

Удосконалені методи лікування хворих на ожиріння на основі вивчення деяких патогенетичних чинників цього захворювання*

В.Л. Орленко,
К.Ю. Іваськіва,
О.В. Добровинська,
К.М. Тронько,
С.В. Болгарська,
Г.О. Прохорова

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

Резюме. У статті узагальнено та проаналізовано матеріал, присвячений вивченню патогенетичних ланок розвитку ожиріння для удосконалення методів ранньої профілактики та лікування. **Мета роботи** — оптимізувати виявлення факторів ризику розвитку ожиріння у хворих для запобігання його прогресуванню та розробки методів профілактики та лікування. **Об'єкт:** ожиріння, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), інсулінорезистентність, діабетична ретинопатія, рівень лептину, ретинолзв'язувального білка-4 (retinol binding protein-4, RBP-4), глюкагоноподібного пептиду-1 (glucagon-like peptide, GLP-1), пептид тирозин-тирозин (peptide YY, PYY), ступінь дефіциту 25-ОН-D. **Матеріал та методи:** біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистичні. **Результати.** Проводилося вивчення рівнів та взаємозв'язків інкретинів, а саме GLP-1, адипокінів лептину та RBP-4, нейромедіаторів (PYY) у хворих із надлишковою масою тіла на тлі порушень вуглеводного обміну. Для пацієнтів, хворих на ЦД2 з підвищеною масою тіла та ожирінням встановлено переважання абдомінального типу розподілу жирової тканини (ЖТ). Доведено, що для цієї категорії обстежених характерним є підвищення рівня лептину та зниження 25-ОН-D на тлі підвищених показників інсулінорезистентності незалежно від ступеня ожиріння. Доведено, що рівень лептину та вміст 25-ОН-D у сироватці крові залежать від компенсації основного захворювання; ці показники вірогідно знижуються у хворих із декомпенсованим ЦД — при рівні HbA1c більше ніж 8,5%. Для пацієнтів із ЦД2 на тлі ожиріння встановлено зниження рівня PYY та GLP-1, що може бути прогностично негативним чинником порушення харчової поведінки та збільшення маси тіла. Встановлено

* Стаття підготовлена за результатами виконання науково-дослідної роботи «Удосконалити методи лікування хворих на ожиріння на основі вивчення деяких патогенетичних чинників цього захворювання» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100644).

взаємозв'язок показників 25-OH-D та PYY ($r=0,67$; $p<0,001$). При дослідженні кишкової мікробіоти показано, що в пацієнтів з ожирінням відмічалася менша різноманітність мікробіоти, зниження співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes, спостерігалось збільшення анаеробної флори. Отже, зміни мікробіоти можуть бути важливим фактором розвитку і прогресування ожиріння. Встановлено наявність високої розповсюженості діабет-асоційованого остеоартриту з домінантною локалізацією у верхніх кінцівках: при цукровому діабеті 1-го типу (ЦД1) — у 74,5% хворих переважно у формі олігоартриту, при ЦД2 — у 78,2% у вигляді поліартриту. Виділено та обгрунтовано чинники ризику розвитку діабетасоційованих остеоартритів (ДО): вік пацієнта, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c), індекс маси тіла (ІМТ) та тривалість основного захворювання. **Висновки.** Таким чином, ожиріння у хворих на ЦД2 має свої особливості, а саме встановлено переважання абдомінального типу розподілу ЖТ з підвищенням рівня лептину та зниженням 25-OH-D на тлі підвищених показників інсуліно-резистентності незалежно від ступеня ожиріння. Зниження рівня PYY та значне зниження GLP-1, що може бути прогностично негативним чинником порушення харчової поведінки та збільшення маси тіла. Встановлено наявність високої розповсюженості ДО в пацієнтів із ЦД. Модифікуючими факторами розвитку артропатії для хворих на ЦД обох типів є рівень HbA1c та ІМТ, отже заходи профілактики ДО повинні базуватися на підтримці оптимального для компенсації ЦД рівня HbA1c та ІМТ. Проведене дослідження показало, що метаболічні порушення є значущим фактором, що негативно впливає на перебіг інфекції COVID-19 і її можливі ускладнення. Особливо небезпечними є наслідки для осіб із вперше виявленим і нелікованим діабетом, надмірною вагою та ожирінням. Встановлено, що ЦД2 можна вважати фактором ризику виникнення постковідного синдрому в пацієнтів, які одужали від COVID-19. Отже, підвищення маси тіла у хворих на ЦД є важливим обтяжувальним фактором перебігу основного захворювання та його ускладнень потребує особливого підходу в комплексному лікуванні таких пацієнтів.

Ключові слова: метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет.

Огляд літератури

На сьогодні ожиріння є глобальною соціальною та медичною проблемою сучасності. Дані досліджень останніх років демонструють наявність надлишкової маси тіла в 30-70% та ожиріння в 10-30% дорослих, при цьому поширеність ожиріння зростає з тривожною швидкістю як в економічно розвинених країнах світу, так і в країнах, що розвиваються [1, 2]. В Україні, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, надмірну масу тіла або ожиріння мають 41,2% чоловіків і 58,5% жінок.

Враховуючи кількість хворих у всьому світі, є вагомі аргументи вважати ожиріння найбільшою пандемією всіх часів. Така висока поширеність становить величезну проблему для світових систем охорони здоров'я, оскільки «повнота — це не тільки сама хвороба, але й провісник інших», як знав Гіппократ понад два тисячоліття тому. Нині ожиріння ставить під загрозу життя мільйонів людей у всьому світі, оскільки є одним із найважливіших

чинників ризику розвитку супутніх серцево-судинних захворювань, мозкових інсультів, ЦД, обструктивного апное уві сні, подагри, неалкогольних захворювань печінки, репродуктивних ендокринних порушень, патології суглобів, депресії та деяких видів раку [3-5].

Згідно з сучасними уявленнями, ожиріння — це клінічний симптомокомплекс у структурі гетерогенної групи спадкових або набутих захворювань і патологічних станів, загальним і провідним симптомом яких є генералізоване надмірне відкладення жиру в підшкірній жировій клітковині та в інших органах і тканинах з енергетичним дисбалансом між надходженням і витратою енергії, обумовлене або ускладнене нейрогормональними й метаболічними порушеннями, що супроводжується зміною функціонального стану різних органів і систем організму. Асоціація медицини з ожиріння визначає ожиріння як «хронічне, рецидивуюче, багатофакторне, нейроповедінкове захворювання, при якому збільшення жиру в організмі сприяє дисфункції ЖТ та

Прикладні дослідження

аномальній фізичній силі маси жиру, що призводить до несприятливих метаболічних, біомеханічних і психосоціальних наслідків для здоров'я» [6]. Складне визначення говорить про складність проблеми.

Швидкість поширення ожиріння, що досягла масштабів епідемії за порівняно короткий час, доводить первинну роль змін характеру харчування (вживання висококалорійних продуктів, збільшення порцій їжі, часті «перекуси», вживання великої кількості солодких напоїв тощо), у поєднанні з малорухомим способом життя [7-9]. Водночас індивідуальна схильність до надмірного накопичення ЖТ, зумовлена генетично [10, 11]. Остання версія генетичної карти ожиріння людини (Human obesity gene map) включає понад 600 генів, генетичних маркерів і хромосомних регіонів, безпосередньо або побічно асоційованих із фенотипом ожиріння [12, 13].

Класичне сприйняття ЖТ як місця зберігання жирних кислот протягом останніх років було замінено уявленнями про те, що ЖТ відіграє центральну роль у метаболізмі ліпідів і глюкози та виробляє велику кількість гормонів і цитокінів. ЖТ складається з адипоцитів і судинно-стромальної фракції, в якій присутні макрофаги, фіброласти, ендотеліальні клітини та преадипоцити. Преадипоцити походять із мультипотентної стовбурової клітини мезодермального походження, і потенціал генерувати нові жирові клітини зберігається протягом усього життя людини. Кількість макрофагів позитивно корелює з масою тіла, розміром адипоцитів і експресією прозапальних цитокінів [14, 15].

Збільшення маси ЖТ під час збільшення ваги може відбуватися на клітинному рівні як внаслідок збільшення розміру адипоцитів (гіпертрофія), так і внаслідок збільшення їх кількості (гіперплазія). Крім простого збільшення маси, тканина додатково проходить через процес ремоделювання, що характеризується надлишковою продукцією позаклітинного матриксу (extracellular matrix, ECM), посиленням інфільтрації імунних клітин і більшою прозапальною відповіддю [16].

Зокрема, перехресна взаємодія між адипоцитами та макрофагами відіграє важливу роль у ремоделюванні [16]. Підвищена інфільтрація призводить до експресії пов'язаних із

макрофагами генів запалення [17]. Зважаючи на ці процеси Sun K. та ін. [16] запропонували чотири різні потенційні ключові ініціаторні процеси міграції макрофагів до ЖТ: загибель адипоцитів, хемотаксична регуляція, гіпоксія та вихід жирних кислот. Таким чином, надлишок маси тіла через збільшення маси ЖТ призводить до стану хронічного запалення низького ступеня.

