± 2,0*    |

Примітка. \* Різниця щодо показників до лікування статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

виявлено статистично значущої різниці за іншими показниками (м'язова та кісткова маса, оцінка тілобудови, базальний метаболізм, метаболічний вік,  $p > 0,05$ ).

Особливості фенотипу, пов'язані з кількістю і характером розподілу жиру в організмі, взаємопов'язані з нейрогормональними процесами, що впливають на вищу нервову діяльність, психоемоційний стан і поведінкові реакції.

Шкала HADS є загальноновживаним опитувальником для оцінювання депресії та тривоги в осіб з різними розладами. Надійність цього опитувальника та відповідність даним визначення стресового гормону кортизолу в біологічному матеріалі підтверджено в попередніх дослідженнях [17—19].

За допомогою шкали HADS аналізували вплив терапії арГПП-1 на такі психометричні характеристики пацієнтів, як стан тривожності та депресії (табл. 2).

Після лікування із застосуванням арГПП-1 зареєстрували зміни показників тривоги і депресії за загальною шкалою HADS, як у жінок, так і в чоло-

віків. Зниження оцінок відбувалося насамперед за шкалою «депресія» ( $p < 0,05$ ), тоді як за шкалою «тривога» зміни не були статистично значущими.

За шкалою DDS у загальній групі хворих середня оцінка дистресу після лікування поліпшилася за всіма субшкалами (табл. 3). У групі чоловіків статистично значуще зниження балів зафіксовано лише за шкалою сумарного дистресу, тоді як за субшкалами 1—4 статистично значущих змін не виявлено. У групі жінок після курсу лікування відзначено позитивні зміни (зменшення балів) за всіма субшкалами. Це свідчить про сприятливий ефект терапії на нейропсихологічний статус пацієнток, можливо, через поліпшення вуглеводного та ліпідного обміну, що позитивно впливає на функції нервової системи.

Не виявлено статистично значущих змін оцінок тесту COPE після курсу лікування препаратами арГПП-1 (табл. 4). Установлено деякі гендерні відмінності за результатами тесту. Так, жінки частіше, ніж чоловіки, вдавалися до використання уявного уникнення проблеми, концентрації на емоціях та їхнього активного вираження, заперечення або при-

Таблиця 2

Оцінка тривоги та депресії при діабеті за шкалою HADS у чоловіків і жінок з цукровим діабетом 2 типу під впливом терапії, бал ( $M \pm m$ )

| Шкала опитувальника | Загальна група (n = 36) |                   | Чоловіки (n = 19) |                   | Жінки (n = 17)   |                   |
|---------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|
|                     | До лікування            | Після лікування   | До лікування      | Після лікування   | До лікування     | Після лікування   |
| Сумарний бал        | 15,58 $\pm$ 1,02        | 12,06 $\pm$ 0,91* | 13,58 $\pm$ 1,14  | 10,58 $\pm$ 0,91* | 18,24 $\pm$ 1,50 | 13,06 $\pm$ 1,38* |
| Тривога             | 7,36 $\pm$ 0,56         | 6,50 $\pm$ 0,55   | 6,63 $\pm$ 0,62   | 5,95 $\pm$ 0,52   | 9,24 $\pm$ 0,82  | 6,88 $\pm$ 0,94   |
| Депресія            | 7,78 $\pm$ 0,62         | 5,56 $\pm$ 0,53*  | 6,79 $\pm$ 0,70   | 4,63 $\pm$ 0,55*  | 9,00 $\pm$ 0,86  | 6,41 $\pm$ 0,87*  |

Примітка. \* Різниця щодо показників до лікування статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3

Оцінка дистресу при діабеті за шкалою DDS у чоловіків і жінок з цукровим діабетом 2 типу під впливом терапії, бал ( $M \pm m$ )

