

**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ**

**Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису**

СЕКРЕТ ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА

УДК-577.124+611.1:616-056.52-07-084

ДИСЕРТАЦІЯ

**СТАН ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ
СИСТЕМИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФЕНОТИПУ ОЖИРІННЯ:
ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА**

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії з галузі «Охорона здоров'я»

**Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело**

_____ Т. В. Секрет

**Науковий керівник: Власенко Марина Володимирівна, доктор медичних наук,
професор**

Вінниця – 2025

АНОТАЦІЯ

Секрет Т. В. Стан вуглеводного обміну та серцево-судинної системи в залежності від фенотипу ожиріння: діагностика, профілактика – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, 2025.

У сучасних наукових дослідженнях активно розглядаються нові патогенетичні й клінічні аспекти метаболічного синдрому (МС), а також розширюється перелік його етіологічних чинників. Це підкреслює необхідність розробки інноваційних методів профілактики й лікування цієї патології. За різними джерелами, поширеність МС варіюється залежно від статі, віку, етнічного походження та застосовуваних діагностичних критеріїв, але найчастіше синдром зустрічається в економічно розвинених країнах. МС і ожиріння можуть мати різні фенотипи, що, як правило, формуються під впливом нездорового способу життя – малорухливості, неправильного харчування, постійного стресу тощо [1].

У 2009 році авторитетні міжнародні організації – Міжнародна асоціація з вивчення ожиріння, Міжнародна діабетична федерація та Національний інститут серця, легень і крові США – запропонували уніфікований підхід до діагностики МС. Він базується на виявленні трьох із п'яти ознак: абдомінальне ожиріння (вимірюване окружністю талії), підвищені тригліцериди, знижений рівень холестерину ЛПВЩ, артеріальна гіпертензія та гіперглікемія натще, включаючи пацієнтів, які вже проходять лікування [2, 3]. При цьому ключовим діагностичним параметром ожиріння визначено окружність талії, а не індекс маси тіла.

Клінічні спостереження вказують, що саме вісцеральне ожиріння – надлишок жирової тканини в черевній порожнині – є найважливішим прогностичним фактором розвитку МС, діабету 2 типу, серцево-судинних хвороб і навіть смертності. Такий надлишок може виникати як у людей з

ожирінням, так і в худих людей — внаслідок гормональних дисбалансів, що стосуються рівнів статевих гормонів або співвідношення стресових і антистресових, анаболічних і катаболічних гормонів [4, 5].

У зв'язку з цим активно впроваджуються нові інструменти індивідуальної оцінки ризиків, які враховують антропометричні, функціональні, метаболічні показники, наявність супутніх захворювань і навіть психоемоційний стан. Доведено, що відсоток вісцерального жиру корелює з інсулінорезистентністю, кардіометаболічним ризиком і наявністю діабету 2 типу, що робить цей показник важливим маркером метаболічних порушень [9, 11, 12].

На основі досліджень різних груп пацієнтів, включаючи осіб із ЦД 2 типу, висунуто гіпотезу про те, що вісцеральний жир може розглядатися як маркер дисфункції жирової тканини й індикатор кардіометаболічного ризику [3]. Останні наукові дані свідчать, що ретельне метаболічне фенотипування осіб із ожирінням дозволяє краще зрозуміти патофізіологію обмінних порушень і визначити людей із підвищеним ризиком для цілеспрямованої профілактики та лікування [13, 14].

Хоча загальне ожиріння є визнаним фактором ризику, клінічна практика продемонструвала існування різних фенотипів ожиріння з різним ступенем метаболічних порушень та співвідношенням підшкірного і вісцерального жиру. Сьогодні застосовується патофізіологічна класифікація ожиріння, що поєднує біохімічні (інсулінова чутливість, дані обміну вуглеводів і ліпідів) та клінічні (артеріальний тиск, співвідношення підшкірного і вісцерального жиру) параметри. Виділяють чотири основні фенотипи: метаболічно здорові та нездорові особи з нормальною вагою, а також ті ж групи серед людей з ожирінням [15].

Нові дослідження доводять, що ризик розвитку діабету та серцево-судинних ускладнень існує не лише у осіб із яскравими метаболічними проявами, а й у зовні здорових людей. Це розширює коло потенційних груп ризику й відкриває нові можливості для ранньої профілактики метаболічних захворювань.

У відповідності з метою та задачами дисертації на етапі формування вибірки пацієнтів було обстежено загалом 1041 особу з факторами ризику до цукрового діабету: 573 жінки (55%), 468 чоловіків (44,9%).

Середній вік обстеженої групи – жінки $35,6 \pm 10,8$ р., чоловіки - $49,6 \pm 12,3$ р. Статистично достовірної різниці за віком між чоловіками та жінками не було встановлено ($p \geq 0,05$). За результатами опрацьованих даних самостійно розробленої карти пацієнта, яка включала антропометричні показники (зріст, вага, ІМТ, ОТ), дані об'єктивного дослідження (АТ, пульс), рандомний рівень глюкози натще, анамнестичні дані: обтяжений спадковий анамнез з приводу ЦД, перенесені ІМ, ГПМК, наявність шкідливих звичок та раціональність режиму праці та відпочинку до дослідження було включено 88 осіб (чоловіків – 25 осіб, жінок – 63 особи). Середній вік обстеженої групи жінки $55,8 \pm 11,4$ р., чоловіки - $50,6 \pm 12,3$ р., статистично достовірної різниці за віком між чоловіками та жінками не було встановлено, тому використовували середній показник віку. Середній вік обстеженої групи становив $53,22 \pm 11,85$ років. Усі пацієнти включені до клінічної групи мали надмірний об'єм талії, що вказувало на наявність вісцерального ожиріння у даної кагорти обстежених. При клінічному дообстеженні на базі Вінницького обласного клінічного високоспеціалізованого ендокринологічного центру залежно від антропометричних та метаболічних показників усі пацієнти були розподілені на 4 групи згідно фенотипування ожиріння: група фенотипу I (ФІ) – метаболічно здорове ожиріння при нормальній вазі, фенотипу II (ФІІ) – метаболічно нездорове ожиріння при нормальній вазі, фенотипу III (ФІІІ) – метаболічно здорове ожиріння і фенотипу IV (ФІV) – метаболічно нездорове ожиріння. Пацієнти групи ФІ мали ІМТ до 30 кг/м^2 та відсутні зміни вуглеводного обміну та ліпідного обміну. В осіб групи ФІІ при ІМТ до 30 кг/м^2 відмічалися початкові зміни вуглеводного та ліпідного обмінів. У пацієнтів групи ФІІІ навіть при наявному ожирінні (ІМТ $>30 \text{ кг/м}^2$) не було метаболічних порушень, тоді як усі обстежені в групі ФІV мали ожиріння і порушення обмінних процесів. Група ФІ включала 23 пацієнти (5 чоловіків, 18 жінок, середній вік обстежених –