Макрофаги, що інфільтрують ЖТ людей з ожирінням і можуть становити до 40% усіх клітин. При ожирінні вони поляризуються в прозапальні макрофаги M1 і виділяють багато прозапальних цитокінів, здатних змінювати передачу сигналів інсуліну, таким чином сприяючи прогресуванню резистентності до нього. Lumeng C.N. та ін. [18] припустили виникнення «фенотипового перемикавання» під час поляризації макрофагів із протизапального типу M2 на форму M1. У худих людей поляризований тип M2, здається, сприяє нормальному функціонуванню адипоцитів, сприяючи відновленню тканин і ангиогенезу, тобто проростанню нових судин для забезпечення відповідного постачання киснем. У людей з ожирінням тип M1 сприяє розвитку запального середовища в ЖТ шляхом секреції таких факторів, як фактор некрозу пухлини- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), індукцйбельна синтаза оксиду азоту (inducible nitric oxide synthase, iNOS), хемокіновий рецептор C-C типу 2 (C-C chemokine receptor type 2, CCR2) або моноцитарний хемотаксичний білок 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP1). Sun K. та ін. [16] припустили, що цей перехід у поляризованих макрофагах визначає долю функції адипоцитів і загальний запальний профіль тканини.

Під час гіпертрофії адипоцитів ініціюється ангиогенез для забезпечення киснем тканини, що розростається. Якщо розширення ЖТ дуже швидке, судинна система не може задовольнити потребу в кисні, що призводить до гіпоксії [19, 20]. Гіпоксія є сильним метаболічним стресором. В умовах гіпоксії підвищується експресія багатьох генів, залучених до ангиогенезу, запалення [20, 21]. До них відносяться фактор росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor, VEGF), інсуліноподібний фактор росту 2 (insulin like growth factor 2, IGF2), трансформуючий

фактор росту α (transforming growth factor α , TGF- α), ядерний фактор ехансера гена кашпа-легкого поліпептиду в В-клітинах 1 (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B1 cells, NF- κ B) і запальні цитокіни, такі як інтерлейкін-33 (interleukin-33, IL-33) та інтерлейкін-18 (interleukin-18, IL-18).

Цікаво, що після схуднення кількість макрофагів у ЖТ зменшується [22]. Взаємодія між макрофагами та адипоцитами через паракринні ефекти, імовірно, є центральною в ініціації та підтримці дисфункції адипоцитів [23].

В останні десятиріччя незамінною областю досліджень для розуміння патогенезу захворювання, що швидко розвивається, стає нейробіологія ожиріння. Енергетичний баланс контролюється складною взаємодією між центральною нервовою системою, ЖТ та безліччю інших органів, включаючи кишківник, печінку та підшлункову залозу.

Основні механізми регуляції енергетичного балансу гіпоталамуса включають первинні нейрони в аркуатному ядрі, що пригнічують апетит, які вивільняють пептиди, що стимулюють рецептори меланокортину (melanocortin, MC3 і MC4). Стимуляція MC3/4R збільшує витрати енергії та знижує апетит. Цей контур стимулюється сигналами ожиріння та анорексигенності. Периферичні сигнали, пов'язані з довгостроковими запасами енергії, виробляються ЖТ (лептин, адипонектин) і підшлунковою залозою (інсулін).

Кишкові гормони, інкретини, стимулюють відчуття голоду та насичення: GLP-1, глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) і потенційно оксинтомодулін (oxyntomodulin, ОХМ) покращують реакцію ендокринної частини підшлункової залози на засвоєння поживних речовин; GLP-1 і оксинтомодулін також через вплив на ЦНС зменшують споживання їжі; секретин (secretin, SCT) і холецистокінін (cholecystokinin, ССК), що виділяються з кишківника, пригнічують апетит через блукаючі нерви, які стимулюють структури заднього мозку.

Збуджуючі апетит нейрони в аркуатному ядрі містять нейропептид Y (neuropeptide Y, NPY), який стимулює Y-рецептори (Y1 і Y5), і пов'язаний з агуті пептидом (agouti related

neuropeptide, AgRP) антагоніст активності рецепторів MC3/4. Мозкові пептиди, які стимулюють апетит, це NPY, AgRP і ендоканабіноїди. Грелін виділяється шлунком і має орексигенну дію. Гіпоталамус інтегрує сигнали, що відображають довгострокові запаси енергії та короткострокові харчові надходження, що призводить до контролю над споживанням їжі, фізичною активністю та базальними витратами енергії [23, 24].

Однією з основних молекул, що впливають на довгостроковий енергетичний баланс є лептин, який виділяється білою ЖТ (тобто є адипокіном), він циркулює в концентраціях, пропорційних масі жиру в організмі та діє шляхом стимуляції проопіомеланокортину (proopiomelanocortin, POMC) та інгібування нейропептиду Y/пов'язаного з агуті пептидом нейронів у гіпоталамусі. Його секреція призводить до зменшення почуття голоду та стимулювання витрат енергії й, меншою мірою, стимуляції росту (через гормон росту) та стимуляції гонадотропін-релізінг-гормону як у чоловіків, так і в жінок. У периферичних тканинах лептин посилює окислення ліпідів (печінка) та ліполіз (скелетні м'язи та адипоцити). Секреція лептину стимулюється інсуліном, але на нього не впливає безпосередньо саме споживання їжі [25].

Дефіцит передачі сигналів лептину в результаті мутацій гена лептину або його спорідненого рецептора викликає гіперфагію та важке ожиріння як у людей, так і в тварин, що чітко демонструє, що нормальна маса тіла вимагає суворої регуляції лептину. У осіб зі зменшеними жировими депо, наприклад, при нервовій анорексії, рівень лептину низький, що може сприяти ускладненням (аменорея). Діти з дефіцитом лептину не тільки страждають від вираженого ожиріння, але й порушенням статевого дозрівання. Хоча генетичні дефекти, що впливають на передачу сигналів лептину, спричиняють ожиріння, такі люди зустрічаються досить рідко [26]. Підвищення рівня лептину пропорційно вмісту жиру в організмі сприяло появі гіпотези, що ожиріння може бути пов'язане з формою «резистентності до лептину». Тобто при підвищенні порогу чутливості до лептину необхідні вищі його рівні для обмеження споживання їжі та збільшення витрат енергії [27].

Прикладні дослідження

Результати власних досліджень

З метою поглиблення розуміння патогенезу ожиріння, порушення вуглеводного обміну та їх ускладнень було проведено дослідження рівня лептину та вивчені його взаємозв'язки з основними метаболічними показниками в пацієнтів із надлишковою масою тіла на тлі ЦД2. Пацієнти були розподілені на групи за ступенем ожиріння та рівнем HbA1c.

У групі пацієнтів із HbA1c 8,1% і більше виявлено вірогідне зниження рівня лептину порівняно з іншими групами. Ця група представлена пацієнтами із більшою тривалістю ЦД 12,1±1,21 року. При тривалості ЦД2 менше ніж 10 років на тлі надлишкової маси тіла в умовах компенсації ЦД відмічається гіперлептинемія – у групі хворих із HbA1c <7,0% і тривалістю ЦД2 9,33±1,79 року рівень лептину становить 38,42±3,33 нг/мл, у групі хворих із HbA1c від 7,1 до 8,0% і тривалістю ЦД2 7,2±1,73 року рівень лептину становить 42,72±6,41. Вміст лептину мав позитивну кореляцію з ІМТ ($r=0,55$, $p<0,001$).

Багатьма дослідниками гіперлептинемія пояснюється втратою чутливості гіпоталамічних центрів до лептину з розвитком лептинорезистентності, що супроводжується гіперфагією і підвищенням маси тіла. Водночас зниження рівня лептину може пояснюватись поступовим виснаженням механізмів секреції цього адипокіну, бути одним із факторів порушення харчової поведінки і, як наслідок, декомпенсації ЦД у пацієнтів із надлишковою масою тіла. У пацієнтів із I ступенем ожиріння встановлено позитивну кореляцію лептину з холестерином ліпопротеїдів низької щільності ($r=0,788$, $p=0,002$), що дозволяє припустити вплив підвищеного рівня лептину на розвиток дисліпідемії. Максимальний вміст лептину зафіксовано при абдомінальному типі ожиріння.

У міру збільшення ступеня ожиріння відзначається також поступальне зростання інсулінорезистентності. Максимальне значення індексу інсулінорезистентності (НОМА-IR) виявлено за II ступеня ожиріння. Аналогічно змінюється і вміст інсуліну в сироватці крові. Виявлено прямі позитивні кореляції імунореактивного інсуліну (immunoreactive insulin, IRI) із загальним холестеринем, тригліцеридами, холестеринем ліпопротеїдів низької

щільності, негативні – із холестеринем ліпопротеїдів високої щільності. Це свідчить про суттєву роль гіперінсулінемії у розвитку атерогенної дисліпідемії. У групі пацієнтів із ЦД2 з I ступенем ожиріння виявлено негативну кореляцію між рівнями глікемії та холестеринем ліпопротеїдів високої щільності. Найвищі показники інсулінорезистентності та компенсаторної гіперінсулінемії встановлені при абдомінальному типі ожиріння в жінок із ЦД2, тоді як при глутеофеморальному типі підвищення НОМА-IR та імунореактивного інсуліну не досягло статистичної значущості ($p>0,05$).

