

УДК 616.379-008.64:612.451:612.397

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.52261

ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ НАДНИРНИКОВИХ ЗАЛОЗ ТА ІНДЕКС АБДОМІНАЛЬНОГО ОЖИРІННЯ ЯК МАРКЕРИ ДИСЛІПІДЕМІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

© О. В. Корпачева-Зінич

У наведеній роботі обґрунтована доцільність визначення індексу вісцерального ожиріння як маркеру порушення ліпідного обміну, а також дисбалансу кортикостероїдів, зокрема співвідношення кортизол/ДГЕА у хворих на цукровий діабет 2 типу. Встановлено гіперглікемічний та дисліпідемічний вплив підвищеної концентрації кортизолу та недостатнього вмісту дегідроепіандростерону (ДГЕА) у сироватці крові залежно від показника індексу вісцерального ожиріння

Ключові слова: ожиріння, цукровий діабет 2 типу, кортикостероїди, кортизол, ДГЕА, індекс вісцерального ожиріння, дисліпідемія

Cortisol and DHEA disbalance that appears in patients with diabetes mellitus type 2 leads to certain metabolic changes especially hyperglycemia, dyslipidemia, accumulation of abdominal fats, increase of proteins decay.

Aim. The study of correlations between cortisol/DHEA ratio, constitutional parameters (degree of obesity, character of fat distribution), abdominal obesity index, rates of blood lipid spectrum in patients with diabetes mellitus (DM) type 2.

Methods. For this aim there were examined 19 patients with DM type 2. There were used general clinical (body mass, height, waist and hips size, body mass and visceral obesity indices), biochemical (glycemia level, blood serum lipid spectrum rates), hormonal (C-peptide, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate) and statistical (Student criterion) methods of research.

Results. There was established that increase of cortisol/DHEA ratio rate is followed with growth of glycemia and glycated hemoglobin (HbA1c) levels and also has a negative influence on blood serum lipid spectrum, that is favors an increase of triglycerides, atherogenic fractions of cholesterol lipoproteins of the low density (LPDL) and lipoproteins of the very low density (LPVLD) concentration, decrease of anti-atherogenic lipoproteins of the high density (LPHD) content at the stable C-peptide level. The aforesaid negative processes took place simultaneously with the changes of visceral obesity index (VOI) that includes both the character of distribution and the function of adipose tissue.

Conclusion. Calculation of VOI in patients with diabetes mellitus type 2 as the marker of lipid metabolism disorder and stress/anti-stress corticosteroid disbalance is useful and reasonable

Keywords: obesity, diabetes mellitus type 2, corticosteroids, cortisol, DHEA, visceral obesity index, dyslipidemia

1. Вступ

Патогенетичною основою розвитку цукровий діабет (ЦД) 2 типу, як відомо, є синдром інсулінорезистентності (ІР) – комплекс взаємопов'язаних гормонально-метаболічних порушень, які охоплюють усі ланки обміну речовин, а також порушують секрецію і периферичну рецепцію інсуліну, глюкагону, стероїдних гормонів (кортикостероїдів, статевих стероїдів та їх попередників), інших біологічно активних регуляторних молекул. Ці порушення за наявності синдрому ІР нерідко провокують розвиток серцево-судинних захворювань, ЦД 2 типу та його ускладнень [1, 2].

Відомо, що кількісний вміст та депонування жирової тканини, зокрема вісцеральної, контролюються стероїдними гормонами (глюкокортикоїдами, статевими), катехоламінами та інсуліном. Дисфункція гіпоталамо-гіпофізарної, симпато-адреналової, ренін-ангіотензинової систем та дисбаланс статевих і надниркових стероїдних гормонів зумовлює гіпертензію та метаболічні розлади, до яких належать порушення процесів транспортування, депонування та мобілізації ліпідів, їх використання як енергетичних субстратів. Проте

механізми виникнення даних патологічних процесів у хворих на ЦД 2 типу можуть відрізнятися залежно від конституційно-метаболічних особливостей організму, що складають його фенотип [3–5].

Отже на наш погляд було б доцільним провести оцінку балансу гормональних чинників, що беруть участь у регуляції метаболізму вуглеводів та ліпідів як головних енергетичних субстратів, зокрема кортизолу та ДГЕА.

2. Обґрунтування дослідження

Відомо, що порушення ліпідного обміну за наявності ожиріння передусім пов'язане з впливом інсулінорезистентності (ІР) та відносно високих концентрацій інсуліну, який проявляє анаболічні ефекти, сприяючи ліпогенезу та накопиченню тригліцеридів у жирових клітинах. Водночас, в осіб без ожиріння можна припустити альтернативний механізм розвитку метаболічних розладів, зумовлений дисбалансом стероїдних гормонів надниркових залоз, зокрема порушенням співвідношення кортизолу та ДГЕА – потужних регуляторів енергетичних процесів в організмі [6, 7].

Відомо, що на тлі гострого та хронічного стресу відбувається активація симпато-адреналової системи з викидом у кров адреналіну. Подальша активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи супроводжується виділенням підвищеної кількості кортизолу. Обидва гормони мають контрінсулінову дію, а також у межах реакції адаптації до стресу вони посилюють катаболічні процеси – мобілізацію та деградацію білків, глікогену, ліпідів, з наступним вивільненням відповідно амінокислот (субстратів глюконеогенезу), глюкози, вільних жирних кислот [7–11].