30,78±10,19 р.); група ФІІ включала 21 пацієнт (6 чоловіків, 15 жінок, середній вік – 35,19±15,74 р.); група Ф ІІІ 22 пацієнти (8 чоловік і 14 жінок, віком 34,59±10,11 р.); група Ф ІV 22 пацієнти (6 чоловіків і 16 жінок, середній вік 37,42±11,77 р.). Статистично достовірної різниці за віком між чоловіками та жінками не було доведено ($p \geq 0,05$), тому використовували середній показник віку за статтю.

У відповідних підгрупах пацієнтів було досліджено антропометричні показники та склад тіла методом біоімпедансного аналізу. Крім того, оцінювалися характеристики вуглеводного обміну, ліпідного профілю крові, рівень сечової кислоти, а також концентрації адипоцитокінів (лептину та адипонектину) й прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-17).

Згідно з науковою гіпотезою, інсулінорезистентність виступає ключовою патофізіологічною ознакою ожиріння, діабету 2 типу та інших компонентів метаболічного синдрому. Це зумовлює інтерес до дослідження впливу рівня вісцерального жиру, об'єму талії (як основних антропометричних показників інсулінорезистентності) на метаболічні процеси у хворих з надлишковою масою тіла залежно від фенотипу ожиріння. За результатами антропометричних даних обстежені особи кожного фенотипу мали надмірну масу тіла, але не усі мали прояви порушень метаболізму.

У групи обстежених ФІ не було зафіксовано змін вуглеводного та ліпідного обмінів, тоді як у групі ФІІ відмічено метаболічні порушення, що можна пов'язати зі зростанням ОТ (як прояв інсулінорезистентності у чоловіків і жінок). У 16 пацієнтів (76%) цієї групи спостерігали підвищення артеріального тиску (САТ – 145,51±15,05 мм рт. ст, ДАТ – 85,07±8,42 мм рт. ст.). Ці показники були вірогідно вищими у порівнянні з групою ФІ ($p \leq 0,05$). У 10 пацієнтів (48%) було зафіксовано початкові зміни пуринового обміну, у 12 пацієнтів (57%) відмічалися підвищення АЛТ, АСТ, що можна пов'язати з розвитком метаболічно- асоційованої стеатотичної хвороби печінки.

У пацієнтів групи ФІІІ навіть при наявному ожирінні (ІМТ – 38,81±8,07 кг/м²) не було діагностовано порушень ліпідного, вуглеводного та пуринового

обмінів. У пацієнтів групи ФІV було підтверджено наявність метаболічно нездорового ожиріння. Показник ІМТ в обстежених цієї групи становив ($33,09 \pm 2,07$ кг/м²), що достовірно відрізнявся порівняно з пацієнтами групи ФІ, ФІІ, ФІІІ, ($p \leq 0,05$). У даній клінічній групі було підтверджено супутню гіпертонічну хворобу. В усіх пацієнтів ФІV було діагностовано метаболічно асоційовану жирову хворобу печінки, у 16 обстежених пацієнтів (60%) вперше виявлено гіперурикемію, у 6 пацієнтів (27%) мікроальбумінурію, що підтверджувалася рівнем альбумін-креатинінового коефіцієнту ($58,71 \pm 8,33$ нг/мл).

Було доведено, що ступінь вісцерального ожиріння є основним предиктором подальшого розвитку інсулінорезистентності, порушення вуглеводного і ліпідного обмінів, а також кардіометаболічних порушень, що характерно для груп ФІІ і ФІV.

У процесі дослідження пацієнтів з різними фенотипами ожиріння було проведено оцінку активності адипоцитів жирової тканини. Виявлено, що рівень лептину у всіх групах був вищим за нормальні значення. Його показники зростали у пацієнтів з ожирінням і надмірною масою тіла, незалежно від наявності метаболічних порушень, хоча достовірної різниці між цими групами виявлено не було. Зі збільшенням вісцерального ожиріння рівень адипонектину наближався до середнього референтного значення: у пацієнтів фенотипу І — $9,88 \pm 3,06$ мкг/мл, у фенотипу ІV — $8,47 \pm 3,76$ мкг/мл, причому статистично значущих відмінностей між фенотипами не спостерігалось ($p \leq 0,05$). Ці результати узгоджуються з науковими даними, що підтверджують: зі зростанням обсягу вісцеральної жирової тканини рівень лептину підвищується, тоді як адипонектин знижується до нижньої межі норми.

На основі результатів дослідження та літературних джерел висунуто припущення, що саме інсулінорезистентність може бути пусковим механізмом розвитку запалення при вісцеральному ожирінні. Вважається, що інтерлейкін-17 (ІЛ-17) виконує тригерну функцію, адже його рівень підвищений у всіх досліджуваних фенотипах. ІЛ-17 активує ядерний фактор некрозу пухлини, що

стимулює утворення запальних цитокінів — ІЛ-6 та ІЛ-8, посилюючи запальну реакцію.