Пацієнтам проводили доплерографію брахіоцефальних судин з оцінкою товщини комплексу інтима-медіа. У всіх пацієнтів із надлишковою масою тіла та ЦД2 було виявлено вірогідне збільшення товщини комплексу порівняно з групою метаболічно здорових осіб ($0,97\pm0,02$ мм проти $0,56\pm0,02$ мм, $p<0,001$). Показники жирового обміну та комплексу інтима-медіа статистично не відрізнялись між собою залежно від ступеня ожиріння ($p>0,05$). Також у пацієнтів на тлі гіперлептинемії та інсулінорезистентності виявлено зниження 25-ОН-D. Його мінімальний вміст при абдомінальному типі ожиріння становив $23,89\pm1,68$ нмоль/л ($p=0,002$). Вірогідної різниці в рівні 25-ОН-D залежно від типу ожиріння не було. Також не було виявлено суттєвих змін рівня вітаміну D₃ залежно від ступеня ожиріння, тривалості та компенсації ЦД. У всіх пацієнтів була виявлена негативна кореляція 25-ОН-D та комплексу інтима-медіа ($r=-0,36$, $p=0,016$). Очевидно, можна припустити, що вітамін 25-ОН-D грає певну роль у розвитку атеросклеротичного ураження судин.

Нещодавно проведений метааналіз спостережних досліджень показав зворотний зв'язок між рівнями 25-ОН-D та ІМТ як у групах хворих на ЦД, так і в групах без діабету. Перший метааналіз кількісної оцінки зв'язку між ожирінням і рівнем вітаміну показав, що поширеність дефіциту вітаміну D була на 35% вищою в групі ожиріння, ніж у контрольній групі [28]. Однак досі не з'ясовано, чи є дефіцит вітаміну D причиною, чи наслідком ожиріння. Згідно однієї з теорій показано, що вітамін D, як жиророзчинна речовина, може бути секвестрований у шкірних і вісцеральних депо

ожиріння, що призводить до низького рівня вітаміну D у сироватці крові в людей з ожирінням.

Альтернативна теорія припускає, що об'ємне розведення може пояснити більшість відмінностей у рівнях 25-ОН-D у сироватці між ожирінням і худими людьми [29]. У цілому, дефіцит вітаміну D асоціюється з вищим ризиком ожиріння. Так, з одного боку, дефіцит вітаміну D підвищує рівень паратгормону і сприяє більшому надходженню кальцію в адипоцити [30]. З іншого боку, він може прискорити диференціацію преадипоцитів в адипоцити [31]. Обидва процеси можуть впливати на ризик ожиріння безпосередньо (наприклад, шляхом посилення адипогенезу) або опосередковано (шляхом модуляції запалення, окислювального стресу, метаболізму та регуляції генів) [32].

Дослідження ожиріння, спровоковане харчуванням, на мишах показало, що високе споживання вітаміну D і кальцію може активувати Ca^{2+} -опосередкований шлях апоптозу в ЖТ, що знизить ожиріння шляхом зменшення жиру в організмі. Крім того, рецептор вітаміну D і ферменти, що метаболізують вітамін D, які виробляють 25-ОН-D і 1,25-ОН₂-D, експресуються в ЖТ людини, що переконливо свідчить про наявність складного зв'язку між вітаміном D і ожирінням [31]. Було описано, що поліморфізми рецепторів до вітаміну D пов'язані з фенотипами ожиріння [33]. На сьогодні багато авторів показали, що ожиріння асоціюється як з підвищенням лептину, так і з дефіцитом вітаміну D.

Важливу роль у забезпеченні енергетичного балансу відіграють інкретини — гормони шлунково-кишкового тракту, які вивільняються у відповідь на приймання їжі та відіграють ключову роль у регуляції постпрандіальної секреції інсуліну та глюкагону підшлунковою залозою. Активна кишково-інсулярна вісь є важливою для підтримки нормальної толерантності до глюкози.

Інкретинові гормони — глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид і GLP-1 відіграють свою основну фізіологічну роль у збільшенні секреції інсуліну після їх індукції поживними речовинами з кишківника (ефект інкретину) і мають адитивний вплив на секрецію інсуліну. У хворих на ЦД2 ефект

інкретину знижується попри більш-менш адекватну секрецію глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду і GLP-1.

GLP-1 регулює концентрацію глюкози як через панкреатичні, так і екстрапанкреатичні механізми [34, 35]. Ентеральні поживні речовини активують функціональний рецептор GLP-1 у ворітній вені, ініціюючи вагусний рефлекторний контур для контролю утилізації глюкози в організмі, незалежно від збільшення секреції інсуліну. Зокрема, збільшуючи інсулінонезалежну утилізацію глюкози м'язами й посилюючи синтез м'язового колагену, GLP-1 регулює масу тіла, пригнічуючи апетит і затримуючи спорожнення шлунка, які залежать від активації рецептора GLP-1 в центральній нервовій системі.

Кілька інших гормонів, включаючи лептин, грелін і кишкових пептидів, зокрема PYY, взаємодіють із GLP-1, модулюючи апетит [36, 37]. PYY належить до сімейства складчастих поліпептидів, які є важливими медіаторами вісі кишківник-мозок і діють через 4 типи G-білкових рецепторів (Y1, Y2, Y4, Y5). PYY продукується ентероендокринними L-клітинами кишківника і вивільняється після приймання їжі та має анорексигенний ефект. Вивільнення відбувається пропорційно до споживання калорій і призводить до інгібування гіпоталамічних орексигенних шляхів. PYY діє через рецептори Y2 і пригнічує вивільнення нейропептиду Y в аркуатному ядрі гіпоталамуса. У пацієнтів з ожирінням внутрішньовенна інфузія фізіологічних доз PYY знижує споживання калорій, водночас центральне введення призводить до збільшення споживання калорій. Такі відмінності можуть виникати внаслідок стимулювання різних рецепторів у різних ділянках мозку.

Ми встановили, що в пацієнтів з ожирінням рівень PYY вірогідно менший, ніж у пацієнтів із нормальною або надлишковою вагою. Також не спостерігалось суттєвої різниці між ступенем ожиріння та рівнем PYY. Показано, що наявність ЦД та тривалість його перебігу суттєво не впливають на цей показник. Також спостерігається обернена пропорційна залежність між показниками інсулінорезистентності та рівнем PYY. Це підтверджують літературні дані, які свідчать, що зниження рівня PYY грає одну з головних ролей у прогресуванні

Прикладні дослідження

ожиріння в людини [38, 39]. Отже, можна припустити, що РҮҮ бере безпосередню участь у патогенезі ожиріння, однак не має прямого впливу на важкість перебігу хвороби. Водночас у пацієнтів із ЦД2 на тлі ожиріння спостерігається значне зниження рівня GLP-1. При цьому на тлі тривалого перебігу ЦД 13,05±1,67 року на тлі зниження GLP-1 визначався дефіцит 25-ОН-D та значне зростання рівня вісцерального жиру, обводу талії (ОТ), підвищення показників резистентності за рівнем індексу НОМА та порушення ліпідного спектра крові у вигляді підвищення рівня загального холестерину та рівня тригліцеридів та зниження ліпопротеїдів високої щільності [37].

За даними літературних джерел відомо, що інсулінотропний гормон шлунково-кишкового тракту GLP-1 бере участь у секреції інсуліну, а за допомогою рецепторів, розташованих у головному мозку, регулює харчову поведінку, оскільки є анорексигенним чинником.

Цікавими є низка досліджень, в яких показано, що при ожирінні інкретиновий ефект може бути порушений. Так, було встановлено, що в осіб з ожирінням та порушенням толерантності до вуглеводів інкретиновий ефект суттєво знижений порівняно з особами з порушенням толерантності до вуглеводів та нормальною масою тіла. Існує думка, що зниження інкретинового ефекту в пацієнтів з ожирінням може бути результатом дерегуляції рівня інкретинових гормонів та/або зниження інсулінотропної активності. Однак дані про рівень GLP-1 при ожирінні неоднозначні та суперечливі. Так, у деяких роботах показано зниження рівня GLP-1 в осіб з ожирінням порівняно з особами з нормальною масою тіла [25]. Результати інших досліджень продемонстрували, що секреція GLP-1 була обернено пропорційна показникам ІМТ [25, 36]. Разом із тим, виходячи з аналізу даних, отриманих у ході нашого дослідження, у пацієнтів з ожирінням та ЦД2 визначається вірогідне зниження рівня GLP-1.

Зараз отримані переконливі дані, які підтверджують, що GLP-1 є сильним анорексигенним гормоном [25, 37]. Доведено, що GLP-1 є фізіологічним регулятором приймання їжі та апетиту, що посилює почуття ситості та знижує відчуття голоду.