Катехоламіни та глюкокортикоїди активують гормон-залежну ліпазу, що зумовлює розпад ліпідів, депонованих в клітинах печінки, м'язів, жирової тканини, нирках. Вивільнені вільні жирні кислоти (ВЖК) підлягають окисленню з утворенням енергії, при цьому знижується утилізація тканинами глюкози. ВЖК виступають медіаторами інсулінорезистентності через взаємодію з ядерними рецепторами, що активують проліферацію пероксисом (PPAR). Останні контролюють експресію генів ключових ферментів у процесах транспорту та β -окислення жирних кислот в мітохондріях, а також транспорт ліпідних сполук в крові, синтез аполіпопротеїнів та кліренс ліпопротеїнів. Зі змінами активності ендотеліального ферменту ліпопротеїніліпази, також опосередкованими рецепторами PPAR, пов'язують розвиток характерних для ЦД 2 типу змін ліпідного спектру крові: гіпертригліцеридемії, підвищення вмісту в крові ЛПНЩ та ЛПДНЩ, зниження ЛПВЩ [2, 12–14].

Деструктивному впливові кортизолу за фізіологічних умов протидіє інший кортикостероїд – дегідроепіандростерон (ДГЕА), який називають природним буферним стероїдом або антиглюкокортикоїдом – антигормоном по відношенню до кортизолу [5, 15, 16]. Обидва гормони, які проявляють протилежну дію на енергетичний метаболізм, серцево-судинну, нервову та імунну системи, складають важливу регуляторну систему в організмі, а їх концентрації в крові здорових осіб зазвичай змінюються одночасно [17, 18].

Порушення балансу кортизол/ДГЕА має місце за умов тривалого хронічного стресу, коли у відповідь на дію АКТГ знижується синтез ДГЕА в наднирничкових залозах, тоді як рівень кортизолу залишається підвищеним. Клінічними дослідженнями показано, що ДГЕА відіграє захисну роль щодо розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, а зниження його концентрації чітко корелює зі зростанням випадків серцево-судинної патології у чоловіків і жінок. ДГЕА, на протилежність кортизолу, підвищує чутливість до інсуліну, збільшує рівень ЛПВЩ і знижує кількість у крові ЛПДНЩ та ТГ [3, 4, 19, 20].

Підвищення рівня кортизолу і зниження ДГЕА спостерігається і у хворих на цукровий діабет, який за багатьма ознаками вважають станом, подібним до хронічного стресу [21, 22]. В популяційному дослідженні за участі 4255 ветеранів армії США показано, що значення відношення кортизол/ДГЕА проявляло сильну кореляцію з ризиком розвитку цукрового діабету та метаболічного синдрому (за показниками глікемія натще, артеріальним тиском, ХС ЛПВЩ, ТГ) [6].

Найбільш поширеними методами скринінгу та діагностики порушення ліпідного обміну на клінічному етапі на сьогодні залишаються методи визначення індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії (ОТ), відношення обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС), а також встановлення дисліпідемії (шляхом виміру вмісту тригліцеридів, загального ХС та його фракцій у сироватці крові). Нещодавно групою італійських учених розроблений новий метод визначення дисфункції жирової тканини шляхом розрахунку індексу вісцерального ожиріння (ІВО) (Visceral Adiposity Index – VAI). Цей статевоспецифічний індекс використовує як антропометричні показники (ІМТ, ОТ), так і метаболічні параметри (ТГ, ЛПВЩ), тобто одночасно враховує характер розподілу та метаболічну функцію жирової тканини. Показано, що ІВО, на відміну від окремо визначених класичних маркерів (ОТ, ІМТ та інших), проявляв незалежну асоціацію з усіма факторами метаболічного синдрому, кардіо- і цереброваскулярними порушеннями, а також з показниками інсуліночутливості, встановленої клемп-методами [23, 24].

Дисбаланс кортизолу та ДГЕА веде до цілого ряду метаболічних порушень, зокрема гіперглікемії, дисліпідемії, накопиченню абдомінального жиру, посиленню розпаду білків і нуклеотидів [20, 25]. Зазначені зміни можуть супроводжуватися гіпертензією, пригніченням імунної системи, неврологічними розладами, порушеннями в статевій і ментальній сфері, прискоренням процесів старіння, патологічними процесами у кістково-хрящових та м'язової тканинах. Той факт, що рівень ДГЕА помітно знижується з віком, посилює небезпеку негативного впливу стресових станів для літніх людей [26].

Отже, з огляду на важливу роль кортизолу і ДГЕА у забезпеченні ліпідного, вуглеводного, енергетичного гомеостазу, а також у регуляції ліпідних депо, особливо жирової тканини, за дисметаболічних станів (синдром ІР, ЦД 2 типу) набуває практичного значення розробка способів оцінки морфо-функціональних особливостей організму, від яких залежить його метаболічний статус.

3. Мета роботи

Вивчення взаємозв'язків між співвідношенням кортизол/ДГЕА та конституційними параметрами (ступенем ожиріння, характером розподілу жиру), індексом абдомінального ожиріння, показниками ліпідного спектру крові у хворих на ЦД 2 типу.

4. Матеріали та методи

Обстежено 19 хворих на ЦД 2 типу (10 жінок і 9 чоловіків), які проходили курс лікування та амбулаторне обстеження у відділенні вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України».

