

Оцінка важкості стресу у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в залежності від рівня забезпеченості вітаміном Д

Maryna Bobryk
Юлія Комісаренко

Bogomoletz National Medical University

На сьогоднішній день триває вплив стресових чинників війни на населення України. Низка психопатологічних розладів частіше зустрічається у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), ніж у загальній популяції. Вплив таких розладів недооцінений, реально виявляють не більше 30% від загальної кількості, їх діагностиці у хворих на ЦД2 необхідно приділяти більше уваги.

Методи. Обстежено 121 пацієнта з ЦД2 віком 19-75 років, з яких 54 чоловіків, 67 жінок. Оцінка забезпеченості вітаміном Д проводилася за допомогою дослідження «25-гідроксикальциферол», яке виконували методом хемілюмінесцентного імуноаналізу CLIA. Оцінку ступеня вираженості стресу здійснювали за допомогою опитувальника DASS 21. Коефіцієнт кореляції Спермана підраховували для визначення прямої або зворотної залежності рівня вираженості стресу від рівня 25-гідроксикальциферолу. Для аналізу зв'язку ризику стресу важкого та надважкого ступеню з факторними ознаками використано метод побудови моделей логістичної регресії.

Результати. Спостерігалася достовірна зворотна залежність між рівнем вітаміну Д та ступенем важкості стресу. Виявлено сильний статистичний зв'язок ризику стресу важкого та надважкого ступеню з рівнем 25-ОН Д. Отримано рівень 25-ОН Д, що має прогностичне значення для ризику стресу важкого та надважкого ступеню.

Обговорення. Пояснення зворотної залежності між рівнем 25-ОН Д та ступенем важкості стресу може лежати в наявності рецепторів до вітаміну Д у головному мозку. Відомо, що Д дефіцит негативно впливає на перебіг ЦД2 і має вчасно коригуватися.

Висновки. У пацієнтів з ЦД2 спостерігалася достовірна зворотна залежність між рівнем 25-ОН Д та ступенем важкості стресу. Рівень 25-ОН Д $\leq 22,9$ нг/мл є прогностичним щодо ризику стресу важкого та надважкого ступеню.

Третій рік повномасштабної російсько-української війни триває вплив низки стресових чинників на населення України. Тривожні розлади, загальне зниження якості життя спостерігалися й до початку повномасштабної війни, у тому числі як наслідок пандемії Covid-19. На сьогоднішній день продовжується дія хронічного стресу, спостерігається ріст депресії, тривожних очікувань у різних категорій населення, не тільки за рахунок небезпеки для життя, переміщення, низької якості сну, а й за рахунок необхідності перебувати у сховищах, невизначеності майбутнього

Стрес є корисною захисною реакцією організму на зовнішні зміни, яка допомагає пристосовуватися. Але у випадку хронічного стресу ми спостерігаємо погіршення психічного стану людей, що викликано формуванням повторюваного замкненого кола, з виснаженням захисних реакцій, невротизацією, і зрештою погіршенням адаптаційних механізмів. Якщо на

початку повномасштабної війни, переважно, населення відчувало високий рівень спротиву, то на третьому році війни – виснаження, психологічну і фізичну астенизацію.

Харківські науковці дослідили вплив стресу війни на обмін речовин цивільних осіб. У кореляційному аналізі виявили зв'язок між рівнем стресу і складом тіла (станом скелетних м'язів і кількістю вісцерального жиру), порушенням ліпідного обміну

Стреси війни торкнулися і пацієнтів з цукровим діабетом - хронічною хворобою, яка робить пацієнтів вразливими до психологічної напруги. «Панічний розлад, посттравматичний стресовий розлад і соціальна фобія частіше зустрічаються у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), ніж у загальній популяції, депресія зустрічається у 2-3 рази частіше, ніж в загальній популяції»