Відомо, що нативний GLP-1 не має високу терапевтичну ефективність у зв'язку з його

швидким руйнуванням ферментом дипептидилпептидази-4. У зв'язку з цією особливістю були розроблені препарати, аналоги GLP-1, які мають резистентність до руйнівної дії дипептидилпептидази-4, що суттєво збільшує тривалість їхньої дії.

Клінічні випробування підтвердили вплив на зниження ваги агоністів рецептора GLP-1 у дорослих з ожирінням та ЦД. Блювота, нудота, диспепсія, діарея, запор і біль у животі були поширеними побічними ефектами, пов'язаними з прийманням препаратів GLP-1. Враховуючи досить часті диспептичні явища на тлі приймання препаратів GLP-1, метою нашого дослідження було з'ясувати можливий вплив на зменшення цих проявів додаткового призначення антибактеріального засобу рифаксиміну та пробіотика ентерожерміна форте — препаратів, які впливають на якісний та кількісний склад мікробіоти кишківника.

Було обстежено 40 пацієнтів, 20 пацієнтів склали основну групу, 20 пацієнтів — групу контролю. Пацієнтам в обох групах проводили базове лікування препаратами GLP-1 та дієтотерапією. В основній групі пацієнти отримували ліраглутид 0,6 мг/підшкірно 1 раз на день із наступною титрацією дози на 0,6 мг 1 раз на тиждень до 1,8 мг; рифаксимін 200 мг 1 табл. 3 рази на день — 7 діб, потім ентерожерміну форте 5 мл на день — 10 діб. У групі контролю пацієнтам призначався лише ліраглутид 0,6 мг/підшкірно 1 раз на день із наступною титрацією дози на 0,6 мг 1 раз на тиждень до 1,8 мг. Симптоми диспепсії суттєво погіршують життя пацієнтів, і надійні методи оцінки статусу симптомів є важливими для лікування. Для поточного дослідження було використано характеристики шкали оцінки шлунково-кишкових симптомів (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS) та опитувальника якості життя при рефлюксі та диспепсії (Quality of Life in Reflux and Dyspepsia, QOLRAD) у пацієнтів з ожирінням та ЦД2 на фоні лікування препаратами GLP-1 в основній групі після додаткового лікування препаратами рифаксимін та ентерожерміна форте та групі контролю. Опитування проводили через 6 тижнів після початку лікування.

За результатами дослідження пацієнти основної групи на тлі приймання рифаксиміну та ентерожерміни форте, мали менше побічних

ефектів із боку шлунково-кишкового тракту ніж пацієнти контрольної групи, які вживали тільки GLP-1. Отже, згідно з отриманими даними можна зробити висновки, що додавання таких лікарських засобів як рифаксимін та ентерожерміна форте на початку лікування GLP-1 у хворих з ожирінням може знизити кількість побічних реакцій із боку шлунково-кишкового тракту та покращити якість життя пацієнтів при тривалому лікуванні.

Кишкова мікробіота, згідно з сучасними уявленнями, є фактором, асоційованим із метаболічним синдромом та ожирінням. Спирним залишається питання про первинність порушень: їжа, яку вживають особи з ожирінням (надлишок жирів і легкозасвоюваних вуглеводів), призводить до порушень мікрофлори, або порушення мікробіоти супроводжуються метаболічними порушеннями, які збільшують ризику прогресії метаболічного синдрому.

Мікробіота може справляти вплив на метаболізм господаря через численні механізми, включаючи ліпополісахариди, жирні та жовчні кислоти [40, 41]. Ліпополісахариди зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій, звязуючись із рецепторами TLR4 кишківника, через протизапальні сигнальні шляхи активують низькодиференційоване запалення, у результаті чого знижується чутливість до інсуліну. Бактерії товстого кишківника піддають ферментації харчові волокна на короткі ланцюги жирних кислот (в основному бутирату, ацетату та пропіонату). Ацетат і пропіонат використовуються як основа для глюконеогенезу і ліпогенезу в печінці, тоді як бутират є важливим енергетичним субстратом для клітин слизової оболонки товстого кишківника. Крім того, коротколанцюгові жирні кислоти, зв'язуючись із рецепторами G-білка імунних клітин, призводять до зниження запалення в ентероендокринних L-клітинах, збільшення секреції GLP1 і PYY, що підвищує чутливість до інсуліну [40, 42].

Результати дослідження мікробіоти кишківника показали, що в пацієнтів з ожирінням відмічалася менша різноманітність мікробіоти та зниження співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes порівняно з контрольною групою осіб із нормальною масою тіла. Через порушення різноманіття та співвідношення кишкових мікробів стратегія, за допомогою

якої вони викликають ожиріння, потребує подальших досліджень.

На сьогодні відомо, що на тлі ожиріння спостерігається підвищена чутливість до певних інфекцій, яка може бути обумовлена як підвищеною частотою супутніх захворювань, зокрема ЦД2, патології кістково-суглобової системи, серцево-судинних захворювань, порушення функції легень, так і з хронічним низькоградієнтним запальним статусом, який лежить в основі захворювання. Певні інфекції мають помітно важчий перебіг у пацієнтів з ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною вагою, про що чітко свідчить поточна пандемія коронавірусної хвороби (COronaVirus Disease, COVID-19) [43-46]. Клінічні спостереження визначили ожиріння як незалежний фактор ризику госпіталізації, лікування у відділенні інтенсивної терапії та смертності [47, 48].

Крім цих клінічних спостережень, дослідження останніх років дозволяють припустити, що запальна реакція тканини на тлі ожиріння призводить до порушення регуляції імунної відповіді. Через велику кількість моноцитів і макрофагів у жировій клітковині відбувається підвищена активація імунної системи, що ще більше посилює запалення. Крім того, автори припускають вплив ожиріння на кліренс вірусу. Проте детальні імунні механізми наразі недостатньо з'ясовані. Автори підкреслюють, що передусім вісцеральний жир пов'язаний із тяжким перебігом інфекції COVID-19 [43, 46], оскільки ця тканина має підвищену ендокринологічну активність.

Іншим істотним аспектом є продукція рецепторів трансмембранного білка ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) ЖТ. Збудник COVID-19 коронавірус (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, SARS-CoV-2) починає свій цикл реплікації з процесу проникнення в клітину-хазяїна. На цьому шляху зв'язування спайкового глікопротеїну з ACE2 є вирішальним етапом. Крім легенів, різні тканини та органи експресують ACE2, і вірусна РНК вже була виявлена в багатьох позалегеневих тканинах [46, 48]. Окрім тонкої кишки та нирок, рівні експресії ACE2 особливо високі в ЖТ. Виходячи з цього, ЖТ можна активно розглядати як місце реплікації вірусу та як джерело віремічних вірусних частинок.

Прикладні дослідження

Проводилось обстеження та анкетування хворих із постковідним синдромом із метою виявлення факторів ризику виникнення наслідків після COVID-19, а саме — оцінка впливу ожиріння та ЦД за допомогою валідованого Європейського опитувальника оцінки якості життя (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D) із подальшим аналізом. Виявлено зниження показників якості життя в пацієнтів із ЦД2. Пацієнти із ЦД2, який існував до перенесеного COVID-19 мали більше порушень за шкалою «біль/дискомфорт», ніж група контролю. Не доведений зв'язок виникнення тривоги/депресії після перенесеного COVID-19 та наявністю порушення вуглеводного обміну. Враховуючи широкий спектр гострих клінічних проявів COVID-19, механізми пост-COVID-19, імовірно, багатофакторні. Досліджено вплив адипокіну RBP-4, що має проатерогенні властивості, на підвищення кардіоваскулярних ризиків та посилення інсулінорезистентності в пацієнтів, які перехворіли COVID-19, із підвищеною масою тіла на тлі порушень вуглеводного обміну. Визначались кореляційні взаємозв'язки між ступенями ожиріння, показниками ліпідного обміну, компенсацією вуглеводного обміну, рівнями вітаміну D₃. Не отримано підтверджувальних даних, що перенесений COVID-19 впливав на рівні RBP-4 в пацієнтів із ЦД2 та ожирінням незалежно від його ступеня [49].

Проаналізовані результати обстеження та лікування в стаціонарі 75 пацієнтів із середнім та тяжким ступенем перебігу COVID-19 залежно від ступеня порушення вуглеводного обміну та наявності ожиріння. Ускладнення перебігу COVID-19 під час стаціонарного лікування зафіксовані в 30,4% пацієнтів. Встановлено, що частка хворих з ускладненнями протягом лікування в стаціонарі мала пряму кореляційну залежність від рівня HbA1c та ІМТ.