Критерії включення: жінки та чоловіки віком ≥ 50 років; діагноз ЦД 2 типу, встановлений

більше ніж за 6 місяців до початку дослідження. Критерії виключення: наявність активних запальних процесів; уражень печінки (підвищення АЛТ, АСТ $\geq 2,5$ рази); вторинна артеріальна гіпертензія, онкологічні захворювання, прийом будь-яких гормональних препаратів.

У всіх пацієнтів вимірювались: маса тіла, зріст, об'єм талії та стегон (ОТ і ОС), розраховувався індекс маси тіла (ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$) за формулою: $\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)}/\text{зріст}^2 (\text{м}^2)$. Для оцінки стану вуглеводного обміну визначали концентрацію глюкози у капілярній крові пацієнтів за допомогою електрохімічного методу з використанням глюкометру «One Touch Ultra». Концентрацію глікемії визначали в капілярній крові натще та постпрандіально протягом доби. Наявність і тип ожиріння визначали згідно з критеріями ВООЗ. Рівні С-пептиду, кортизолу, дигідроепіандростерону сульфату (ДГАЕС) оцінювали за даними аналізів, виконаних у сертифікованих лабораторіях м. Києва.

Стан ліпідного обміну у обстежених пацієнтів оцінювали за допомогою методу гомогенної ензиматичної колориметрії за рівнем в сироватці крові наступних показників: загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), фракцій холестерину ліпопротеїнів: низької щільності (ЛПНЩ), дуже низької щільності (ЛПДНЩ), високої щільності (ЛПВЩ).

Індекс вісцерального ожиріння (ІВО) обчислювали за формулами [1]:

$$\text{ІВО(чол)} = \frac{\text{ОТ, см}}{39,68 + (1,88 \times \text{ІМТ кг/м}^2)} \times \frac{\text{ТГ, ммоль/л}}{1,03} \times \frac{1,31}{\text{ЛПВЩ, ммоль/л}};$$

$$\text{ІВО(жін)} = \frac{\text{ОТ, см}}{39,58 + (1,89 \times \text{ІМТ кг/м}^2)} \times \frac{\text{ТГ, ммоль/л}}{0,81} \times \frac{1,52}{\text{ЛПВЩ, ммоль/л}}.$$

Статистичний аналіз здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою прикладної програми Origin 7.0. При порівнянні двох груп з нормальним розподілом одержаних показників застосовувався t-критерій Стьюдента, визначали мінімальний (досягнутий) рівень значущості (p). Різницю між показниками вважали статистично значущою при $p < 0,05$, що свідчило про 95 % вірогідність. Величина показника $0,05 < p < 0,1$ свідчила про наявність тенденції до вірогідності розходжень значень показників, що порівнювались.

5. Результати дослідження

У табл. 1 представлені загально-клінічні, антропометричні та біохімічні показники обстежених чоловіків і жінок, хворих на ЦД 2 типу. Практично всі пацієнти (за виключенням двох чоловіків) мали надмірну масу тіла, тобто $\text{ІМТ} \geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$. Загальне ожиріння ($\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$) констатували у 16 з 19 хворих (84 %). Наявність абдомінального ожиріння (спираючись на показники ОТ/ОС), зафіксовано у всіх обстежених. Між загальними групами чоловіків і жінок не виявлено статистично вірогідної різниці жодного з досліджуваних показників, тому надалі розглядаються об'єднані групи з осіб різної статі.

Надалі обстежених хворих після ранжування за величиною співвідношення кортизол / ДГЕА розділено на три групи (терцилі) (табл. 1, 2):

– I групу (нижній терциль) склали 6 хворих (2 чоловіки і 4 жінки) з відносно низькими значеннями відношення кортизол/ДГЕА, у межах від 0,99 до 1,18 ($1,08 \pm 0,03$; медіана 1,08);

– II групу (середній терциль) – 6 хворих (4 чоловіки і 2 жінки) з відношенням кортизол/ДГЕА від 1,22 до 1,45 ($1,30 \pm 0,04$; медіана 1,28);

– III групу (верхній терциль) – 7 хворих (3 чоловіки і 4 жінки) з високим відношенням кортизол/ДГЕА від 1,60 до 3,48 ($2,12 \pm 0,23$; медіана 1,92).

Між досліджуваними групами не виявлено вірогідної різниці за ступенем ожиріння (ІМТ), кількістю абдомінального і підшкірного жиру (за даними обводу талії та товщини підшкірної складки, відповідно, $P > 0,05$).

Таблиця 1

Загальна характеристика обстежених хворих на ЦД 2 типу по групах, утворених в залежності від відношення кортизол / ДГЕА ($M \pm m$)

Характеристика групи		ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	ОТ, см	Товщ. підшк. складки, мм	Глікемія натще, ммоль/л	Глікемія пост-пранд., ммоль/л	HbA1c %	С-пептид нг/мл
Групи хворих	Кортизол/ ДГЕА x 10							
I – нижній терциль, n=6	1,08 \pm 0,03	32,20 \pm 1,76	100,17 \pm 3,56	25,3 \pm 2,55	7,84 \pm 1,06	8,3 \pm 0,95	7,50 \pm 0,46	2,68 \pm 0,36
II – середній терциль, n=6	1,30 \pm 0,04	32,92 \pm 2,93	103,50 \pm 5,25	25,8 \pm 2,41	9,02 \pm 0,80	7,84 \pm 0,99	8,27 \pm 0,33	2,33 \pm 0,38
III – верхній терциль, n=7	2,12 \pm 0,23	33,65 \pm 2,57	105,0 \pm 3,50	31,43 \pm 3,89	11,52 \pm 1,02	10,9 \pm 1,03	9,77 \pm 0,50	2,34 \pm 0,36
P I–II		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P I–III		>0,05	>0,05	>0,05	<0,02	0,05<P>0,1	<0,05	>0,05
P II–III		>0,05	>0,05	>0,05	0,05<P>0,1	0,05<P>0,1	<0,05	>0,05