Роботу адаптаційних механізмів забезпечують: гормональна вісь гіпоталамус-гіпофіз-наднирникові залози, вегетативна нервова система та імунна система. Вони забезпечують необхідну реакцію на гострий та хронічний стрес. Порушення роботи вісі гіпоталамус-гіпофіз-наднирникові залози описане як основний біологічний механізм, який патогенетично зв'язує стрес, депресію і ЦД2. Дисрегуляція полягає в порушенні добової секреції кортизолу, яка включає згладжену криву добової секреції кортизолу, пригальмовану реакцію на пробудження. Згладжена крива добової секреції кортизолу характерна для інсулінорезистентності, ЦД2

Розповсюдженням під час війни є й такий розлад як пост-травматичний стресовий розлад (ПТСР). Він завжди є наслідком взаємодії між суб'єктом, нанесеною йому травмою і соціальним підґрунтям. Для точності і валідації результатів оцінки ПТСР крім психопатологічної оцінки, застосовують нейро-візуалізаційні методи і генетичні обстеження. Дослідники шукають фактори, які мають вплив на розвиток ПТСР у різних осіб в однакових умовах У ряді досліджень прослідковується зв'язок між ПТСР і розвитком метаболічного синдрому (МС). Наприклад, результати одного з них: «серйозні кардіометаболічні проблеми молодих ветеранів із посттравматичним стресовим розладом, і підвищена ймовірність того, що ПТСР може схилити таких людей до прискореного процесу старіння» Саме тому, важливо активно виявляти тих, хто має ПТСР як людей з групи ризику розвитку МС та проводити терапевтичні втручання, які направлені на покращення обох проблем.

В цілому, психологічні розлади, у тому числі депресивні розлади, рівень стресу, недостатньо діагностуються у хворих на ЦД2, не більше ніж у третини хворих за самими оптимістичними оцінками. «В Україні має застосовуватися цілісна система трансдіагностичних медико-психологічних травмофокусованих методів діагностики, лікування, профілактики та реабілітації постраждалого від дистресу війни населення, що включають управління проблемами плюс інтегральний підхід до подолання стресу [14].

На кафедрі ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця було проведено дослідження рівня стресу і забезпеченості організму вітаміном Д у пацієнтів з ЦД2.

Мета:

Оцінити ступінь важкості стресу у пацієнтів з ЦД2 в умовах хронічного дистресу війни з урахуванням забезпеченості вітаміном Д.

Матеріали і методи:

Обстежено 121 пацієнта з ЦД2 віком 19-75 років, з яких 54 чоловіків, 67 жінок. Всі пацієнти знаходилися на пероральних антидіабетичних засобах. Оцінка забезпеченості вітаміном Д (25-ОН Д) проводилася за допомогою дослідження «25-гідроксикальциферол», яке виконували

методом хемілюмінісцентного імуноаналізу CLIA. Оцінку ступеня вираженості стресу здійснювали за допомогою опитувальника DASS21. Сумарні результати оцінки стресу за шкалою включали 5 рівнів (1 - норма, 2 - легкий стрес, 3 - помірний стрес, 4 - важкий стрес, 5 - дуже важкий стрес). Коефіцієнт кореляції Спермана (Spearman rank correlation coefficient) підраховували для визначення прямої або зворотної залежності рівня вираженості стресу від рівня 25-гідроксикальциферолу. Для аналізу зв'язку ризику стресу важкого та надважкого ступеню з факторними ознаками використано метод побудови моделей логістичної регресії.

Результати:

Рис 1. Рівень 25-гідроксिवітаміну Д у пацієнтів з різними рівнями показника стресу: Норма (1), Легкий (2), Помірний (3), Важкий (4), Надважкий (5). Указано медіанне значення показника, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення ($p < 0.001$). Рівень 25-гідроксикальциферолу виражений в нг/мл.

Із зростанням рівня стресу пацієнтів також поступово зростали показники глікованого гемоглобіну (HbA1c) та індексу інсулінорезистентності (НОМА index). При проведенні аналізу не було виявлено відмінності між групами за показниками Вік, Індекс маси тіла (ІМТ), стаж ЦД, об'єм талії (ОТ).