Так, порівняно з групою пацієнтів, що мають значення HbA1c 6,4% і менше, шанси мати ускладнення в пацієнтів зі значенням HbA1c 6,5-7,0% вищі ніж у 2,5 раза, у пацієнтів зі значенням HbA1c 7,1-8,0% вищі ніж у 6,3 раза, а в пацієнтів зі значенням HbA1c 8,1 і більше ніж у 14,6 раза. При значенні ІМТ 25,0-29,9 кг/м² шанси на ускладнення в стаціонарі вищі ніж у 3,4 раза, а при значенні ІМТ 30,0 і більше кг/м² шанси вищі ніж у 11,5 раза, ніж при

значенні ІМТ 24,9 і менше. Встановлено, що для чоловіків шанси важкого перебігу COVID-19 вищі ніж у 6,3 раза. Шанси мати ускладнення під час лікування в стаціонарі в пацієнтів без супутньої патології, але з порушенням вуглеводного обміну вищі в 3,9 раза. При наявності супутньої патології та порушення вуглеводного обміну шанси на ускладнення в пацієнтів вищі в 57,6 раза порівняно з групою без супутньої патології та порушення вуглеводного обміну.

Отже, ґрунтуючись на отриманих даних, можна зробити висновок, що метаболічні порушення є значущим фактором, що негативно впливає на перебіг інфекції COVID-19 і її можливі ускладнення. Особливо небезпечними є наслідки для осіб із вперше виявленим і нелікованим діабетом, надмірною вагою та ожирінням. Контроль рівня HbA1c є важливим фактором для планування рекомендацій щодо лікування кожного конкретного пацієнта під час лікування хворих на COVID-19, оцінки тяжкості та прогнозу перебігу інфекційного процесу. Наявність ЦД2 можна вважати фактором ризику виникнення постковідного синдрому в пацієнтів, які одужали від COVID-19.

На сьогодні, особлива увага прикута до пацієнтів на ЦД та ожиріння з різними видами коморбідної патології. Наявність у пацієнтів остеоартриту (ОА) та ЦД — одних із найбільш розповсюджених у світі неінфекційних хвороб — на теперішній час доведена багатьма проспективними дослідженнями [50-52]. Метаболічні зміни, які супроводжують ЦД, призводять до патології багатьох органів та систем, не виключенням є і структури суглоба. На тлі ЦД страждають усі структури суглоба — хрящ, синовіальна оболонка, періартикулярна сполучна тканина, субхондральна кістка [52]. Але особливо багато суперечливих питань залишається стосовно клінічних проявів цього ускладнення у хворих на ЦД1 і ЦД2, адже розвиток діабетичних артропатій або ДО, який є більш сучасним терміном, є складним і багатогранним процесом [50, 51].

Вважають, що тривала гіперглікемія сприяє глікуванню протеїнів, оксидативному стресу й токсичному впливу та призводить до ураження суглобів [51]. У наш час встановлено значення ЦД як незалежного фактора (без

ожиріння) в розвитку дегенеративно-дистрофічних змін суглобів. ОА на тлі ЦД1 частіше асоціюється з розвитком тендовагінітів, ентезопатій і лігаментозу, а ЦД2 — гонартрозу та коксартрозу, остеокістозу та субхондрально-го склерозу, причому вираженість синовіту взаємопов'язана з ретинопатією та нефропатією, а утворення остеофітів — із периферійною полінейропатією та макроангіопатією [51-53].

Таким чином, ЦД у хворих на ОА є додатковим патогенетичним чинником, який обтяжує клінічні прояви ОА, сприяє його прогресуванню, поглиблює рентгенологічні зміни суглобово-кісткових структур та погіршує результати лікування. ЦД вносить у клінічну картину ОА більшу вираженість клінічних проявів та наявність периартикулярного запального процесу, зниження скоротної здатності м'язів, що пов'язано з розвитком пізніх діабетичних ускладнень (мікро- та макроангіопатії, сенсомоторної нейропатії) [54-56]. Але слід зазначити, що на теперішній час не проведена достатня кількість досліджень, яка могла б виявити основні клінічні особливості перебігу артропатій та виділити основні фактори ризику ураження суглобів залежно від типу ЦД.

Проводилось вивчення клінічних особливостей ДО та встановлення вірогідних факторів ризику ураження суглобів у хворих на ЦД1 і ЦД2. Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що в групі хворих на ЦД1 ДО був діагностований у 74,5% пацієнтів, у хворих на ЦД2 ураження суглобів виявлено в 78,2% осіб. У переважній більшості хворих на ЦД обох типів було діагностовано 2 стадію ДО, тобто в патологічний процес були залучені невеликі дистальні або проксимальні суглоби кисті й один із великих суглобів. Встановлено, що в переважній більшості хворих на ЦД обох типів артропатія локалізувалась у суглобах верхніх кінцівок. Так, суглоби кисті були уражені в 62,1% хворих на ЦД1 та в 80,1% осіб із ЦД2 [57].

Аналіз кількості уражених суглобів у кожного хворого виявив, що моноартрит був характерний лише для 6,5% хворих на ЦД1 та 9,1% осіб із ЦД2. У найбільшій кількості хворих на ЦД1 виявлено олігоартрит — 64,3% проти 42,8% хворих на ЦД2. Поліартрит діагностований переважно у хворих на ЦД2 — у

48,1% проти 29,2% пацієнтів із ЦД1, відповідно. Клінічні прояви запального процесу — припухлість, гіперемію, гіпертермію в ділянці уражених суглобів виявлено лише в 9,7% хворих на ЦД1 та в 8,7% осіб із ЦД2. Отже, можна зробити висновок, що для більшості хворих на ЦД обох типів із ДО класичні ознаки запалення не характерні.

У переважній більшості хворих виявлені симетричні зміни в суглобах, що свідчить про системність процесів розвитку ДО, яка пов'язана саме з метаболічними порушеннями, характерними для такого захворювання, як ЦД [56-58].

Анамнестичні дані свідчать, що в 67,0% хворих на ЦД1 та в 64,7% осіб із ЦД2 ураження розпочалося з болю та запальних змін у дрібних суглобах кистей, зокрема з дистальних міжфалангових суглобів. Початок артриту з ураження великих суглобів зареєстровано в 32,9% хворих на ЦД1 та в 35,2% осіб із ЦД2.

Проведення ROC аналізу дозволило визначити, що в групі пацієнтів із ЦД1 ймовірність розвитку ДО підвищується у віці хворого старше 35 років, при рівні HbA1c у сироватці крові більше ніж 8,0%, ІМТ вище 25,0 кг/м² та тривалості ЦД понад 28 років. Хоча значущими є всі класифікаційні критерії, для цієї групи пацієнтів найінформативнішими критеріями є вік пацієнтів та значення HbA1c зі значеннями AUC 0,645 ($p < 0,001$), а найменш інформативним є тривалість ЦД зі значенням AUC 0,585 ($p < 0,05$). Оптимальним інтервалом для рівня показника HbA1c визначено від 5,7 до 8,0%, для ІМТ від 18,6 до 24,9 кг/м², для тривалості ЦД від 1 до 28 років.

При наявності ЦД2 ймовірність розвитку ДО підвищується у віці пацієнта 61 рік і старше, рівні HbA1c більше ніж 8,2%, ІМТ 27,9 і вище та тривалості ЦД понад 14 років. Найінформативнішими критеріями для пацієнтів із ЦД2 є вік зі значенням AUC 0,626 ($p < 0,001$) та ІМТ зі значенням AUC 0,625 ($p < 0,01$). Найменш інформативним, як і в групі пацієнтів із ЦД1 є фактор «тривалість ЦД» зі значенням AUC 0,581 ($p < 0,05$). Оптимальним інтервалом для рівня показника HbA1c визначено від 6,2 до 8,2%, для ІМТ від 23,5 до 27,9 кг/м², для тривалості ЦД від 1 до 14 років.

Встановлено, що характерною особливістю для хворих на ЦД обох типів є локалізація

Прикладні дослідження

патологічного процесу саме у верхніх кінцівках. У хворих на ЦД1 дана особливість описана ще досить давно, діабетична хайропатія — специфічне ускладнення ЦД1, а от для хворих на ЦД вважалося, що в патологічний процес, в основному, залучені великі опорні суглоби. І тільки дослідження останніх років також довели, що ураження саме суглобів верхніх кінцівок є також патогномонічним і для хворих на ЦД2. Адже саме біохімічні особливості, характерні для інсулінорезистентності, ожиріння, неспецифічного низькоградієнтного запалення на тлі активації прозапальних цитокінів та металопротеаз, призводять до розвитку так званого «метаболічного фенотипу остеоартриту», характерного для ЦД2 з ураженням переважно суглобів верхніх кінцівок. На другому місці у хворих на ЦД2 за локалізацією ураження суглобів-мішеней є колінні суглоби. І тут відіграє роль, на нашу думку, механічний вплив на основні ваго-навантажувальні суглоби, який посилюється при підвищеній масі тіла та ожирінні. Механорецептори, які у великій кількості присутні в хрящі, активуються, викликаючи синтез прозапальних цитокінів, що провокують синтез активних речовин, призводять до порушення ремоделювання хряща з переважанням катаболічних процесів та розвитком остеоартриту [59-61].

Розвиток ДО в пацієнтів при обох типах ЦД розвивається на тлі тривалого перебігу, незадовільної компенсації ЦД та підвищеної маси тіла. І саме підвищений рівень HbA1c вище 8% є небезпечним, за нашими даними, для розвитку ДО. Це збігається з іншими дослідженнями стосовно значного підвищення рівня ускладнень ЦД, саме у хворих із декомпенсованим ЦД, коли HbA1c перевищує 8% [52, 54, 55]. Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що модифікованими чинниками розвитку ДО є рівень HbA1c та ІМТ.