Відзначено гірший стан компенсації вуглеводного обміну у пацієнтів груп II і III, про що свідчать тенденція ($0,05 < P < 0,1$) або достовірне підвищення ($P < 0,05$) концентрації глікемії натще та постпрандіальної, рівня глікозильованого гемоглобіну порівняно з групою I. Це може пояснюватись гіперглікемічним впливом вищих концентрацій кортизолу на тлі зниження ДГЕА. Водночас концентрація С-пептиду, що віддзеркалює інсуліносекреторну функцію підшлункової залози, у трьох групах практично не відрізнялись між собою ($P < 0,05$).

Результати показали, що вищі значення співвідношення кортизол/ДГЕА (особливо в III групі) супроводжувались несприятливими кількісними змінами ліпідних фракцій сироватки крові, а саме підвищенням рівня тригліцеридів, атерогенних фракцій ЛПНЩ та ЛПДНЩ, зниженням кількості антиатерогенних ЛПВЩ (табл. 2). Це узгоджується з даними літератури про те, що під впливом ДГЕА відбувається пригнічення глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, що може модифікувати ліпідний спектр [20].

Подальший аналіз даних продемонстрував, що у групі I, за умов менших відхилень від фізіологічних значень показників вуглеводного та ліпідного обміну, а також нижчих значень ІВО, спостерігались достовірні прямі кореляційні зв'язки між показниками співвідношення кортизол/ДГЕА, рівнем кортизолу та концентраціями глікемії натще, постпрандіальної та глікозильованого гемоглобіну (r від 0,74 до 0,81; $P < 0,05$). При цьому ІМТ та ОТ були негативно пов'язані з рівнем кортизолу ($r = -0,71$ та $-0,72$, відповідно; $P < 0,05$) та позитивно – з рівнем ДГЕА ($r = 0,90$ та $0,79$, відповідно; $P < 0,05$). Рівень ЛПВЩ негативно корелював з рівнем кортизолу та позитивно – з ДГЕА (відповідно $r = -0,54$ та $0,68$; $P > 0,05$).

У групі III виявлено пряму кореляцію між співвідношенням кортизол/ДГЕА та показниками ІМТ, ОТ ($r = 0,82$; $0,83$, відповідно, $P < 0,05$), а також з товщиною підшкірного жиру $r = 0,69$ ($P > 0,05$). ІМТ і ОТ, аналогічно як в групі I, перебували у слабкому прямому кореляційному зв'язку з рівнем ДГЕА ($r = 0,45$; $0,42$; $P > 0,05$), але не з кортизолом ($r = 0,03$; $P > 0,05$). Можна припустити, що зі збільшенням співвідношення кортизол/ДГЕА погіршується засвоєння глюкози, посилюється ліполіз та зменшується депонування ліпідів, тобто проявляються гіпер-

глікемічні та ліполітичні ефекти кортизолу, а занижений рівень ДГЕА “не в змозі протистояти” цим ефектам.

Як відомо, вищий вміст ДГЕА може сприяти зменшенню проявів інсулінорезистентності [20]. Рівні С-пептиду у всіх групах проявляли пряму кореляцію з рівнем ДГЕА ($r = 0,66$; $0,72$; $0,74$, відповідно, $P < 0,05$), що ймовірно пов'язано з пермісивною дією остатнього на анаболічні ефекти інсуліну.

6. Обговорення результатів

Відомо, що циркуляція ТГ в крові натще відбиває функціональні зміни, які стосуються процесів ліполізу і ліпогенезу. Виявлене нами зростання рівня основних транспортних форм ТГ – ЛПНЩ і ЛПДНЩ в III групі порівняно з групою I, свідчить про порушення транспорту та утилізації ТГ. Отже, ймовірно стає нестача цих субстратів у клітинах і “стресування” тканин внаслідок енергетичного дефіциту, що може спричинювати надмірне виділення кортизолу і надалі посилювати інсулінорезистентність. Достовірне зниження в цій групі рівня ЛПВЩ ($P < 0,05$) може пояснюватися порушенням зворотного транспорту холестерину з печінки до клітин-споживачів, що сприяє атерогенезу.

Слід відзначити, що збільшення показника співвідношення кортизол/ДГЕА в усіх обстежуваних осіб відбувалось паралельно із зростанням значень індексу вісцерального ожиріння (ІВО), визначеного за емпіричною формулою, до якої включені індекси загального та абдомінального ожиріння разом з рівнем певних ліпідних фракцій. Отже, індекс ІВО не лише є показником кількісного співвідношення підшкірного та вісцерального жиру, а і до деякої міри відбиває функціональну активність надниркових залоз, які регулюють ліпідний обмін шляхом підтримки балансу між кортизолом і ДГЕА. Зауважимо, що високі значення обох індексів (ІВО та відношення кортизол/ДГЕА) одночасно асоціювались з найбільш виразними порушеннями як вуглеводного, так і ліпідного обміну у хворих на ЦД 2 типу. При цьому традиційні антропометричні показники (ІМТ, ОТ, товщина підшкірної складки) не проявляли статистично достовірної різниці між розглянутими групами, що вказує на їх меншу чутливість щодо особливостей гормонально-метаболічних змін у пацієнтів.