| Шкала опитувальника           | Загальна група (n = 36) |                  | Чоловіки (n = 19) |                  | Жінки (n = 17)  |                  |
|-------------------------------|-------------------------|------------------|-------------------|------------------|-----------------|------------------|
|                               | До лікування            | Після лікування  | До лікування      | Після лікування  | До лікування    | Після лікування  |
| Сумарний середній дистрес     | 2,26 $\pm$ 0,18         | 1,69 $\pm$ 0,10* | 2,62 $\pm$ 0,24   | 1,60 $\pm$ 0,13* | 1,96 $\pm$ 0,18 | 1,60 $\pm$ 0,15  |
| Емоційне навантаження         | 3,22 $\pm$ 0,23         | 2,14 $\pm$ 0,19* | 2,54 $\pm$ 0,25   | 2,01 $\pm$ 0,26  | 3,22 $\pm$ 0,30 | 2,28 $\pm$ 0,28* |
| Дистрес, пов'язаний з режимом | 2,44 $\pm$ 0,23         | 1,80 $\pm$ 0,13* | 2,10 $\pm$ 0,25   | 1,67 $\pm$ 0,17  | 2,81 $\pm$ 0,37 | 1,95 $\pm$ 0,21* |
| Дистрес, пов'язаний з лікарем | 1,40 $\pm$ 0,18         | 1,02 $\pm$ 0,01* | 1,15 $\pm$ 0,11   | 1,03 $\pm$ 0,02  | 1,40 $\pm$ 0,18 | 1,00 $\pm$ 0,00* |
| Міжособистісний дистрес       | 2,61 $\pm$ 0,36         | 1,59 $\pm$ 0,24* | 1,92 $\pm$ 0,26   | 1,57 $\pm$ 0,15  | 2,61 $\pm$ 0,36 | 1,59 $\pm$ 0,24* |

Примітка. \* Різниця щодо показників до лікування статистично значуща ( $p < 0,05$ ).



йняття проблеми, інструментальної та емоційної соціальної підтримки. У цілому ці особливості відповідають даним про схильність жінок до емоційного реагування та більшу готовність використовувати соціальну підтримку у важких ситуаціях.

Як відомо, несприятливі стресові обставини, до яких можна віднести захворювання на ЦД 2 типу, пов'язані з активацією симпато-адреналової системи та посиленою секрецією наднирниками стресового гормону — кортизолу. Хронічне підвищення рівня кортизолу негативно впливає на метаболічні процеси, призводить до старіння, розвитку метаболічного синдрому тощо.

Оцінювання дисбалансу кортизолу проводили за допомогою опитувальника, в якому наведено можливі симптоми та вияви гіперкортизолемії (табл. 5). Установлено статистично значуще зниження після лікування середнього сумарного показника у загальній групі. Статистично значуще поліпшення оцінки зафіксовано лише у жінок, тоді як у чоловіків зміни не були статистично значущими. Аналогічні результати отримані за шкалою дистресу при діабеті (див. табл. 3).

Оскільки кортизол є важливим глюкокортикоїдним гормоном, який контролює стресові реакції та значною мірою впливає на метаболічні процеси [17, 20], зменшення виявів підвищеного рівня кортизолу під впливом терапії арГПП-1 може бути чинником, що сприяє зменшенню метаболічних та нейропсихологічних порушень у хворих на ЦД 2 типу.

## ВИСНОВКИ

У групах чоловіків і жінок з ЦД 2 типу після курсу лікування арГПП-1 зафіксовано поліпшення композиції тіла: статистично значуще зниження ступеня загального (IMT), і абдомінального (ОТ) ожиріння, відсоткового вмісту жиру в організмі, кількості ВЖ ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зменшення кардіоваскулярного ризику, пов'язаного із загальним/абдомінальним ожирінням.

Після лікування із застосуванням арГПП-1 виявлено зниження показників тривоги і депресії за загальною шкалою HADS як у жінок, так і в чоловіків, переважно за шкалою «депресія» ( $p < 0,05$ ), тоді як за шкалою «тривога» зміни не були статистично значущими.

З використанням тесту оцінки дистресу при діабеті (DDS) у пацієнтів чоловічої статі після курсу лікування арГПП-1 відзначено позитивні зміни показників середнього сумарного дистресу, але не зафіксовано статистично значущих змін показників дистресу за всіма шкалами опитувальника

Таблиця 4

Оцінка подолання стресу за опитувальником COPE у чоловіків і жінок з цукровим діабетом 2 типу під впливом терапії, бал ( $M \pm m$ )