В Таблиці 1 представлено середні значення та стандартне відхилення ($\pm SD$) показника у випадку нормального закону розподілу або медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал ($Q_I - Q_{III}$) показника у випадку закону розподілу відмінного від нормального (перевірка на нормальність проводилася за критерієм Шапіро-Уїлка).

Таблиця 1.

Характеристика пацієнтів з ЦД2 в залежності від рівня стресу.

Показник	C1	C2 (n=4)	C3 (n=21)	C4 (n=48)	C5 (n=41)	p
Вік	64.3 \pm 5.6	55.4 \pm 9.7	53.9 \pm 8.9	58 \pm 9.9	53.3 \pm 11.7	0.105
ІМТ, кг/м ²	30.5 \pm 4.8	30.8 \pm 4.3	31.2 \pm 5.3	32.8 \pm 5.3	33.8 \pm 7.8	0.423
СТАЖ ЦД, роки	11.5 (10-16)	5 (3.75-9.5)	5 (3-9.75)	6 (5-15.25)	8 (4.5-10)	0.225
ОТ, см	104 \pm 9.4	102.1 \pm 15.4	102.7 \pm 12.9	107.6 \pm 12.2	108 \pm 8.6	0.361



25-ОН Д, нг/мл	59.55 (50.46-63.27) ^{3,4,5}	28.34 (24.82-44.58) ^{3,4,5}	20.52 (16.34-25.5) ^{1,2,4,5}	15.19 (12.7-18.76) ^{1,2,3}	11.5 (10.73-16.96) ^{1,2,3}	<0.001
HbA1c, %	8.5±0.7 ⁵	8.6±1.1 ⁵	9.1±1.4 ⁵	9.7±1.4	11.2±2.3 ^{1,2,3}	<0.001
HOMA index	3 (2.55-5.25) ⁴	3.6 (2.78-4.28) ⁴	3.45 (3-5) ⁴	5.3 (3.98-7.28) ^{1,2,3}	8.8 (7-11.58) ^{1,2,3}	<0.001

Примітки: для порівняння у випадку нормального закону розподілу використано ANOVA, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Шеффе; у випадку закону розподілу відмінного від нормального використано критерій Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна:

¹ -відмінність від групи С1 статистично значуща, $p < 0.05$;

² -відмінність від групи С2 статистично значуща, $p < 0.05$;

³ -відмінність від групи С3 статистично значуща, $p < 0.05$;

⁴ -відмінність від групи С4 статистично значуща, $p < 0.05$;

⁵ -відмінність від групи С5 статистично значуща, $p < 0.05$

С1 - норма, С2 - легкий стрес, С3 - помірний стрес, С4 - важкий стрес, С5 - надважкий стрес.

Для аналізу зв'язку ризику стресу важкого та надважкого ступеню з факторними ознаками використано метод побудови моделей логістичної регресії. Важкий та надважкий ступінь стресу виявлено у $n = 48$ пацієнтів (вихідна змінна $Y=1$); норма, легкий та помірний ступінь стресу були зафіксовані у 73 пацієнтів (вихідна змінна $Y=0$). Аналіз проводився для 15 факторних ознак: Вік, ІМТ, стаж ЦД, ОТ, рівні у крові 25-ОН Д, аланінамінотрансферази (ALT), аспартатамінотрансферази (AST), загального холестерину, HbA1c, HOMA index.

Виявлено слабкий зв'язок ризику стресу важкого та надважкого ступеню, $AUC=0.61$ зі стажем ЦД, при зростанні стажу ЦД ризик зростає, Індекс відношення шансів (ВШ) = 1.07 на кожен 1 рік; з об'ємом талії, $AUC=0.63$, при зростанні ОТ ризик стресу важкого та надважкого ступеню зростає, ВШ = 1.03 на кожен см; з HbA1c, $AUC=0.74$, при зростанні HbA1c ризик стресу важкого та надважкого ступеню зростає, ВШ = 1.62 на кожен одиницю зростання HbA1c. Середнього ступеня вираженості зв'язок ризику стресу важкого та надважкого ступеню, $AUC=0.74$ виявлено з HOMA index, при зростанні HOMA index ризик зростає, ВШ = 1.64 на кожен одиницю зростання HOMA index. Сильно, $AUC=0.81$ пов'язаний ризик стресу важкого та надважкого ступеню з рівнем 25-гідроксिवітаміну Д (25-ОН Д), при зростанні рівня 25-ОН Д ризик знижується, ВШ = 0.81 на кожен одиницю зростання рівня 25-ОН Д (Табл.2).