Таблиця 2

Концентрація кортизолу, ДГЕА і ліпідний спектр сироватки крові у хворих на ЦД 2 типу в групах, виділених в залежності від відношення кортизол/ДГЕА ($M \pm m$)

Групи хворих	Кортизол/ДГЕА x 10	Кортизол, мкг/дл	ДГЕАС, мкг/дл	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛП ВЩ, ммоль/л	ЛП НЩ, ммоль/л	ЛП ДНЩ, ммоль/л	ІВО	ІВО
I – нижній терціль, n=6	1,06±0,01	16,05±1,0	150,47±7,66	4,91±0,50	1,41±0,22	1,23±0,06	2,60±0,21	0,45±0,08	2,04±0,30	2,04±0,30
II – середній терціль, n=6	1,30±0,04	17,3±1,04	120,33±7,03	4,84±0,51	2,18±0,33	1,04±0,08	2,61±0,30	0,56±0,26	3,59±0,31	3,59±0,31
III – верхній терціль, n=7	2,12±0,23	19,40±1,0	92,2±4,01	4,54±0,46	2,64±0,40	0,91±0,03	3,41±0,20	0,84±0,14	4,60±0,51	4,60±0,51
P I–II	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,1>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
P I–III	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P II–III	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05

7. Висновки

Розподіл хворих на ЦД 2 типу на групи за величиною співвідношення кортизол/ДГЕА дозволив виявити гіперглікемічний, дисліпідемічний вплив підвищення кортизолу та зниження ДГЕА. Зазначені негативні зміни відбувались паралельно зі змінами індексу вісцерального ожиріння, який враховує як антропометричні, так і показники ліпідного спектру сироватки крові. Отже, ІВО можна запропонувати в якості сурогатного маркера змін функціональної активності надниркових залоз, зокрема балансу між показниками ДГЕА і кортизол, порушення якого не завжди клінічно маніфестує у хворих на цукровий діабет 2 типу, проте потребує корекції.