| Шкала | Чоловіки (n = 19) |                  | Жінки (n = 17)    |                  |
|-------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|
|       | До лікування      | Після лікування  | До лікування      | Після лікування  |
| F1    | 12,84 $\pm$ 0,63  | 12,53 $\pm$ 0,69 | 12,35 $\pm$ 0,71  | 12,18 $\pm$ 0,53 |
| F2    | 8,37 $\pm$ 0,62   | 8,47 $\pm$ 0,65  | 10,29 $\pm$ 0,52* | 10,35 $\pm$ 0,60 |
| F3    | 9,16 $\pm$ 0,57   | 10,16 $\pm$ 0,59 | 10,94 $\pm$ 0,52* | 10,12 $\pm$ 0,69 |
| F4    | 10,16 $\pm$ 0,69  | 9,63 $\pm$ 0,73  | 10,59 $\pm$ 0,66  | 10,06 $\pm$ 0,79 |
| F5    | 12,68 $\pm$ 0,64  | 12,95 $\pm$ 0,57 | 12,35 $\pm$ 0,64  | 12,12 $\pm$ 0,70 |
| F6    | 8,11 $\pm$ 0,53   | 8,68 $\pm$ 0,68  | 9,68 $\pm$ 0,52*  | 9,94 $\pm$ 0,59  |
| F7    | 9,05 $\pm$ 0,50   | 8,95 $\pm$ 0,71  | 10,35 $\pm$ 0,52  | 11,24 $\pm$ 0,76 |
| F8    | 10,47 $\pm$ 0,86  | 9,74 $\pm$ 0,90  | 11,18 $\pm$ 0,77  | 11,15 $\pm$ 0,98 |
| F9    | 8,26 $\pm$ 0,52   | 8,53 $\pm$ 0,56  | 9,29 $\pm$ 0,59   | 9,06 $\pm$ 0,65  |
| F10   | 10,68 $\pm$ 0,62  | 10,11 $\pm$ 0,53 | 11,12 $\pm$ 0,59  | 11,71 $\pm$ 0,43 |
| F11   | 9,84 $\pm$ 0,57   | 9,58 $\pm$ 0,68  | 11,59 $\pm$ 0,61* | 11,18 $\pm$ 0,90 |
| F12   | 4,95 $\pm$ 0,37   | 5,11 $\pm$ 0,39  | 5,53 $\pm$ 0,83   | 6,12 $\pm$ 0,82  |
| F13   | 9,37 $\pm$ 0,55   | 9,00 $\pm$ 0,93  | 11,29 $\pm$ 0,50* | 11,06 $\pm$ 0,67 |
| F14   | 11,58 $\pm$ 0,75  | 11,67 $\pm$ 0,67 | 11,59 $\pm$ 0,69  | 10,88 $\pm$ 0,74 |
| F15   | 12,32 $\pm$ 0,63  | 12,00 $\pm$ 0,88 | 12,59 $\pm$ 0,58  | 11,82 $\pm$ 0,67 |

Примітка. \* Різниця щодо показників чоловіків до лікування статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5

Оцінка гормонального дисбалансу кортизолу у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу під впливом терапії, бал ( $M \pm m$ )

| Етап дослідження | Загальна група (n = 36) | Чоловіки (n = 19) | Жінки (n = 17)   |
|------------------|-------------------------|-------------------|------------------|
| До лікування     | 10,89 $\pm$ 0,88        | 8,89 $\pm$ 1,06   | 13,12 $\pm$ 1,26 |
| Після лікування  | 8,36 $\pm$ 0,79*        | 7,47 $\pm$ 1,05   | 9,41 $\pm$ 1,19* |

Примітка. \* Різниця щодо показників до лікування статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

на відміну від жінок, в яких показники за всіма шкалами дистресу знизилися.

Застосування тесту для оцінювання гормонального дисбалансу кортизолу дало змогу виявити зниження балів після лікування в загальній групі хворих, переважно за рахунок зміни оцінок у групі жінок, що узгоджується з результатами оцінювання дистресу при діабеті у цій групі.

Не виявлено статистично значущих відмінностей між показниками до і після лікування у чоловіків та жінок при використанні опитувальника COPE, хоча спостерігались деякі гендерні відмінності за вихідними оцінками, пов'язані з більшою емоційністю у жінок.