Максимальну активність цих цитокінів зафіксовано у пацієнтів з вісцеральним ожирінням без супутніх метаболічних порушень (фенотип ІІІ):

ІЛ-6 – $3,28 \pm 1,52$ пг/мл, ІЛ-8 – $96,55 \pm 20,30$ пг/мл. Це свідчить про значне системне запалення, яке може спровокувати високий ризик розвитку метаболічних порушень у разі подальшого прогресування ожиріння. Дослідження рівня ендотеліальної NO-синтази як маркера ендотеліальної дисфункції дозволяє припустити, що під впливом ІЛ-17 відбувається її активація в умовах функціонального напруження. Це пояснює підвищені значення ендотеліальної NO-синтази у пацієнтів з фенотипами ІІІ та ІV. Однак у майбутньому можливе зниження її активності через виснаження компенсаторних можливостей, що може спричинити ремоделювання судинного ендотелію та прогресування атеросклерозу. Кореляційний аналіз продемонстрував зростання залежності між ІМТ і рівнем глікованого гемоглобіну в міру збільшення маси тіла: у фенотипі І – $r = 0,27$, у ІV – $r = 0,57$. При цьому зв'язку між ІМТ та показниками постпрандіальної глікемії не виявлено, що відповідає раніше опублікованим даним про незалежність постпрандіальної глікемії від ІМТ. Аналіз взаємозв'язку окружності талії (ОТ) з рівнем глікованого гемоглобіну показав, що сила кореляції зростає зі збільшенням вісцерального жиру: у ФІ $r = 0,30$; ФІІІ — $r = 0,56$; ФІV — $r = 0,42$.

Таким чином, збільшення ОТ асоціюється з підвищенням глікованого гемоглобіну незалежно від фенотипу. Водночас змін глікемії натще або після прийому їжі в залежності від ОТ не зафіксовано. Дослідження впливу відсотка вісцерального жиру на вуглеводний обмін підтвердило: чим більший вміст вісцерального жиру, тим сильніша кореляція з рівнем глікованого гемоглобіну — від середньої до високої. Отже, вісцеральне ожиріння є ключовим чинником, що визначає ризик інсулінорезистентності та кардіометаболічних розладів, особливо у пацієнтів фенотипів ІІІ та ІV. Підвищений рівень ІЛ-17 у крові свідчить про запуск запальної реакції, що спричиняє ендотеліальну дисфункцію

в усіх фенотипах ожиріння – це підтверджується значною силою кореляції. Також, згідно з точковим математичним моделюванням, рівень NO-синтази виступає провідним маркером ризику ендотеліальної дисфункції у ФІІ та ФІІІ. Загалом проведені дослідження та статистичні аналізи підтверджують високу діагностичну значущість оцінки антропометричних параметрів, вуглеводного та ліпідного обміну, а також маркерів серцево-судинних уражень. Це має ключове значення для раннього виявлення пацієнтів із ризиком розвитку цукрового діабету та початкових проявів кардіометаболічних захворювань.

Ключові слова: цукровий діабет, фенотип ожиріння, вісцеральний жир, метаболічний синдром, ліпідний спектр, серцево-судинні захворювання, глікований гемоглобін, прозапальні цитокіни, лептин, метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки, інсулінорезистентність, ендотелій, ендотеліальна дисфункція.

ABSTRACT

Sekret T. V. The state of carbohydrate metabolism and cardiovascular system depending on the phenotype of obesity: diagnosis, prevention – Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the Philosophy Doctor degree in speciality 222 “Medicine”. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2025.

Recent studies have identified many new pathogenetic and clinical facets of metabolic syndrome (MS) and expanded the range of its etiologic factors, which determines the feasibility of finding qualitatively new approaches to the prevention and treatment of this disease. According to various authors, the prevalence of MS depends on gender, age, ethnicity, and diagnostic criteria. However, its highest frequency is recorded in economically developed countries. MS and obesity manifest themselves in different phenotypes, which often occur under the influence of an

unhealthy lifestyle (lack of physical activity, unhealthy diet, stressful situations, etc.) [1].

The International Association for the Study of Obesity (2009), the International Diabetes Federation, and the National Heart, Lung, and Blood Institute of the United States issued a joint statement in 2009 that MS is diagnosed when three of the five risk factors are present Increased WC, increased triglyceride (TG) levels, decreased high-density lipoprotein cholesterol (HDL) levels, increased blood pressure, and increased fasting glucose levels (taking into account patients taking medications to correct these dysmetabolic conditions) [2, 3].

It is worth noting that for the purpose of diagnosing obesity, we took into account not BMI, but WC. Clinical observations indicate that abdominal obesity (excess visceral adipose tissue) is more associated with the prognosis of MS, type 2 diabetes mellitus (DM), cardiovascular disease, and mortality than excess subcutaneous fat. Excess body fat can develop both on the basis of a certain hormonal and metabolic profile associated with changes in sex steroid levels in the setting of general obesity and in thin people with an imbalance of stress/anti-stress and/or anabolic/catabolic hormones [4, 5].

In this regard, new methods and criteria for individual health risk assessment are being developed, which may take into account anthropometric, functional, metabolic parameters, severity of comorbidities, psychopathological manifestations, etc. Clinical studies have demonstrated that the percentage of WHR correlates well with the degree of insulin resistance, cardiometabolic risk, and type 2 diabetes, so the percentage of WHR can be used as a prognostic tool and clinical marker for the presence of IR/hyperinsulinemia, abnormalities in adipose tissue topography and function, and metabolic disorders characteristic of MS [9, 11, 12]. These results, obtained during the examination of various patient populations, including patients with type 2 diabetes, substantiated the hypothesis that WHR can be considered a marker of adipose tissue dysfunction and an indirect reflection of the degree of cardiometabolic risk [3].

Recent clinical studies suggest that detailed metabolic phenotyping of obese individuals may be a useful tool to uncover the pathophysiology of metabolic disorders, identify high-risk individuals or subgroups to determine ways to optimize strategies for the prevention and treatment of cardiometabolic diseases [13, 14]. It has been proven that the presence of general obesity in most cases is an independent risk factor for dysmetabolic conditions, but clinical observations have revealed a number of additional obesity phenotypes that differ in the degree of metabolic disorders and the ratio of subcutaneous to visceral adipose tissue. Today, the pathophysiological classification of obesity phenotypes is increasingly used, which combines internal and external signs: on the one hand, a set of biochemical parameters (insulin sensitivity, characteristics of carbohydrate and lipid metabolism) is taken into account, on the other hand, blood pressure, the ratio of subcutaneous and abdominal fat. The main phenotypes that reflect possible combinations of metabolic profile and degree of obesity are: metabolically healthy with normal body weight; metabolically unhealthy with normal body weight, metabolically healthy obesity and metabolically unhealthy obesity [15]. According to recent studies, it can be argued that not only people with obvious metabolic manifestations, but also apparently healthy people are prone to developing diabetes and subsequently cardiovascular complications. This expands the range of search for possible risk groups for this pathology and ensures timely prevention of metabolic disorders.