Література

1. Geetha, L. Prevalence and Clinical Profile of Metabolic Obesity and Phenotypic Obesity in Asian Indians [Text] / L. Geetha, M. Deera, R. M. Anjana, V. Mohan // *Journal of Diabetes Science and Technology*. – 2011. – Vol. 5, Issue 2. – P. 439–446. doi: 10.1177/193229681100500235
2. Reaven, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease [Text] / G. M. Reaven // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 37, Issue 12. – P. 1595–1607. doi: 10.2337/diabetes.37.12.1595
3. Savineau, J.-P. Role of DHEA in cardiovascular diseases [Text] / J.-P. Savineau, R. Marthan, E. Dumas de la Roque // *Biochemical Pharmacology*. – 2013. – Vol. 85, Issue 6. – P. 718–726. doi: 10.1016/j.bcp.2012.12.004
4. Tchernof, A. Dehydroepiandrosterone, obesity and cardiovascular disease risk: a review of human studies [Text] / A. Tchernof, F. Labrie // *European Journal of Endocrinology*. – 2004. – Vol. 151, Issue 1. – P. 1–14. doi: 10.1530/eje.0.1510001
5. Traish, A. M. Dehydroepiandrosterone (DHEA) – a precursor steroid or an active hormone in human physiology [Text] / A. M. Traish, H. P. Kang, F. Saad, A. T. Guay // *The Journal of Sexual Medicine*. – 2011. – Vol. 8, Issue 11. – P. 2960–2982. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02523.x
6. Phillips, A. C. Cortisol, DHEA sulphate, their ratio, and all-cause and cause-specific mortality in the Vietnam Experience Study [Text] / A. C. Phillips, D. Carroll, C. R. Gale, J. M. Lord, W. Arlt, G. D. Batty // *European Journal of Endocrinology*. – 2010. – Vol. 163, Issue 2. – P. 285–292. doi: 10.1530/eje-10-0299
7. Djurhuus, C. B. Effects of cortisol on lipolysis and regional interstitial glycerol levels in humans [Text] / C. B. Djurhuus, C. H. Gravholt, S. Nielsen, A. Mengel, J. S. Christiansen, O. E. Schmitz, N. Møller // *American Journal of Physiology – Endocrinology And Metabolism*. – 2002. – Vol. 283, Issue 1. – P. E172–E177. doi: 10.1152/ajpendo.00544.2001
8. Gross, K. L. Tissue-specific glucocorticoid action: a family affair [Text] / K. L. Gross, J. A. Cidlowski // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2008. – Vol. 19, Issue 9. – P. 331–339. doi: 10.1016/j.tem.2008.07.009
9. Hughes, K. A. Recycling Between Cortisol and Cortisone in Human Splanchnic, Subcutaneous Adipose, and Skeletal Muscle Tissues In Vivo [Text] / K. A. Hughes, K. N. Manolopoulos, J. Iqbal, N. L. Cruden, R. H. Stimson, R. M. Reynolds et. al. // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61, Issue 6. – P. 1357–1364. doi: 10.2337/db11-1345
10. Kollind, M. Diabetogenic action of GH and cortisol in insulin-dependent diabetes mellitus. Aspects of the mechanisms behind the Somogyi phenomenon [Text] / M. Kollind, U. Adamson, P. Lins, S. Efendic // *Hormone and Metabolic Research*. – 1987. – Vol. 19, Issue 04. – P. 156–159. doi: 10.1055/s-2007-1011766
11. Whitworth, J. A. Cushing, Cortisol, and Cardiovascular Disease [Text] / J. A. Whitworth, G. J. Mangos, J. J. Kelly // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36, Issue 5. – P. 912–916. doi: 10.1161/01.hyp.36.5.912
12. Lefebvre, P. Sorting out the roles of PPAR in energy metabolism and vascular homeostasis [Text] / P. Lefebvre // *Journal of Clinical Investigation*. – 2006. – Vol. 116, Issue 3. – P. 571–580. doi: 10.1172/jci27989
13. Semple, R. K. PPAR gamma and metabolic disease [Text] / R. K. Semple // *Journal of Clinical Investigation*. – 2006. – Vol. 116, Issue 3. – P. 581–589. doi: 10.1172/jci28003
14. Unger, R. H. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders [Text] / R. H. Unger // *The FASEB Journal*. – 2001. – Vol. 15, Issue 2. – P. 312–321. doi: 10.1096/fj.00-0590
15. Samaras, N. A review of age-related dehydroepiandrosterone decline and its association with well-known geriatric syndromes: is treatment beneficial? [Text] / N. Samaras, D. Samaras, E. Frangos, A. Forster, J. Philippe // *Rejuvenation Research*. – 2013. – Vol. 16, Issue 4. – P. 285–294. doi: 10.1089/rej.2013.1425
16. Davis, S. R. Dehydroepiandrosterone sulfate levels are associated with more favorable cognitive function in women [Text] / S. R. Davis, S.M. Shah, D. P. McKenzie, J. Kulkarni, S. L. Davison, R. J. Bell // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2008. – Vol. 93, Issue 3. – P. 801–808. doi: 10.1210/jc.2007-2128
17. Weiss, E. Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement decreases insulin resistance and lowers inflammatory cytokines in aging humans [Text] / E. Weiss, D. T. Villareal, L. Fontana, D.-H. Han, J. O. Holloszy // *Aging*. – 2011. – Vol. 3, Issue 5. – P. 533–542.
18. Bao, A.-M. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus [Text] / A.-M. Bao, G. Meynen, D. F. Swaab // *Brain Research Reviews*. – 2008. – Vol. 57, Issue 2. – P. 531–553. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.04.005
19. McNelis, J. Dehydroepiandrosterone exerts antigluco-corticoid action on human preadipocyte proliferation, differentiation and glucose uptake [Text] / J. C. McNelis, K. N. Manolopoulos, L. L. Gathercole, I. J. Bujalska, P. M. Stewart, J. W. Tomlinson, W. Arlt // *AJP: Endocrinology and Metabolism*. – 2013. – Vol. 305, Issue 9. – P. E1134–E1144. doi: 10.1152/ajpendo.00314.2012
20. Ohlsson, C. Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men [Text] / C. Ohlsson, F. Labrie, E. Barrett-Connor, M. K. Karlsson, Ö. Ljunggren, L. Vandenput et. al. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2010. – Vol. 95, Issue 9. – P. 4406–4414. doi: 10.1210/jc.2010-0760
21. Barrett-Connor, E. Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo Study [Text] / E. Barrett-Connor, D. von Mühlen, G. A. Laughlin, A. Kripke // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1999. – Vol. 47, Issue 6. – P. 685–691. doi: 10.1111/j.1532-5415.1999.tb01590.x

22. Fukui, M. Role of Endogenous Androgen Against Insulin Resistance and Atherosclerosis in Men with Type 2 Diabetes [Text] / M. Fukui, Y. Kitagawa, H. Ose, G. Hasegawa, T. Yoshikawa, N. Nakamura // *Current Diabetes Reviews*. – 2007. – Vol. 3, Issue 1. – P. 25–31. doi: 10.2174/157339907779802094

23. Amato, M. C. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk [Text] / M. C. Amato, C. Giordano, M. Galia, A. Criscimanna, S. Vitabile, M. Midiri, A. Galluzzo // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33, Issue 4. – P. 920–922. doi: 10.2337/dc09-1825

24. Petta, S. Visceral adiposity index is associated with histological findings and high viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1 [Text] / S. Petta, M. Amato, D. Cabi-bi, C. Cammà, V. Di Marco, C. Giordano et. al. // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52, Issue 5. – P. 1543–1552. doi: 10.1002/hep.23859

25. Andrews, R. C. Abnormal cortisol metabolism and tissue sensitivity to cortisol in patients with glucose intolerance [Text] / R. C. Andrews, O. Herlihy, D. E. W. Livingstone, R. Andrew, B. R. Walker // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2002. – Vol. 87, Issue 12. – P. 5587–5593. doi: 10.1210/jc.2002-020048

26. Apostolova, G. Dehydroepiandrosterone inhibits the amplification of glucocorticoid action in adipose tissue [Text] / G. Apostolova // *AJP: Endocrinology and Metabolism*. – 2004. – Vol. 288, Issue 5. – P. E957–E964. doi: 10.1152/ajpendo.00442.2004