Відомо, що при ЦД зустрічаються специфічні ревматичні синдроми, такі як діабетична артропатія кисті, нейроостеоартропатія, діабетична аміотрофія, які не отримали детальної ревматологічної оцінки. Актуальною залишається проблема асоціації поширених ревматичних захворювань, таких як РА, остеоартроз і остеопороз із ЦД. Водночас вивчення даних взаємообтяжуючих асоційованих патологічних станів необхідне для розробки схем раціональної терапії

хворих, які страждають від поєднаної патології. Встановлено вірогідне підвищення показників, які характеризують ревматичні захворювання, а саме ревматоїдного фактора і С-реактивного білка, глобулінів у хворих на ЦД1 та ЦД2 з ураженнями суглобів. Встановлені вірогідно вищі значення показників ревматоїдного фактора і С-реактивного білка саме в групі пацієнтів із ЦД2, а також вплив фактора «тип ЦД» на загальну дисперсію цих показників. На більш виражені порушення обміну речовин у пацієнтів із ЦД2 та артропатіями вказує вдвічі вищий ізольований вплив фактора «артропатія» і прямий зв'язок градацій показника «сечова кислота» зі стадіями артропатії. Спираючись на отримані дані, можна рекомендувати як найбільш чутливі діагностичні критерії у хворих із ДО використовувати показники ревматоїдного фактора, С-реактивного білка та сечової кислоти в крові [62].

Висновки

Таким чином, ожиріння у хворих на ЦД2 має свої особливості, а саме встановлено переважання абдомінального типу розподілу ЖТ із підвищенням рівня лептину та зниженням вітаміну D₃ на тлі підвищених показників інсулінорезистентності незалежно від ступеня ожиріння. Зниження рівня лептину зі збільшенням тривалості ЦД може пояснюватись поступовим виснаженням механізмів секреції цього адипокіну, бути одним із факторів порушення харчової поведінки та бути, таким чином, одним із факторів декомпенсації ЦД у пацієнтів із надлишковою масою тіла. Для пацієнтів із ЦД2 на тлі ожиріння встановлено зниження рівня PYY та значне зниження GLP-1, що може бути прогностично негативним чинником порушення харчової поведінки та збільшення маси тіла.

Результати дослідження мікробіоти кишківника показали, що в пацієнтів з ожирінням відмічалася менша різноманітність мікробіоти та зниження співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes порівняно з контрольною групою осіб із нормальною масою тіла. Через порушення різноманіття та співвідношення кишкових мікробів стратегія, за допомогою якої вони викликають ожиріння, потребує подальших досліджень.

Встановлено наявність високої розповсюженості ДО з доміантною локалізацією у верхніх кінцівках. Виділено та обґрунтовано чинники ризику розвитку ДО: вік пацієнта, рівень НbA1c, ІМТ та тривалість основного захворювання. Модифікаторами розвитку артропатії для хворих на ЦД обох типів є рівень НbA1c та ІМТ, отже заходи профілактики ДО повинні базуватися на підтримці оптимально-го для компенсації ЦД рівня НbA1c та ІМТ.

Встановлено, що наявність ускладнень у гострому періоді COVID-19 у хворих на ЦД2 переважно спостерігається в пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням, підвищенням рівня НbA1c та наявністю супутньої патології. При цьому надмірна вага та ожиріння в пацієнтів підвищує шанси як на розвиток супутньої патології, так і на розвиток ускладнень у стаціонарі. Наявність ЦД2 можна вважати фактором ризику виникнення постковідного синдрому. Отже — підвищення маси тіла у хворих на ЦД — є важливим обтяжувальним фактором перебігу основного захворювання та його ускладнень та потребує особливого підходу в комплексному лікуванні таких пацієнтів.

Список використаної літератури

- Alharbi TA, Ryan J, Freak-Poli R, Gasevic D, Scali J, Ritchie K, et al. The association of weight loss, weight status, and abdominal obesity with all-cause mortality in older adults. *Gerontology*. 2022;68(12):1366-74. doi: 10.1159/000522040.
- Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2016 Oct;70(10):1024-31. doi: 10.1136/jech-2015-206948.
- Liu L, Simon B, Shi J, Mallhi AK, Eisen HJ. Impact of diabetes mellitus on risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: evidence on health outcomes and antidiabetic treatment in United States adults. *World J Diabetes*. 2016 Oct 15;7(18):449-61. doi: 10.4239/wjd.v7.i18.449.
- Орленко ВЛ, Іваськіва КЮ, Добровинська ОВ, Гончар ІВ. Дослідження особливостей функціонального стану ендотелію, структурного ураження магістральних артерій голови, стану вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу з надлишковою масою тіла. *Проблеми ендокринної патології*. 2020;(1):41-48 (Orlenko VL, Ivaskiva KYu, Dobrovynska OV, Gonchar IV. Investigation of the functional state of endothelia, structural damage of main brachiocephalic arteries, carbohydrate and lipid exchange in overweight patients with diabetes mellitus 2 type. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020;(1):41-48. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2020.1.06.
- Kim SH, Chung JH, Song SW, Jung WS, Lee YA, Kim HN. Relationship between deep subcutaneous abdominal adipose tissue and metabolic syndrome: a case control study. *Diabetol Metab Syndr*. 2016 Feb 12;8:10. doi: 10.1186/s13098-016-0127-7.
- World Health Organization. Obesity and Overweight. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Accessed 7th November 2020].
- Hall KD, Sacks G, Chandramohan D, Chow CC, Wang YC, Gortmaker SL, Swinburn BA. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):826-37. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60812-X.
- American Diabetes Association. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S34-S39. doi: 10.2337/dc21-S003.
- Bays HE, McCarthy W, Burrigge K, Tondt J, Karjoo S, Christensen S, et al. Obesity Algorithm 2021. Available from: <https://obesitymedicine.org/wp-content/uploads/2021/01/2021-Obesity-Algorithm.pdf> [Accessed 7th August 2021].
- Bray MS, Loos RJ, McCaffery JM, Ling C, Franks PW, Weinstock GM, et al. NIH working group report—using genomic information to guide weight management: From universal to precision treatment. *Obesity (Silver Spring)*. 2016 Jan;24(1):14-22. doi: 10.1002/oby.21381.
- Elks CE, den Hoed M, Zhao JH, Sharp SJ, Wareham NJ, Loos RJ, et al. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012 Feb 28;3:29. doi: 10.3389/fendo.2012.00029.
- Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index and new insights for obesity biology. *Nature*. 2015 Feb 12;518(7538):197-206. doi: 10.1038/nature14177.
- van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell*. 2015 Mar 26;161(1):119-32. doi: 10.1016/j.cell.2015.03.008.
- Boulenouar S, Michelet X, Duquette D, Alvarez D, Hogan AE, Dold C, et al. Adipose type one innate lymphoid cells regulate macrophage homeostasis through targeted cytotoxicity. *Immunity*. 2017 Feb 21;46(2):273-86. doi: 10.1016/j.immuni.2017.01.008.
- Zak KP, Popova VV, Orlenko VL, Furmanova OV, Tronko ND. Cytokines in the blood of patients with type 2 diabetes mellitus depending on the level of overweight/obesity (literature review and own data). *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2021;17(7):113-30. Russian. doi: 10.22141/2224-0721.17.7.2021.244969.
- Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest*. 2011 Jun;121(6):2094-101. doi: 10.1172/JCI45887.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003 Dec;112(12):1785-8. doi: 10.1172/JCI20514.
- Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007 Jan;117(1):175-84. doi: 10.1172/JCI29881.
- Gealekman O, Guseva N, Hartigan C, Apotheker S, Gorgoglione M, Gurav K, et al. Depot-specific differences and insufficient subcutaneous adipose tissue angiogenesis in human obesity. *Circulation*. 2011 Jan 18;123(2):186-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970145.
- Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev*. 2013 Jan;93(1):1-21. doi: 10.1152/physrev.00017.2012.
- Fiory F, Mirra P, Nigro C, Pignalosa FC, Zatterale F, Ulianich L, et al. Role of the HIF-1 α /Nur77 axis in the regulation of the tyrosine hydroxylase expression by insulin in PC12 cells. *J Cell Physiol*. 2019 Jul;234(7):11861-70. doi: 10.1002/jcp.27898.
- Fryk E, Olausson J, Mossberg K, Strindberg L, Schmelz M, Brogren H, et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance in the obese may develop as part of a homeostatic response to elevated free fatty acids: A mechanistic case-control and a population-based cohort study. *EBioMedicine*. 2021 Mar;65:103264. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103264.
- Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Jun;15(6):367-78. doi: 10.1038/nrn3745.
- Fenselau H, Campbell JN, Verstegen AM, Madara JC, Xu J, Shah BP, et al. A rapidly acting glutamatergic ARC→PVH satiety circuit postsynaptically regulated by α -MSH. *Nat Neurosci*. 2017 Jan;20(1):42-51. doi: 10.1038/nn.4442.
- Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, et al. Obesity pathogenesis: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2017 Aug 1;38(4):267-96. doi: 10.1210/er.2017-00111.
- Farooqi IS. Monogenic human obesity syndromes. *Prog Brain Res*. 2006;153:119-25. doi: 10.1016/S0079-6123(06)53006-7.