In accordance with the aim and objectives of the dissertation, a total of 1041 people with risk factors for diabetes mellitus were examined at the stage of forming a sample of patients: 573 women (55%), 468 men (44.9%). The average age of the examined group was 35.6 ± 10.8 years for women and 49.6 ± 12.3 years for men. There was no statistically significant difference in age between men and women ($P \geq 0.05$). According to the results of the processed data of the self-developed patient card, which included anthropometric parameters (height, weight, BMI, WC), objective examination data (blood pressure, pulse), random fasting glucose level, anamnestic data: burdened hereditary history of diabetes, previous MI, STEMI, the presence of bad habits and rational work and rest regimen, 88 people (men – 25 persons, women

– 63 persons) were included in the study. The average age of the examined group was 55.8 ± 11.4 years for women and 50.6 ± 12.3 years for men. There was no statistically significant difference in age between men and women ($P \geq 0.05$), so the average age by gender was used. The average age of the study group was 53.22 ± 11.85 years. All patients included in the clinical group had excessive waist circumference, which indicated the presence of visceral obesity in this cohort.

During the clinical examination at the Vinnytsia Regional Clinical Highly Specialized Endocrinology Center, all patients were divided into 4 obesity phenotypes depending on anthropometric and metabolic parameters. Phenotype I (PhI) – metabolically healthy obesity at normal weight, phenotype II (PhII) – metabolically unhealthy obesity at normal weight, phenotype III (PhIII) – metabolically healthy obesity and phenotype IV (PhIV) – metabolically unhealthy obesity. Patients in the PhI group had a BMI of up to 30 kg/m^2 and no changes in carbohydrate metabolism or lipid metabolism. In patients of the PhII group with a BMI of up to 30 kg/m^2 , initial changes in carbohydrate and lipid metabolism were noted. Patients in group PhIII, even with obesity ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), did not have metabolic disorders, whereas all subjects in group PhIV were obese and had metabolic disorders. Group PhI included 23 patients (5 men, 18 women, mean age 30.78 ± 10.19 years); group PhII included 21 patients (6 men, 15 women, mean age 35.19 ± 15.74 years); group PhIII 22 patients (8 men and 14 women, age 34.59 ± 10.11 years); group PhIV 22 patients (6 men and 16 women, mean age 37.42 ± 11.77 years).

We analyzed the features of anthropometry and body composition (by the bioimpedance method), as well as the characteristics of carbohydrate metabolism, serum lipid spectrum, uric acid metabolism, adipocytokines (leptin, adiponectin) and proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8, IL17) in the respective subgroups of patients.

According to the scientific hypothesis, insulin resistance is a key pathophysiological feature of obesity, diabetes type 2, and other components of the metabolic syndrome. This leads to an interest in studying the effect of visceral fat and waist circumference (as the main anthropometric indicators of insulin resistance) on metabolic processes in overweight patients, depending on the obesity phenotype.

According to the results of anthropometric data, the examined individuals of each phenotype were overweight, but not all had manifestations of metabolic disorders.

In the PhI group, no changes in carbohydrate and lipid metabolism were recorded, whereas in the PhII group, metabolic disorders were noted, which can be associated with an increase in WC (as a manifestation of insulin resistance in men and women). In 16 patients (76%) of this group, an increase in blood pressure was observed (SBP - 145.51 ± 15.05 mm Hg, DBP - 85.07 ± 8.42 mm Hg). These values were significantly higher compared to the FI group ($p \leq 0.05$). In 10 patients (48%), initial changes in purine metabolism were recorded, and in 12 patients (57%), there was an increase in ALT and AST, which can be associated with the development of metabolically associated fatty liver disease.

In patients of group PhII, even with obesity (BMI – 38.81 ± 8.07 kg/m²), no disorders of lipid, carbohydrate and purine metabolism were diagnosed. The presence of metabolically unhealthy obesity was confirmed in patients of group PhIV. The BMI in the subjects of this group was (33.09 ± 2.07 kg/m²), which was significantly different compared to patients of groups PhI, PhII, PhIII ($p \leq 0.05$). Concomitant hypertonic disease was confirmed in this clinical group. All PhIV patients were diagnosed with metabolically associated fatty liver disease, 16 patients (60%) were diagnosed with hyperuricemia for the first time, and 6 patients (27%) had microalbuminuria, which was confirmed by the level of albumin-creatinine ratio (58.71 ± 8.33 ng/ml).

It has been proven that the degree of visceral obesity is the main predictor of further development of insulin resistance, carbohydrate and lipid metabolism disorders, as well as cardiometabolic disorders, which is typical for the PhII and PhIV groups.

In the course of the study, the activity of adipose tissue adipocytes was determined in patients with different obesity phenotypes. The level of leptin in all obesity phenotypes was higher than the reference values of the reagent kits. Leptin levels increased between the obese and overweight groups regardless of metabolic changes, although no significant differences were found between them.

The level of adiponectin with the progression of visceral obesity was as close as possible to the mean reference value: $9.88 \pm 3.06 \mu\text{g/ml}$ in patients with PhI and $8.47 \pm 3.76 \mu\text{g/ml}$ in patients with PhIV, no significant difference between the phenotypes was found, $P \leq 0.05$. The results of the study confirm the literature data that with the progression of visceral obesity, leptin levels increase rapidly, and blood adiponectin levels fall to lower reference values [35].

Based on the results of the data and literature, it can be assumed that insulin resistance triggers the development of an inflammatory response in patients with visceral obesity. The trigger interleukin is IL-17, which is elevated in patients with all obesity phenotypes. The level of IL-17 activates tumor necrosis factor, which induces the expression of inflammatory cytokines IL-6 and IL-8, activating the development of inflammation [42]. The highest activity of cytokines was recorded in the presence of visceral obesity without metabolic disorders (PhIII): IL-6 - $3.28 \pm 1.52 \text{ pg/ml}$, IL-8 - $96.55 \pm 20.30 \text{ pg/ml}$, indicating a significant risk of metabolic disorders with the progression of visceral obesity in patients with PhIII.