References

1. Geetha, L., Deepa, M., Anjana, R. M., Mohan, V. (2011). Prevalence and Clinical Profile of Metabolic Obesity and Phenotypic Obesity in Asian Indians. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 5 (2), 439–446. doi: 10.1177/193229681100500235

2. Reaven, G. M. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37 (12), 1595–1607. doi: 10.2337/diabetes.37.12.1595

3. Savineau, J.-P., Marthan, R., Dumas de la Roque, E. (2013). Role of DHEA in cardiovascular diseases. *Biochemical Pharmacology*, 85 (6), 718–726. doi: 10.1016/j.bcp.2012.12.004

4. Tchernof, A., Labrie, F. (2004). Dehydroepiandrosterone, obesity and cardiovascular disease risk: a review of human studies. *European Journal of Endocrinology*, 151 (1), 1–14. doi: 10.1530/eje.0.1510001

5. Traish, A. M., Kang, H. P., Saad, F., Guay, A. T. (2011). Dehydroepiandrosterone (DHEA)-A Precursor Steroid or an Active Hormone in Human Physiology (CME). *The Journal of Sexual Medicine*, 8 (11), 2960–2982. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02523.x

6. Phillips, A. C., Carroll, D., Gale, C. R., Lord, J. M., Arlt, W., Batty, G. D. (2010). Cortisol, DHEA sulphate, their ratio, and all-cause and cause-specific mortality in the Vietnam Experience Study. *European Journal of Endocrinology*, 163(2), 285–292. doi: 10.1530/eje-10-0299

7. Djurhuus, C. B., Gravholt, C. H., Nielsen, S., Mengel, A., Christiansen, J. S., Schmitz, O. E., Møller, N. (2002). Effects of cortisol on lipolysis and regional interstitial glycerol levels in humans. *American Journal of Physiology – Endocrinology And Metabolism*, 283 (1), E172–E177. doi: 10.1152/ajpendo.00544.2001

8. Gross, K. L., Cidlowski, J. A. (2008). Tissue-specific glucocorticoid action: a family affair. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 19 (9), 331–339. doi: 10.1016/j.tem.2008.07.009

9. Hughes, K. A., Manolopoulos, K. N., Iqbal, J., Crudden, N. L., Stimson, R. H., Reynolds, R. M. et. al. (2012). Recycling Between Cortisol and Cortisone in Human Splanchnic, Subcutaneous Adipose, and Skeletal Muscle Tissues In Vivo. *Diabetes*, 61 (6), 1357–1364. doi: 10.2337/db11-1345

10. Kollind, M., Adamson, U., Lins, P., Efendic, S. (1987). Diabetogenic Action of GH and Cortisol in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Aspects of the Mechanisms Behind the Somogyi Phenomenon. *Hormone and Metabolic Research*, 19 (04), 156–159. doi: 10.1055/s-2007-1011766

11. Whitworth, J. A., Mangos, G. J., Kelly, J. J. (2000). Cushing, Cortisol, and Cardiovascular Disease. *Hypertension*, 36 (5), 912–916. doi: 10.1161/01.hyp.36.5.912

12. Lefebvre, P. (2006). Sorting out the roles of PPAR in energy metabolism and vascular homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*, 116 (3), 571–580. doi: 10.1172/jci27989

13. Semple, R. K. (2006). PPAR and human metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*, 116 (3), 581–589. doi: 10.1172/jci28003

14. Unger, R. H. (2001). Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. *The FASEB Journal*, 15 (2), 312–321. doi: 10.1096/fj.00-0590

15. Samaras, N., Samaras, D., Frangos, E., Forster, A., Philippe, J. (2013). A Review of Age-Related Dehydroepiandrosterone Decline and Its Association with Well-Known Geriatric Syndromes: Is Treatment Beneficial? *Rejuvenation Research*, 16 (4), 285–294. doi: 10.1089/rej.2013.1425

16. Davis, S. R., Shah, S. M., McKenzie, D. P., Kulkarni, J., Davison, S. L., Bell, R. J. (2008). Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels Are Associated with More Favorable Cognitive Function in Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93 (3), 801–808. doi: 10.1210/jc.2007-2128

17. Weiss, E., Villareal, D. T., Fontana, L., Han, D.-H., Holloszy, J. O. (2011). Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement decreases insulin resistance and lowers inflammatory cytokines in aging humans. *Aging*, 3 (5), 533–542.

18. Bao, A.-M., Meynen, G., Swaab, D. F. (2008). The stress system in depression and neurodegeneration: Focus on the human hypothalamus. *Brain Research Reviews*, 57 (2), 531–553. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.04.005

19. McNelis, J. C., Manolopoulos, K. N., Gathercole, L. L., Bujalska, I. J., Stewart, P. M., Tomlinson, J. W., Arlt, W. (2013). Dehydroepiandrosterone exerts antiglucocorticoid action on human preadipocyte proliferation, differentiation, and glucose uptake. *AJP: Endocrinology and Metabolism*, 305 (9), E1134–E1144. doi: 10.1152/ajpendo.00314.2012

20. Ohlsson, C., Labrie, F., Barrett-Connor, E., Karlsson, M. K., Ljunggren, Ö., Vandenput, L. et. al (2010). Low Serum Levels of Dehydroepiandrosterone Sulfate Predict All-Cause and Cardiovascular Mortality in Elderly Swedish Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95 (9), 4406–4414. doi: 10.1210/jc.2010-0760