**Конфлікту інтересів немає.**

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kalra S, Das AK, Sahay RK, et al. Consensus Recommendations on GLP-1 RA Use in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: South Asian Task Force. *Diabetes Therapy*. 2019; 10(5): 1645-717. doi: 10.1007/s13300-019-0669-4.
- Laurindo LF, Barbalho SM, Guiguer EL, et al. GLP-1a: Going beyond traditional use. *Int J Mol. Sci.* 2022;23(2):739. doi: 10.3390/ijms23020739.
- Frieling K, Monte SV, Jacobs D, Albanese NP. Weight loss differences seen between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2021 Nov-Dec;61(6):772-7. doi: 10.1016/j.japh.2021.06.015.
- Nauck M, Meier J. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2018;20(1):5-21. doi: 10.1111/dom.13129.
- Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of glucose homeostasis by glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol.* 2015;872:99-126. doi: 10.1007/978-1-4939-2895-8\_5.
- Ingrosso DM, Primavera M, Samvelyan S, Tagi VM, Chiarelli F. Stress and diabetes mellitus: pathogenetic mechanisms and clinical outcome. *Horm Res Paediatr.* 2023;96(1):34-43. https://doi.org/10.1159/000522431.
- Akimoto H, Tezuka K, Nishida Y, Nakayama T, Takahashi Y, Asai S. Association between use of oral hypoglycemic agents in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and risk of depression: A retrospective cohort study. *Pharmacol Res Perspect.* 2019 Nov 21;7(6):e00536. doi: 10.1002/prp2.536.
- Serafini G. Neuroplasticity and major depression, the role of modern antidepressant drugs. *World J Psychiatry.* 2012 Jun 22;2(3):49-57. doi: 10.5498/wjp.v2.i3.49.
- Martínez Ortega Y, Gomà-I-Freixanet M, Fornieles Deu A. The COPE-48: An adapted version of the COPE inventory for use in clinical settings. *Psychiatry Res.* 2016 Dec 30;246:808-14. doi: 10.1016/j.psychres.2016.10.031. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27816257.
- Zigmond AS, Snaith R. P. The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS. *Acta Psych Scand.* 1983;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
- Fisher L, Glasgow RE, Mullan JT, Skaff MM, Polonsky WH. Development of a Brief Diabetes Distress Screening Instrument. *Ann Fam Med.* 2008 May;6(3):246-52. doi: 10.1370/afm.842.
- Kim YK, Kim OY, Song J. Alleviation of depression by glucagon-like peptide 1 through the regulation of neuroinflammation, neurotransmitters, neurogenesis, and synaptic function. *Front Pharmacol.* 2020 Aug 14;11:1270. doi: 10.3389/fphar.2020.01270.
- Li S, Li S, Ding J, Zhou W. Visceral fat area and body fat percentage measured by bioelectrical impedance analysis correlate with glycometabolism. *BMC Endocr Disord.* 2022 Sep 15;22(1):231. doi: 10.1186/s12902-022-01142-z.
- Després J-P. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease an update. *Circulation.* 2012;126(10):1301-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264.
- Ekingen T, Sob C, Hartmann C, et al. Associations between hydration status, body composition, sociodemographic and lifestyle factors in the general population: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2022;22(1):900. doi: 10.1186/s12889-022-13280-z.
- Laja García AI, Moráis-Moreno C, Samaniego-Vaesken ML, Puga AM, Varela-Moreiras G, Partearroyo T. Association between hydration status and body composition in healthy adolescents from Spain. *Nutrients.* 2019 Nov 7;11(11):2692. doi: 10.3390/nu11112692.
- Jafari S, Baharvand M, Jarahzade M, Namdari M, Hojjat P, Alimohammadi M. Comparative assessment of salivary level of cortisol, anxiety and depression in patients with oral lichen planus. *Oral Med Oral Surg* 2023;29:12. https://doi.org/10.1051/mbcb/2023009.
- Liu PY, Reddy RT. Sleep, testosterone and cortisol balance, and ageing men. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(6):1323-39. doi: 10.1007/s11154-022-09755-4. Epub 2022 Sep 24.
- Vassandacoumar V, Daniel JM. Correlation between salivary cortisol levels and hospital anxiety and depression scores in oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. *Stomatolog Disease Sci* 2017;1:103-8. doi:10.20517/2573-0002.2017.08.
- Lee RA, Harris CA, Wang JC. Glucocorticoid receptor and adipocyte biology. *Nucl Receptor Res.* 2018;5:101373. doi: 10.32527/2018/101373.

## РЕЗЮМЕ

Проблема діагностики і лікування психоневрологічних ускладнень сьогодні набула особливої актуальності у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, для яких характерні тривалі ускладнення у вигляді дисфункції нервової системи, неврологічних та поведінкових розладів.

**Мета роботи** — дослідити взаємозв'язки між психометричними характеристиками та гормонально-метаболічними особливостями у хворих на цукровий діабет 2 типу на тлі застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1).

**Матеріали та методи.** Обстежено 36 осіб з ЦД 2 типу (19 чоловіків і 17 жінок, середній вік —  $(58,20 \pm 9,12)$  року). Визначали особливості фенотипу: антропометричні показники, композицію тіла методом біоелектричного імпедансу з використанням аналізатора «Tanita». За допомогою відповідних опитувальників вивчали рівень тривоги і депресії, психологічного дистресу, проводили оцінку нейропсихологічних порушень та гормонального дисбалансу кортизолу.