Прикладні дослідження

27. Myers MG Jr. Leptin keeps working, even in obesity. *Cell Metab.* 2015 Jun 2;21(6):791-2. doi: 10.1016/j.cmet.2015.05.017.
28. Bennour I, Haroun N, Sicard F, Mounien L, Landrier JF. Vitamin D and obesity/adiposity – a brief overview of recent studies. *Nutrients.* 2022 May 13;14(10):2049. doi: 10.3390/nu14102049.
29. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Jul;20(7):1444-8. doi: 10.1038/oby.2011.404.
30. Sergeev IN. Vitamin D-Cellular Ca²⁺ link to obesity and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016 Nov;164:326-30. doi: 10.1016/j.jsmb.2015.11.008.
31. Wen J, Hong Q, Wang X, Zhu L, Wu T, Xu P, et al. The effect of maternal vitamin D deficiency during pregnancy on body fat and adipogenesis in rat offspring. *Sci Rep.* 2018 Jan 10;8(1):365. doi: 10.1038/s41598-017-18770-4.
32. Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Leis R, Aguilera CM. Genetic factors and molecular mechanisms of vitamin D and obesity relationship. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(2):89-99. doi: 10.1159/000490669.
33. Sergeev IN, Song Q. High vitamin D and calcium intakes reduce diet-induced obesity in mice by increasing adipose tissue apoptosis. *Mol Nutr Food Res.* 2014 Jun;58(6):1342-8. doi: 10.1002/mnfr.201300503.
34. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb;20 Suppl 1:5-21. doi: 10.1111/dom.13129.
35. Lafferty RA, O'Harte FPM, Irwin N, Gault VA, Flatt PR. Proglucagon-derived peptides as therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 May 18;12:689678. doi: 10.3389/fendo.2021.689678.
36. Jiménez-Martí E, Hurtado-Genovés G, Aguilar-Ballester M, Martínez-Hervás S, González-Navarro H. Novel therapies for cardiometabolic disease: recent findings in studies with hormone peptide-derived G protein coupled receptor agonists. *Nutrients.* 2022 Sep 13;14(18):3775. doi: 10.3390/nu14183775.
37. Drozdovska S, Andrieieva O, Orlenko V, Andrieiev I, Pastukhova V, Mazur I, et al. Personalized strategy of obesity prevention and management based on the analysis of pathogenetic, genetic, and microbiotic factors. In: Heshmati HM, editor. *Weight Management – Challenges and Opportunities.* IntechOpen; 2022. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.105094> [Accessed 21st December 2021].
38. Guida C, Stephen SD, Watson M, Dempster N, Larraufie P, Marjot T, et al. PYY plays a key role in the resolution of diabetes following bariatric surgery in humans. *EBioMedicine.* 2019 Feb;40:67-76. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.12.040.
39. Leitch VD, Brassill MJ, Rahman S, Butterfield NC, Ma P, Logan JG, et al. PYY is a negative regulator of bone mass and strength. *Bone.* 2019 Oct;127:427-35. doi: 10.1016/j.bone.2019.07.011.
40. Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. A review on gut microbiota: a central factor in the pathophysiology of obesity. *Lipids Health Dis.* 2021 Jul 7;20(1):65. doi: 10.1186/s12944-021-01491-z.
41. Olofsson LE, Bäckhed F. The metabolic role and therapeutic potential of the microbiome. *Endocr Rev.* 2022 Sep 26;43(5):907-26. doi: 10.1210/endrev/bnac004.
42. Hills RD Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut microbiome: profound implications for diet and disease. *Nutrients.* 2019 Jul 16;11(7):1613. doi: 10.3390/nu11071613.
43. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020 Jul;28(7):1195-9. doi: 10.1002/oby.22831.
44. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev.* 2021 Feb;37(2):e3377. doi: 10.1002/dmrr.3377.
45. Khalangot M, Sheichenko N, Gurianov V, Vlasenko V, Kurinna Y, Samson O, et al. Relationship between hyperglycemia, waist circumference, and the course of COVID-19: Mortality risk assessment. *Exp Biol Med (Maywood).* 2022 Feb;247(3):200-6. doi: 10.1177/15353702211054452.
46. Tsybaliuk V, Tronko M, Antypkin Y, Kushnirenko S, Popova V. Diabetes mellitus in combination with COVID-19: modern views on therapy. *Reproductive Endocrinology.* 2021 Mar;57:8-20. doi: 10.18370/2309-4117.2021.57.8-20.
47. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020 May 22;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
48. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):395-403. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018.
49. Тронько МД, Орленко ВЛ, Курінна ЮВ, Іваськіва КЮ. Клінічні прояви синдрому пост-COVID-19. *Ендокринологія.* 2021;26(3):248-62 (Tronko MD, Orlenko VL, Kurinna YuV, Ivaskiva KYu. Clinical manifestation of post-COVID-19 syndrome. *Endokrynologia.* 2021;26(3):248-62. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.248.
50. Dong Q, Liu H, Yang D, Zhang Y. Diabetes mellitus and arthritis: is it a risk factor or comorbidity?: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 May;96(18):e6627. doi: 10.1097/MD.00000000000006627.
51. Rehling T, Björkman AD, Andersen MB, Ekholm O, Molsted S. Diabetes is associated with musculoskeletal pain, osteoarthritis, osteoporosis, and rheumatoid arthritis. *J Diabetes Res.* 2019 Dec 6;2019:6324348. doi: 10.1155/2019/6324348.
52. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open.* 2015 Jun 2;1(1):e000077. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000077.
53. Shirinsky IV, Kalinovskaya NYu, Shirinsky VS. Clinical and immunological characteristics of diabetes-associated osteoarthritis. *Meditsinskaya Immunologiya.* 2015;17(1):87-92. Russian.
54. Орленко ВЛ, Тронько МД. Клінічні та біохімічні маркери ураження суглобів у хворих на цукровий діабет. *Запорізький медичний журнал.* 2020;22(3):309-14 (Orlenko VL, Tronko MD. Clinical and biochemical markers of joint damage in patients with diabetes mellitus. *Zaporozhye Medical Journal.* 2020;22(3):309-14. Ukrainian). doi: 10.14739/2310-1210.2020.3.204896.
55. Орленко ВЛ, Іваськіва КЮ, Добровинська ОВ. Маркери обміну сполучної тканини у хворих з діабетичними артропатіями. *World Science.* 2020; 2(6):45-54 (Orlenko VL, Ivaskiva KYu, Dobrovynska OV. Markers of connective tissue metabolism in patient with diabetic arthropathy. *World Science.* 2020;2(6):45-54. Ukrainian). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30062020/7112.
56. Orlenko VL, Tronko MD, Bolgarskaya SV, Yelizarova OT. Hormonal and metabolic aspects of diabetes-associated osteoarthritis. *Georgian Medical News.* 2020;4:98-105. Russian.
57. Орленко ВЛ, Тронько МД, Єлизарова ОТ. Клінічні особливості й фактори ризику діабет-асоційованих остеоартритів. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2020;16(2):130-7 (Orlenko VL, Tronko MD, Yelizarova OT. Clinical features and risk factors of diabetes-associated osteoarthritis. *Mіznarodnij endokrinologіchnij žurnal.* 2020;16(2):130-7. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201298.
58. Орленко ВЛ. Гормональні характеристики діабет-асоційованих остеоартритів. *Вісник проблем біології і медицини.* 2020;2(156):138-43 (Orlenko VL. Hormonal characteristics of diabetes-associated osteoarthritis. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine.* 2020;2(156):138-43. Ukrainian). doi: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-138-143.
59. Орленко ВЛ. Цитокинові ланки імунорегуляції діабет-асоційованих остеоартритів. *Клінічна та профілактична медицина.* 2020;2(12):126-34 (Orlenko VL. Cytokine units of immunoregulation of diabetic-associated osteoarthritis. *Clinical and Preventive Medicine.* 2020;2(12):126-34. Ukrainian). doi: 10.31612/2616-4868.2(12).2020.09.
60. Орленко ВЛ, Іваськіва КЮ. Остеопротегерин як можливий маркер діабет-асоційованого остеоартрити. *ScienceRice: Medical Science.* 2020;3:25-32 (Orlenko VL, Ivaskiva KYu. Osteoprotgerin as a possible marker of diabetes-associated osteoarthritis. *ScienceRise: Medical Science.* 2020;3:25-32. Ukrainian). doi: 10.15587/2519-4798.2020.203735.