21. Barrett-Connor, E., von Mühlen, D., Laughlin, G. A., Kripke, A. (1999). Endogenous Levels of Dehydroepiandrosterone Sulfate, but Not Other Sex Hormones, Are Associated with Depressed Mood in Older Women: The Rancho Bernardo Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47 (6), 685–691. doi: 10.1111/j.1532-5415.1999.tb01590.x

22. Fukui, M., Kitagawa, Y., Ose, H., Hasegawa, G., Yoshikawa, T., Nakamura, N. (2007). Role of Endogenous An-

drogen Against Insulin Resistance and Athero-sclerosis in Men with Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reviews*, 3 (1), 25–31. doi: 10.2174/157339907779802094

23. Amato, M. C., Giordano, C., Galia, M., Criscimanna, A., Vitabile, S., Midiri, M., Galluzzo, A. (2010). Visceral Adiposity Index: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*, 33 (4), 920–922. doi: 10.2337/dc09-1825

24. Petta, S., Amato, M., Cabibi, D., Cammà, C., Di Marco, V., Giordano, C. et al (2010). Visceral adiposity index is associated with histological findings and high viral load in patients

with chronic hepatitis C due to genotype 1. *Hepatology*, 52 (5), 1543–1552. doi: 10.1002/hep.23859

25. Andrews, R. C., Herlihy, O., Livingstone, D. E. W., Andrew, R., Walker, B. R. (2002). Abnormal Cortisol Metabolism and Tissue Sensitivity to Cortisol in Patients with Glucose Intolerance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87 (12), 5587–5593. doi: 10.1210/jc.2002-020048

26. Apostolova, G. (2004). Dehydroepiandrosterone inhibits the amplification of glucocorticoid action in adipose tissue. *AJP: Endocrinology and Metabolism*, 288 (5), E957–E964. doi: 10.1152/ajpendo.00442.2004

Дата надходження рукопису 16.09.2015

Корпачева-Зінч Олесь Вадимівна, доктор медичних наук, завідувач відділення вікової ендокринології та клінічної фармакології, Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренко НАМН», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114
E-mail: zipp@inbox.ru

УДК:578.825:616-033.1

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.52196

МІКСТ-ГЕРПЕСВІРУСНІ НЕЙРОІНФЕКЦІЇ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ

© О. Л. Панасюк

В статті представлено ретроспективний аналіз результатів обстеження 976 хворих, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні інтенсивної терапії та детоксикації ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» за останні 12 років. Мікст-герпесвірусна інфекція була виявлена у 192 пацієнтів, та найбільш часто була представлена поєднанням HSV+CMV – 57 (29,7 %); HSV+EBV – 45 (23,4 %), EBV+HHV6 – 34 (17,7 %). Клінічно у даних випадках найчастіше спостерігалися 64 (33,3 %) хворих – арахноенцефаліт, у 47 (24,5 %) – розсіяний енцефаломієліт, у 43 (22,4 %) – енцефаломієлополірадикулоневрит

Ключові слова: герпесвірусні інфекції, мікст-нейроінфекції, ліквор, діагностика, клінічні прояви, імунограма, нервова система

In the article it was presented an analysis of etiological structure, clinical and diagnostic peculiarities of mixt-herpesvirus neuroinfections.

Aim of the work: *To study clinical and diagnostic peculiarities of mixt-herpesvirus neuroinfections.*

Materials and methods: *There was carried out a retrospective analysis of examination and therapy of 976 patients who underwent a hospital treatment in intensive care and detoxification department of SI “Institute of epidemiology and infectious diseases of L.V. Gromashevsky, NAMS of Ukraine” during the last 12 years.*

Results of research: *According to the study of biological mediums (liquor, blood, saliva) mono-infection was diagnosed in 653 (66,9 %) patients, mixt-infection – in 323 (33,1 %) patients. Virus-virus infections considerably dominated in the structure of mixt-neuroinfections – 246 (76,2 %). Among virus-virus infections mixt-herpesvirus infection was observed in 192 (78,1 %) patients and most often was presented as combination of HSV+CMV – 57 (29,7 %); HSV+EBV – 45 (23,4 %), EBV+HHV6 – 34 (17,7 %). In patients with mixt-herpesvirus infection (192 cases) it was observed the most diversity of clinical forms: in 8 (4,2 %) patients -meningoencephalitis, in 4 (2,1 %) – leukoencephalitis, in 64 (33,3 %) – menongoencephalitis, in 47 (24,8 %) – disseminated encephalomyelitis, in 43 (22,4 %) – encephalomyelopolyradiculoneuritis, in 26 (13,5 %) – encephalomyelitis. Combined forms of nervous system injuries with demyelination were registered reliably more often.*

Conclusions: *Causative agents capable for the long persistence namely herpesviruses (78,1 %) play the main role in development of mixt-virus neuroinfection. Prognosis of disease in these cases depends on timely diagnostics, individual approach to treating tactics and dispensary care. The heavy combined forms of nervous system injuries with demyelination especially leukoencephalitis and disseminated encephalomyelitis are registered reliably more often in patients with mixt-virus neuroinfection. There were detected reliable differences in neurological manifestations of herpesvirus injury of nervous system in patients with mono- and mixt-infection. The main diagnostic syndromes in this case are psychopathic, cognitive, extra pyramid, epileptiform and neuroendocrine ones*

Keywords: *herpesvirus infections, mixt-neuroinfections, liquor, diagnostics, clinical manifestations, immunogram, nervous system*