When determining the marker of endothelial dysfunction of NO synthase, it can be hypothesized that stimulation of IL-17 production by activation of the inflammatory response activates NO synthase for secretion in a state of functional stress, so its level is higher in patients with PhIII and PhIV phenotypes, although over time it can be expected that after excessive NO secretion in this phase of stress, its activity will drop sharply, which will provoke vascular endothelial remodeling and the development of atherogenesis.

The correlation analysis showed an increase in the linear correlation with the progression of patients' body weight between BMI and glycated hemoglobin level: (r) in PhI – 0.27, while in PhIV – 0.57. Analyzing postprandial glycemia and its relationship with BMI in patients with different obesity phenotypes, no correlation was found, which confirms the literature data on the absence of changes in postprandial glycemia with increasing BMI. When studying the relationship between WC and glycated hemoglobin, the strength of the correlation increased with the progression of visceral obesity.

In patients with PhI $r=0.30$, while in patients of the PhIII group $r=0.56$, PhIV - 0.42 . That is, the larger the waist circumference, the more significant the increase in glycated hemoglobin in patients with different obesity phenotypes. There was no relationship between changes in fasting and postprandial glycemia depending on the WC. Studying the effect of the percentage of visceral fat on carbohydrate metabolism, it was proved that in patients with glycated hemoglobin, the strength of the correlation increased from medium to high depending on the percentage of visceral fat. The results of the correlation analysis showed that visceral obesity is the main predictor of insulin resistance and cardiometabolic disorders, as evidenced by the high strength of the correlation in patients, especially in PhIII and PhIV. Blood IL-17 is a trigger cytokine in the development of an inflammatory response that leads to endothelial dysfunction in patients of all obesity phenotypes, as evidenced by the high strength of the correlation.

NO synthase is the leading indicator of endothelial dysfunction risk in patients with PhIII and PhIV type according to the results of regression and analysis of variance.

Thus, a comprehensive analysis of medical data and correlation analysis confirmed the diagnostic value of determining basic anthropometric data, indicators of carbohydrate and lipid metabolism, markers of cardiovascular damage, which are the leading measures in the early screening of patients with risk factors for diabetes mellitus and initial changes in the cardiovascular system.

Keywords: diabetes mellitus, obesity phenotype, visceral fat, metabolic syndrome, lipid spectrum, cardiovascular diseases, glycated hemoglobin, proinflammatory cytokines, leptin, metabolic-associated steatosis of the liver, insulin resistance, endothelium, endothelial dysfunction.

Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Секрет, Т.В., Власенко, М.В. (2024) Особливості вуглеводного і ліпідного обмінів залежно від фенотипу ожиріння. *Ендокринологія*, 29(1), 17-24. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.17 (Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)

2. Секрет, Т.В., Власенко, М.В. (2024) Ендотеліальна дисфункція у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння. *Міжнародний ендокринологічний журнал*, 20(5), 383-388. DOI: 10.22141/2224-0721.20.5.2024.1424 (Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)

3. Секрет, Т.В., Власенко, М.В. (2024) Кореляційні зв'язки та моделі прогнозування ризику розвитку порушень вуглеводного обміну та серцево-судинних захворювань у пацієнтів з надлишковою масою тіла. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 28(3), 420-424. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-08 (Фахове видання України)

4. Секрет, Т.В. (2024) Стан вуглеводного обміну в Подільському регіоні. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 28(1), 97-103. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-17 (Фахове видання України)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

5. Секрет Т.В. Вуглеводний обмін та фенотипи ожиріння. *Матеріали XVIII наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021»*, Вінниця, 15-17 квітня 2021, С. 551-552. (Тези)

6. Секрет Т.В., Власенко М.В., Шевчук Н.А., Тимощук К.С. Стан вуглеводного обміну залежно від фенотипу ожиріння. *Матеріали науково-практичної конференції Матеріали науково-практичної конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології»*, Харків, 4-5 березня 2021, С. 122-123. (Тези)

7. Секрет Т.В., Власенко М.В. Вивчення компонентів метаболічного синдрому, факторів ризику, стану вуглеводного обміну у населення

Подільського регіону. *Матеріали науково-практичної конференції «Медицина наука – 2021»*, Полтава, 3 грудня 2021, С. 20-21. (Тези)

8. Секрет Т.В. Коморбідний пацієнт у практиці ендокринолога. *Матеріали наукової конференції «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку»*, Харків, березень-травень 2023, С. 62-64. (Тези)

9. Секрет Т.В. Вплив великих факторів ризику на стан вуглеводного обміну. *Materials of International scientific conference «Prospects of modern science and education»*, Stockholm, Sweden, 7-10 лютого 2023, С. 333-334. (Тези)

10. Sekret T.V. Carbohydrate metabolism according to obesity phenotype. *Materials of International scientific conference «Promising scientific researches of Eurasian scholars 2023»*, USA, вересень 2023, С. 40-42. (Тези)

11. Секрет Т.В., Шевчук Н.А. Стан вуглеводного обміну і фенотип ожиріння. *Матеріали науково-практичної конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології»*, Харків, 21-22 березня 2024, С. 90-92. (Тези)

12. Секрет Т.В., Власенко М.В. Функціональний стан ендотелію у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння. *Матеріали науково-практичної конференції «Ендокринна патологія у віковому аспекті»*, Харків, 21-22 листопада 2024, С. 175-176. (Тези)

ЗМІСТ

	Стор.
АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	27
1.1. Фактори ризику компонентів метаболічного синдрому при порушенні вуглеводного обміну	27
1.2. Фенотипи ожиріння: характеристика і клінічне значення	32
1.3. Маркери ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну та різними фенотипами ожиріння	34
РОЗДІЛ 2. ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА І ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	38
2.1. Загально-клінічна характеристика обстежених пацієнтів і дизайн дослідження	38
2.2. Методи дослідження	41
2.3. Статистичний аналіз	45
РОЗДІЛ 3. КОМПОНЕНТИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ, ФАКТОРИ РИЗИКУ, СТАН ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У НАСЕЛЕННЯ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ.	47
3.1. Статистичні дані складових метаболічного синдрому у населення Подільського регіону	47
3.2. Фактори ризику і стан вуглеводного обміну у Подільському регіоні.	52
РОЗДІЛ 4. СТАН ОБМІННИХ ПРОЦЕСІВ І АНТРОПОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ ФЕНОТИПАМИ ОЖИРІННЯ	57
4.1. Порушення вуглеводного обміну, антропометричні дані у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння	57
4.2. Стан ліпідного обміну у пацієнтів залежно від фенотипу ожиріння	61