**Результати.** Під час лікування арГПП-1 (6 міс) спостерігали поліпшення композиції тіла: статистично значуще зниження ступеня загального (індекс маси тіла та відсоток вісцерального жиру), абдомінального (обвід талії та рівень вісцерального жиру) ожиріння. Після лікування зафіксували зниження середніх сумарних показників тривоги та депресії як у жінок,

так і в чоловіків, статистично значущі зміни відзначено за шкалою «депресія», але не за шкалою «тривога». Виявлено зниження середнього сумарного показника дистресу в загальній групі, але в групі жінок на відміну від групи чоловіків оцінки статистично значущо знизилися за всіма шкалами. Тестування для оцінки гормонального дисбалансу кортизолу продемонструвало зменшення балів після лікування в загальній групі хворих, переважно за рахунок зміни оцінок у групі жінок, що узгоджується з результатами оцінки дистресу при діабеті, тобто у жінок вияви гіперкортизолемії асоціювалися із дистресом. Не виявлено статистично значущих змін між показниками до і після лікування у пацієнтів обох груп за оцінками подолання стресу, хоча спостерігались деякі гендерні відмінності вихідних оцінок, пов'язані з більшою емоційністю у жінок.

**Висновки.** Застосування терапії арГПП-1 у пацієнтів з ЦД 2 типу на тлі поліпшення показників композиції тіла (зменшення загального і абдомінального ожиріння) сприяло позитивним змінам психоемоційних та соціальних показників (оцінок тривоги і депресії, дистресу при діабеті, гормонального дисбалансу кортизолу). У жінок на відміну від чоловіків відзначено статистично значущі зміни оцінок дистресу та дисбалансу кортизолу.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, нейро-психологічні ускладнення, дисбаланс кортизолу, анкетування.

## ABSTRACT

### Investigation of psychoemotional and phenotypic characteristics of patients with type 2 diabetic mellitus under the influence of incretinomimetics therapy

**K. O. Shyshkan-Shyshova**

*SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv*

The problem of diagnosis and treatment of psycho-neurological complications has become particularly relevant today in patients with type 2 diabetic mellitus (T2DM), which are characterized by long-term complications such as nervous system dysfunction, neurological and behavioral disorders.

**Objective** — to study the relationships between psychometric characteristics and hormonal and metabolic features in T2DM patients against the background of

long-term therapy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1ra).

**Materials and methods.** Investigation involved 36 people with T2DM (19 men and 17 women, aged  $58.2 \pm 9.12$  years). The phenotype peculiarities were determined based on the anthropometric indices, body composition by the method of bioelectrical impedance using the TANITA analyzer. The level of anxiety and depression, psychological distress, neuro-psychological disorders, and hormonal imbalance of cortisol in patients were assessed with questionnaire surveys with the use of appropriate questionnaires.

**Result:** In the course of long-term (6 months) treatment with GLP-1ra, an improvement in body composition was observed in patients: a significant decrease in the degree of total obesity (BMI and % of visceral fat), abdominal obesity (waist circumference and visceral fat level). After the treatment with GLP-1ra, decrease in the average total indices of anxiety and depression was observed both in women and men, and significant changes were noted on the «depression» scale, but not on the «anxiety» scale. The assessment of the mean total distress index showed a decrease in the general group, while in the group of women, the assessments decreased significantly on all scales, in contrast to men. Assessment of cortisol hormonal imbalance revealed a decrease in scores after treatment in the general group of patients, mainly due to a change in scores in the group of women, which is consistent with the results of the assessment of distress in diabetes in this group. I.e., in women, manifestations of hypercortisolemia were associated with distress. No significant changes were found before and after treatment in patients of both groups in Stress Coping Scale scores, although there were some gender differences in baseline scores associated with greater emotionality in women.

**Conclusions.** The long-time use of GLP-1ra therapy in patients with type 2 diabetes mellitus, along with improvement in body composition indices (reduction of general and abdominal obesity), contributed to positive changes in psycho-emotional and social field (anxiety and depression, distress in diabetes, hormonal imbalance of cortisol). In women, unlike men, significant changes in scores of distress and cortisol imbalance have been established.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, neuro-psychological complications, cortisol imbalance, questionnaires.

*Дата надходження до редакції 22.02.2022 р.*

*Дата рецензування 11.04.2023 р.*

*Дата підписання статті до друку 02.05.2023 р.*