Таблиця 2

Однофакторні моделі логістичної регресії прогнозування ризику стресу важкого та надважкого ступеню

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, p	Показник відношення шансів моделі,	Площа під кривою операційних характеристик, AUC (95% BI)
Стаж ЦД	0.065 ± 0.031	0.038	1.07 (1.00 - 1.13)	0.61 (0.52 - 0.70)
ОТ	0.031 ± 0.015	0.041	1.03 (1.00 - 1.06)	0.63 (0.5 - 0.72)



25-ОН Д	-0.17 ± 0.04	<0.001	0.84 (0.78 - 0.91)	0.81 (0.73 - 0.88)
HbA1c	0.48 ± 0.15	0.001	1.62 (1.21 - 2.18)	0.68 (0.59 - 0.76)
HOMA index	0.49 ± 0.16	0.003	1.64 (1.19 - 2.25)	0.74 (0.61 - 0.85)

Оскільки можливий медикаментозний вплив на рівень 25-ОН Д пацієнтів, було вирішено знайти прогностичний рівень вітаміну Д, що відповідає важкому стресу. На рисунку 2 наведено криву операційних характеристик моделі прогнозування ризику стресу важкого та надважкого ступеню за рівнем 25-ОН Д.

Рис.2. ROC-крива прогнозування ризику стресу важкого та надважкого ступеню за рівнем 25-ОН Д.

Оптимальний поріг 25-ОН Д_{crit} було визначено за Youden Index.

При 25-ОН Д ≤ 22.9 нг/мл прогнозується ризик стресу важкого та надважкого ступеню. При вибраному порозі чутливість моделі складає 93.8% (95% ВІ 82.8% - 97.7%), специфічність 58.9% (95% ВІ 46.8% - 70.3%).

Обговорення

У нашому дослідженні виявлений зворотний зв'язок між рівнем стресу і 25-ОН Д пацієнтів. Пояснення може лежати в наявності рецепторів до вітаміну Д у головному мозку. Подібні факти згадуються в літературі: «Субоптимальний рівень 25-ОН Д у сироватці є поширеним явищем і може спричинити порушення регуляції настрою. Рецептори вітаміну D широко поширені в областях мозку, пов'язаних з емоційною регуляцією, наприклад, лімбічній системі, мозочку та корі головного мозку, вітамін D відіграє роль у регуляції синтезу серотоніну через модуляцію експресії гена триптофангідроксилази 2, вітамін D бере участь у процесі реакції на стрес через імунно-запальні шляхи» .

Д-дефіцит спроможний впливати негативно й на ЦД2, оскільки сприяє посиленню інсулінорезистентності. Останніми роками описаний безпосередній вплив Д-дефіциту на різні ланки патогенезу ЦД2, а саме чутливість до інсуліну, вплив на інсуліновий рецептор, процес біосинтезу інсуліну, стан системного запалення

Отже, враховуючи дані літератури і отримані нами результати, можна констатувати корисність знайденого прогностичного рівня 25-ОН Д ≤ 22.9 нг/мл, що відповідає ризику стресу важкого та надважкого ступеню.

Висновки

1. У пацієнтів з ЦД2 спостерігалася достовірна зворотна залежність між рівнем 25-ОН Д та ступенем важкості стресу.
2. Рівень 25-ОН Д ≤ 22.9 нг/мл, який прогнозує ризик стресу важкого та надважкого ступеню, може прийматися до уваги лікарем з метою ранньої корекції недостатності вітаміну Д і впливу на розвиток важкого стресу.