РОЗДІЛ 5. ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ТА ФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ В ОСІБ З РІЗНИМИ ФЕНОТИПАМИ ОЖИРІННЯ	68
5.1. Ризики серцево-судинних захворювань за калькуляторами SCORE2 та QRISK	68
5.2. Показники функції жирової тканини у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння	70
5.3. Стан функції ендотелію у пацієнтів залежно від фенотипу ожиріння	76
РОЗДІЛ 6. КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ ТА МОДЕЛІ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ФЕНОТИПІВ ОЖИРІННЯ	80
6.1. Сила кореляційного зв'язку між антропометричними даними та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння	80
6.2. Сила кореляційного зв'язку між антропометричними даними та показниками ліпідного обміну у пацієнтів залежно від фенотипу ожиріння	86
6.3. Сила кореляційного зв'язку між антропометричними даними та прозапальними цитокінами у пацієнтів залежно від фенотипу ожиріння	94
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	100
ВИСНОВКИ	113
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	115
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	116
ДОДАТОК А	143
ДОДАТОК Б	146
ДОДАТОК В	151

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АГ –	артеріальна гіпертензія
АЛТ –	аланін амінотрансфераза
АСТ –	аспартатамінотрансфераза
АТ –	артеріальний тиск
ВЖ –	вісцеральний жир
ВО –	вісцеральне ожиріння
ДАТ –	діастолічний артеріальний тиск
ЗХС –	загальний холестерин
ІІ –	інтерлейкін
ІМТ –	індекс маси тіла
ІР –	інсулінорезистентність
Л –	Лептин
Л/ІМТ –	відношення лептину до індексу маси тіла
Л/ТГ –	відношення лептину до тригліцеридів
МС –	метаболічний синдром
ОТ –	об'єм талії
ОТ/ЗРІСТ	співвідношення об'єму талії до зросту
САТ –	сistolічний артеріальний тиск
ССЗ –	серцево-судинні захворювання
ТГ –	тригліцериди
ТГГІ –	тригліцеридо-глюкозний індекс
ФЕНОТИП І –	фенотип метаболічно здоровий із нормальною масою тіла
ФЕНОТИП ІІ –	фенотип метаболічно нездоровий з нормальною масою тіла
ФЕНОТИП ІІІ –	фенотип метаболічно нездоровий з ожиріння
ФЕНОТИП ІV –	фенотип метаболічно здоровий з ожиріння
ХС-ЛПДНЩ –	холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХС-ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЦД2 – цукровий діабет 2 типу

ВСТУП

Актуальність теми. Упродовж останніх десятиліть спостерігається стрімке зростання кількості людей із метаболічним синдромом, у розвитку якого ключову роль відіграє інсулінорезистентність. Вона, у свою чергу, провокує виникнення предіабету, цукрового діабету 2 типу, ожиріння, подагри, дисліпідемії та підвищення артеріального тиску. Основними чинниками формування метаболічних порушень вважаються малорухливий спосіб життя, нераціональне харчування, порушення режиму праці та відпочинку, а також спадкова схильність [4, 10]. Згідно з 10-м Діабетичним Атласом, в Україні зареєстровано понад 2,3 мільйона дорослих із ЦД2. За останнє десятиліття кількість таких пацієнтів подвоїлась. Тривожним фактом є те, що понад половина осіб на момент встановлення діагнозу не підозрювали про наявність порушень вуглеводного обміну [2, 3]. Декомпенсація вуглеводного та ліпідного обміну, а також прогресивне збільшення маси тіла призводять до високого ризику серцево-судинних ускладнень навіть у відсутності офіційного діагнозу цукрового діабету.

Клінічні спостереження показують, що абдомінальне ожиріння, тобто надмірне накопичення вісцеральної жирової тканини, тісно пов'язане з ризиком розвитку метаболічного синдрому, ЦД2, серцево-судинних захворювань і навіть смертності. Саме вісцеральний жир, а не підшкірний, сильніше корелює з інсулінорезистентністю, кардіометаболічним ризиком і цукровим діабетом 2 типу [5, 9, 11, 12]. Відсоток вісцерального жиру може виступати прогностичним маркером наявності метаболічних порушень та інсулінорезистентності. Сучасні дослідження демонструють, що фенотипування людей із надмірною вагою дозволяє враховувати як внутрішні (чутливість до інсуліну, глікемічний і ліпідний профілі), так і зовнішні (артеріальний тиск, окружність талії, вісцеральний жир) характеристики. Це дає можливість краще розуміти патофізіологію порушень обміну речовин і

своєчасно виявляти осіб із підвищеним ризиком розвитку метаболічного синдрому. Виділяють чотири основні фенотипи: метаболічно здорові з нормальною масою тіла; метаболічно нездорові з нормальною масою тіла; метаболічно здорові з ожирінням та метаболічно нездорові з ожирінням [15].

Таким чином, ризик розвитку цукрового діабету й пов'язаних серцево-судинних ускладнень стосується не лише осіб із очевидними метаболічними порушеннями, а й зовні здорових людей. Це розширює коло потенційних груп ризику і підкреслює важливість своєчасної діагностики та профілактики. Тому особливу роль у виявленні ранніх порушень повинні відігравати лікарі первинної ланки, ендокринологи та кардіологи, які мають своєчасно реагувати на початкові зміни в обміні речовин задля запобігання розвитку тяжких ускладнень у майбутньому та визначення ефективної стратегії профілактики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації затверджена Вченою радою Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України (протокол № 3 від 23 січня 2021 року). Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова "Взаємозв'язок між вуглеводним обміном, вітаміном Д3, інсулінорезистентністю та станом серцево-судинної системи в осіб з різними фенотипами ожиріння: генез, діагностика, профілактика" (№ держреєстрації 0120U101209). Здобувач є співвиконавцем вказаної науково-дослідної роботи та виконавцем наукових досліджень щодо вивчення закономірностей змін вуглеводного обміну та стану серцево-судинної системи в залежності від фенотипу ожиріння.