61. Orlenko V, Ivaskiva K, Zubkova G. Radionuclide diagnostics of joint injury in patients with diabetes. *ScienceRise: Medical Science*. 2020;4:34-40. doi: 10.15587/2519-4798.2020.208920.
62. Орленко ВЛ, Тронько КМ, Слізарова ОТ. Деякі ревматологічні показники у хворих із діабет-асоційованими остеоартритами. *Ендокринологія*. 2020;25(1):42-8 (Orlenko VL, Tronko KM, Yelizarova OT. Some rheumatological indicators in patients with diabetes associated osteoarthritis. *Endokrynologia*. 2020;25(1):42-8. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-1.42.

Список скорочень

- ДО** — діабетасоційовані остеоартрити
ЖТ — жирова тканина
ІМТ — індекс маси тіла
ОА — остеоартрит
ЦД — цукровий діабет
ЦД1 — цукровий діабет 1-го типу
ЦД2 — цукровий діабет 2-го типу
АСЕ2 — ангіотензинперетворюючий фермент 2
COVID-19 — коронавірусна інфекція
GLP-1 — глюкагоноподібний пептид-1
НbA1c — глікований гемоглобін
PYY — пептид тирозин-тирозин
RBP-4 — ретинолзв'язувальний білок-4

Improved methods for treatment of patients with obesity based on the study of some pathogenetic factors of this disease

V.L. Orlenko, K.Yu. Ivaskiva, O.V. Dobrovynska, K.M. Tronko, S.V. Bolgarska, H.O. Prohorova

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine»

Abstract. The article summarizes and analyzes the material devoted to the study of pathogenetic links in the development of obesity to improve the methods of early prevention and treatment. **The purpose** of the work: to optimize the identification of risk factors for the development of obesity in patients to prevent its progression and develop the methods of prevention and treatment. **Subject:** obesity, type 2 diabetes (T2D), insulin resistance, diabetic retinopathy, leptin levels, retinol binding protein-4 (RBP-4), glucagon-like peptide (GLP-1), peptide tyrosine-tyrosine (PYY), degree of 25-OH-D deficiency. **Material and methods:** biochemical, immunoenzymatic, instrumental, statistical. **The results.** The levels and relationships of incretins, namely GLP-1, leptin and RBP-4 adipokines, neurotransmitters (PYY) in overweight patients against the background of carbohydrate metabolism disorders were studied. For T2D patients with increased body weight and obesity, the predominance of the abdominal type of adipose tissue distribution has been established. It has been proven that this category of patients is characterized by an increase in leptin levels and a decrease in 25-OH-D levels against the background of increased insulin resistance, regardless of the obesity degree. It has been proven that the level of leptin and 25-OH-D in the blood serum depends on the compensation of the underlying disease; these figures are likely to decrease in

patients with decompensated diabetes mellitus — with an HbA1c level > 8.5%. A decrease in PYY and GLP-1 levels was established for patients with T2D on the background of obesity, which can be a prognostic negative factor for eating disorders and weight gain. A relationship between 25-OH-D and PYY indicators was established ($r=0.67$; $p<0.001$). In the study of the intestinal microbiota, it was shown that patients with obesity had a lower microbiota diversity, a decrease in the Firmicutes/Bacteroidetes ratio, and an increase in anaerobic flora. Therefore, changes in the microbiota can be an important factor in the development and progression of obesity. A high prevalence of diabetes-associated osteoarthritis with dominant localization in the upper limbs was established: in 74.5% of patients with type 1 diabetes — mainly in the form of oligoarthritis, in 78.2% of patients with type 2 diabetes (T2D) — in the form of polyarthritis. The risk factors for the development of diabetes-associated osteoarthritis were identified and substantiated: patient age, HbA1c level, body mass index, and duration of the underlying disease. **Conclusions.** Thus, the predominance of the abdominal type of adipose tissue distribution with an increase in the level of leptin and a decrease in 25-OH-D against the background of increased indicators of insulin resistance, regardless of the obesity degree, was established in patients with T2D. A decrease in PYY and a significant decrease in GLP-1 levels may be negative predictors of eating disorders and weight gain. The presence of a high prevalence of diabetes-associated osteoarthritis in patients with diabetes mellitus has been established. Modifying factors in the development of arthropathy for patients with both types of diabetes mellitus are the levels of HbA1c and body mass index, therefore, measures to prevent diabetes-associated osteoarthritis should be based on maintaining optimal levels of these indicators to compensate for diabetes mellitus. It has been shown that metabolic disorders are a significant factor that negatively affecting the course of the COVID-19 infection and its possible complications. The consequences are especially dangerous for people with newly diagnosed and untreated diabetes, overweight and obesity. It has been established that T2D can be considered a risk factor for post-Covid syndrome in patients who have recovered from COVID-19. Therefore, weight gain in patients with diabetes mellitus is an important aggravating factor in the course of the underlying disease and its complications and requires a special approach in the complex treatment of such patients.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus.

Для цитування: Орленко ВЛ, Іваськіва КЮ, Добровинська ОВ, Тронько КМ, Болгарська СВ, Прохорова ГО. Удосконалені методи лікування хворих на ожиріння на основі вивчення деяких патогенетичних чинників цього захворювання. *Ендокринологія*. 2023;28(2):136-150. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.136.

Адреса для листування: Орленко Валерія Леонідівна, orleva@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Орленко Валерія Леонідівна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувач науково-консультативного

Прикладні дослідження

відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією, ORCID: 0000-0002-8400-576X; Іваськіва Катерина Юрївна, канд. мед. наук, старший науковий співробітник науково-консультативного відділу амбулаторно-поліклінічної допомоги хворим з ендокринною патологією, ORCID: 0000-0003-1680-4663; Добровинська Олена Вячеславівна, канд. мед. наук, науковий співробітник науково-консультативного відділу амбулаторно-поліклінічної допомоги хворим з ендокринною патологією, ORCID: 0000-0001-7689-9946; Тронько Катерина Миколаївна, канд. мед. наук, старший науковий співробітник науково-консультативного відділу амбулаторно-поліклінічної допомоги хворим з ендокринною патологією, ORCID: 0000-0003-2704-281X; Болгарська Світлана Вікторівна, канд. мед. наук, старший науковий співробітник науково-консультативного відділу амбулаторно-поліклінічної допомоги хворим з ендокринною патологією, ORCID: 0000-0002-3089-4848; Прохорова Ганна Олександрівна, аспірант науково-консультативного відділу амбулаторно-поліклінічної допомоги хворим з ендокринною патологією, ORCID: 0009-0009-8623-1814.

Особистий внесок: Оrlenko В.Л. — концепція та дизайн дослідження, аналіз результатів, підготовка та написання статті; Іваськіва К.Ю. — написання, редагування статті; Добровинська О.В. — проведення досліджень, аналіз результатів досліджень та даних літератури, написання фрагмента статті; Тронько К.М. — збір даних літератури, аналіз та обробка матеріалу, інтерпретація даних; Болгарська С.В. — проведення досліджень, аналіз результатів досліджень та даних літератури, написання фрагмента статті; Прохорова Г.О. — проведення досліджень, аналіз результатів.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Удосконалити методи лікування хворих на ожиріння на основі вивчення деяких патогенетичних чинників цього захворювання» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100644).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 17.03.2023 р.; перероблена 24.04.2023 р.; прийнята до друку 14.06.2023 р.; надрукована 30.06.2023 р.

For citation: Orlenko VL, Ivaskiva KYu, Dobrovynska OV, Tronko KM, Bolgarska SV, Prohorova GO. Improved methods for treatment of patients with obesity based on the study of some pathogenetic

factors of this disease. Endokrynologia. 2023;28(2):136-150. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.136.

Correspondence address: Orlenko Valeriia Leonidivna, orleva@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Orlenko Valeriia Leonidivna, Dr. Sci. (Medicine), Head of Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, ORCID: 0000-0002-8400-576X; Ivaskiva Kateryna Yuriivna, Cand. Sci (Medicine), Senior Researcher of the Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, ORCID: 0000-0003-1680-4663; Dobrovynska Olena Vyacheslavivna, Cand. Sci (Medicine), Researcher of the Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, ORCID: 0000-0001-7689-9946; Tronko Kateryna Mykolaivna, Cand. Sci (Medicine), Senior Researcher of the Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, ORCID: 0000-0003-2704-281X; Bolgarska Svitlana Viktorivna, Cand. Sci (Medicine), Senior Researcher of the Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, ORCID: 0000-0002-3089-4848; Prohorova Ganna Olexandrivna, PhD student of the Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, ORCID: 0009-0009-8623-1814.

Personal contribution: Orlenko V.L. — research concept and design, analysis of results, preparation and writing of the article, Ivaskiva K.Yu. — writing, editing an article; Dobrovynska O.V. — conducting research, analyzing research results and literature data, writing a fragment of an article; Tronko K.M. — collection of literature data, analysis, processing and interpretation of results; Bolgarska S.V. — conducting research, analyzing research results and literature data, writing a fragment of an article; Prohorova G.O. — conducting research, analysis of results.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «To improve the methods of treatment of obese patients based on the study of some pathogenetic factors of this disease» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0120U100644).

Declaration of ethics: the authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received March 17, 2023; revised April 24, 2023; accepted June 14, 2023; published June 30, 2023.