Посилання

1. A. Kohut, M. Bobryk, J. Komisarenko, O. Khaustova, and O. Chaban, "The features of cognitive impairments in patients with type 2 diabetes mellitus and comorbid post covid disorders," *Psychosomatic Medicine and General Practice*, vol. 6, no. 1, 2021, doi: 10.26766/pmgrp.v6i1.334.
2. Kohut AO, Chaban OS, Burdeinyi AO, Dolynskiy RG, Bursa AI, Bobryk MI, Gershanov A "Post-Covid Cognitive Impairment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus," *Wiad Lek.* 2022;75(8 pt 1):1895-1899. doi: 10.36740/WLek202208113.
3. M. Lindell and A. Grimby-Ekman, "Stress, non-restorative sleep, and physical inactivity as risk factors for chronic pain in young adults: A cohort study," *PLoS One*, vol. 17, no. 1 January, 2022, doi: 10.1371/journal.pone.0262601.
4. McEwen BS. *Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress*. Chronic Stress (Thousand Oaks). 2017 Jan-Dec; 1:2470547017692328. doi: 10.1177/2470547017692328.
5. M. Osiichuk and O. Shepotylo, "Conflict and well-being of civilians: The case of the Russian-Ukrainian hybrid war," *Economic Systems*, vol. 44, no. 1, 2020, doi: 10.1016/j.ecosys.2019.100736.
6. Agorastos A, Chrousos GP. The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. *Mol Psychiatry*. 2022 Jan;27(1):502-513. doi: 10.1038/s41380-021-01224-9.
7. O. V. Kolesnikova, O. Y. Zaprovalna, N. Y. Yemelianova, A. O. Radchenko, and V. Y. Galchinska, "Impact of wartime stress factors on the metabolic status of the civilian population," *Ukrainian Therapeutical Journal*, vol. 2023, no. 3, 2023, doi: 10.30978/UTJ2023-3-37.
8. Z. Stankovic, M. Jasovic-Gasic, and D. Lecic-Tosevski, "Psychological problems in patients with type 2 diabetes - clinical considerations," *Vojnosanit Pregl*, vol. 70, no. 12, 2013, doi: 10.2298/vsp1312138s.
9. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 Mar;1391(1):20-34. doi: 10.1111/nyas.13217.
10. Y. Auxéméry, "[Posttraumatic stress disorder (PTSD) as a consequence of the interaction between an individual genetic susceptibility, a traumatogenic event and a social context].," *Encephale*, vol. 38, no. 5, 2012, doi: 10.1016/j.encep.2011.12.003.
11. E. J. Wolf et al., "Longitudinal associations between post-traumatic stress disorder and metabolic syndrome severity," *Psychol Med*, vol. 46, no. 10, 2016, doi: 10.1017/S0033291716000817.
12. Rosenbaum S, Stubbs B, Ward PB, Steel Z, Lederman O, Vancampfort D. The prevalence and risk of metabolic syndrome and its components among people with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2015 Aug;64(8):926-33. doi: 10.1016/j.metabol.2015.04.009.
13. Perrin NE, Davies MJ, Robertson N, Snoek FJ, Khunti K. The prevalence of diabetes-specific emotional distress in people with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.



- Diabet Med. 2017 Nov;34(11):1508-1520. doi: 10.1111/dme.13448.
14. O.S. Chaban, O.O. Khaustova. Medical and psychological consequences of war distress in Ukraine: what do we expect and what should be taken into account when providing medical aid? UMJ. 4 (150) - VII/VIII 2022. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.150.232297.
 15. Srifuengfung M, Srifuengfung S, Pummangura C, Pattanaseri K, Oon-Arom A, Srisurapanont M. Efficacy and acceptability of vitamin D supplements for depressed patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition. 2023 Apr;108:111968. doi: 10.1016/j.nut.2022.111968.
 16. A. M. Urbanovych and S. I. Shykula, "Vitamin D and diabetes mellitus," INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine), 18(1), 78-83.2022. doi: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1148.
 17. E. Maddaloni, I. Cavallari, N. Napoli, and C. Conte, "Vitamin D and Diabetes Mellitus," Front Horm Res, vol. 50, 2018, doi: 10.1159/000486083.