Мета дослідження. На основі вивчення закономірностей змін вуглеводного обміну та стану серцево-судинної системи в залежності від фенотипу ожиріння, розробити нові підходи до прогнозу та шляхи профілактики розвитку ризиків.

Для реалізації поставленої мети були вирішені наступні основні **завдання**:

1. Вивчити компоненти метаболічного синдрому та фактори ризику розвитку цукрового діабету 2 типу у населення Подільського регіону.

2. Оцінити стан вуглеводного обміну в залежності від антропометричних показників та наявності інсулінорезистентності в осіб з різними фенотипами ожиріння з метою розробки прогнозу і шляхів профілактики серцево-судинних змін.

3. Вивчити основні показники ліпідного обміну та маркерів функції жирової тканини в осіб з різними типами ожиріння.

4. Вивчити ризики серцево-судинних захворювань за калькуляторами SCORE2 та QRISK-3 у осіб з різними фенотипами ожиріння.

5. Вивчити стан функції ендотелію за маркерами прозапальної системи в осіб з різними типами ожиріння з метою розробки прогностичних та діагностичних критеріїв ризиків розвитку змін в функції серцево-судинної системи.

6. Вивчити зв'язки між показниками інсулінорезистентності та станом вуглеводного, ліпідного обмінів, функцію жирової тканини і ендотелію в осіб з різними фенотипами ожиріння з метою розробки прогностичних критеріїв діагностики факторів ризиків.

7. Розробити нові критерії прогнозу, підходи профілактики розвитку цукрового діабету і серцево-судинних захворювань в залежності від фенотипу ожиріння.

Об'єкт дослідження – обмінні процеси та функціональний стан серцево-судинної системи при різних фенотипах ожиріння.

Предмет дослідження – процес розвитку ризиків цукрового діабету та серцево-судинних захворювань при різних фенотипах ожиріння.

Методи дослідження – загальноклінічні (збір анамнезу, опитування та клінічне обстеження пацієнтів), антропометричні (вимірювання маси тіла, зросту, окружності талії, співвідношення талії до стегон, індексу маси тіла та ОТ/зріст). Для оцінки складу тіла застосовувався біоімпедансний аналіз, який дозволив визначити рівень загального та вісцерального жиру, м'язової і

кісткової маси, стан гідратації та показники базального обміну речовин. Серед функціональних методів використовувалися електрокардіографія (ЕКГ) та вимірювання артеріального тиску.

Біохімічні методи включали визначення ліпідного профілю крові, рівня глюкози, глікованого гемоглобіну (HbA1c), сечової кислоти, креатиніну, розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), а також активності АЛТ та АСТ у сироватці. Додатково аналізувалися рівні адипоцитокінів (лептину, адипонектину) та прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-17), а також активність NO-синтази. Для обробки даних застосовувалися статистичні методи з оцінкою достовірності результатів та побудовою моделей прогнозування ризиків.

Наукова новизна одержаних результатів. В ході проведення дослідження уперше встановлено механізми поєднання порушення вуглеводного обміну, ліпідного спектру крові і стану серцево-судинної системи при різних фенотипах ожиріння без діагностованого цукрового діабету.

Вперше оцінено компоненти метаболічного синдрому і факторів ризику їх розвитку у осіб Подільського регіону і встановлено, що ведучим компонентом є надлишкова вага та ожиріння. Частота зустрічаємості факторів ризику розвитку цукрового діабету 2 типу і серцево-судинних захворювань зафіксовано більше у чоловіків, ніж у жінок (66,9 % проти 43,3 %). Співвідношення ІМТ до об'єму талії мало прямий сильний кореляційний зв'язок ($r=0,74$). Кореляційні зв'язки між об'ємом талії і рівнем глікемії ($r = 0,94$) були вище, ніж між ІМТ і показниками глікемії.

Вперше проаналізовано антропометричні показники в залежності від фенотипу ожиріння, встановлено більший відсоток вісцерального жиру порівняно з здоровими особами у всіх групах, що може свідчити на наявність інсулінорезистентності, незалежно від ІМТ.

Статистичний аналіз довів, що різниця показників вуглеводного обміну не залежала від ІМТ (гліогемоглобін $5,40 \pm 0,36$ % при ІМТ менше 30 кг/м² і $5,56 \pm 0,30$ % при ІМТ більше 30 кг/м²). Показники ліпідного обміну достовірно

відрізнялись між групами пацієнтів ФІ і ФІІ, ФІІІ і ФІІІІ та не залежали від ІМТ. Встановлено достовірну різницю тригліцеридо/глюкозного співвідношення залежно від ІМТ ($4,19 \pm 0,52\%$ при ІМТ менше 30 кг/м^2 і $6,39 \pm 0,77$ при ІМТ більше 30 кг/м^2), що вказує на важливість цього тесту при прогнозуванні змін серцево-судинної системи.

Вперше проведено і проаналізовано показники прозапальних цитокінів і NO-синтетази в групах хворих з різними фенотипами ожиріння і встановлено рівень ІЛ-8 і ІЛ-6 найвищі в групі ФІІІ ($96,55 \pm 20,32 \text{ пг/мл}$ і $3,28 \pm 1,52 \text{ пг/мл}$), відповідно, при високому рівні ІЛ-17 ($3,09 \pm 0,47 \text{ пг/мл}$), який індукує експресію запальних цитокінів. Можна стверджувати, що група пацієнтів ФІІІ з умовно метаболічно здоровим ожирінням є найбільш вразливою до ризиків розвитку патологічних змін серцево-судинної системи.

Практичне значення одержаних результатів. Оцінка основних антропометричних параметрів, показників вуглеводного й ліпідного обміну, а також маркерів ушкодження серцево-судинної системи є важливою складовою раннього виявлення осіб, що перебувають у зоні підвищеного ризику розвитку цукрового діабету та серцево-судинних хвороб на початкових стадіях. Результати проведених досліджень використовуються в лекційних курсах та практичних заняттях на кафедрі ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, а також проваджені у практичну діяльність: поліклінічного відділення Вінницького обласного клінічного ендокринологічного центру, ТОВ «Центр Телеметричної Медицини «Поклик»», Вінницького обласного клінічного медичного реабілітаційного центру ветеранів війни та радіаційного захисту населення.

Особистий внесок автора. Здобувачем самостійно проведено патентно-інформаційний пошук і опрацьовано наукову літературу за темою дисертаційного дослідження. У співпраці з науковим керівником були сформульовані мета та основні завдання дослідження. Самостійно здійснено відбір і первинне обстеження пацієнтів згідно з визначеними критеріями включення та виключення. Проведено повний цикл статистичної обробки

отриманих результатів, їх наукове узагальнення й аналітична інтерпретація. Здобувачем підготовлено основні положення та висновки для наукових публікацій, а також матеріали для доповідей на наукових конференціях. Уся робота над написанням дисертації виконана здобувачем самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації були представлені, обговорені та отримали схвальну оцінку фахівців на XVIII науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021» (Вінниця, 2021); Науково-практичному конгресі ВІМСО (Чернівці, 2021); XIX науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2022» (Вінниця, 2022); International scientific conference “Prospects of modern science and education» (Stockholm, Sweden, 2023); Науково-практична конференція «Цукровий діабет – дивимося в обличчя» (Вінниця, 2023); науково-практичній конференції молодих вчених «Молодіжна наука-2024» (Вінниця, 17.05.2024); International scientific conference «Global science and education in the modern realities`2024» (США, 2024).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових праць, серед яких 2 статті відносяться до міжнародної наукометричної бази Scopus; 2 статті – у фахових наукових журналах, 8 публікацій у збірниках доповідей конгресів і науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація представлена українською мовою на 151 сторінці (115 сторінок залікового машинописного тексту) і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, з яких 21 викладені кирилицею і 210 – латиницею, а також трьох додатків. Дисертація ілюстрована 13 рисунками та 26 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Фактори ризику компонентів метаболічного синдрому при порушенні вуглеводного обміну

Неінфекційна епідемія цукрового діабету (ЦД) залишається однією з найбільших проблем здоров'я сучасності. За поширеністю ЦД займає третє місце після атеросклерозу і раку серед усіх хвороб, він є найбільш частою причиною інвалідизації та смертності пацієнтів [8]. За даними експертів Міжнародної діабетичної федерації (*International Diabetes Federation, IDF*), опублікованими в 10-му виданні Діабетичного атласу, 537 млн дорослих осіб віком 20-79 рр. у світі живуть із ЦД. У країнах Європи один із 11 дорослих живе із діагнозом ЦД. Крім того, один із 3 дорослих живе із недіагностованим ЦД. Згідно з науковими епідеміологічними даними, у 2030 році в світі буде налічуватись 366 млн хворих на ЦД [5]. Саме тому є необхідність звертати увагу не на вже встановлений діагноз ЦД 2 типу, а раніше, на порушення вуглеводного обміну, як складову метаболічного синдрому.

За результатами дослідження Athyros VG та Doumas M (2018) встановлено, що частота ускладнень і смертності є однаково високою як при цукровому діабеті 2 типу (ЦД2), так і при початкових порушеннях вуглеводного обміну. У разі наявності факторів ризику метаболічних розладів, основним механізмом яких виступає інсулінорезистентність (ІР), будь-який зовнішній тригер може спровокувати розвиток метаболічної дисфункції. Це, в свою чергу, сприяє формуванню метаболічного синдрому та його складових: ожиріння, ЦД2, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, подагри, метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки, синдрому полікістозних яєчників. У подальшому це призводить до ендотеліальної дисфункції та значного зростання ризику тяжких ускладнень і смертності.

Цукровий діабет зазвичай має тривалий латентний період, коли вже діють фактори ризику, але клінічні симптоми ще відсутні. Людина може мати генетичну схильність або набути ризику протягом життя, що зумовлює формування так званого «передклінічного» або предіабетичного стану – перехідної фази між нормою та патологією. Своєчасне виявлення цього етапу дає змогу ефективно провести профілактику і відстрочити початок ЦД на кілька років шляхом усунення чинників ризику. Предіабет часто перебігає безсимптомно, тому люди зазвичай не звертаються по медичну допомогу до розвитку виражених клінічних проявів. Як наслідок, діагноз ЦД встановлюється на пізніх стадіях, коли можливий стрімкий розвиток ускладнень серцево-судинної системи, що значно підвищує ризик смертності.

Згідно з даними ВООЗ, близько 500 млн осіб у світі мають предіабет. Цей метаболічний стан супроводжується резистентністю до інсуліну та дисфункцією β -клітин, що підвищує ймовірність розвитку ЦД2. Американська діабетична асоціація класифікує предіабет як порушення толерантності до глюкози або глікемії натще, а рівень глікованого гемоглобіну в межах 5,6–6,4% вважається діагностичним критерієм предіабету.

До факторів ризику предіабету належать: спадкова схильність до ЦД, надлишкова маса тіла (особливо вісцеральне ожиріння), вік понад 45 років, гестаційний діабет в анамнезі, новонароджені з надлишковою масою, артеріальна гіпертензія, деякі етнічні групи, розлади сну, хронічний стрес тощо.

Підвищений рівень глюкози, який ще не досягає порогу для діагнозу діабету, вже асоціюється з високим ризиком серцево-судинних захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу. Особливо це актуально для осіб із надмірною вагою, спадковими факторами ССЗ, високим споживанням солі, тваринних жирів, низькою фізичною активністю. Уже на стадії порушення толерантності до глюкози або гіперглікемії натще слід вживати заходів, щоб запобігти розвитку діабету й ускладнень.

За епідеміологічними даними, ризик ішемічної хвороби серця у пацієнтів з предіабетом зростає у 2 рази, а смертність від ССЗ — у 1,5 раза в порівнянні з особами без порушень вуглеводного обміну. Отже, стримування прогресування предіабету до ЦД2 є ключовим завданням для збереження здоров'я населення, зменшення кількості серцево-судинних ускладнень і зниження навантаження на систему охорони здоров'я. У цьому процесі важливо з'ясувати першопричину патологічних змін. Більшість джерел вказують, що центральним ланцюгом у механізмі метаболічних розладів є інсулінорезистентність (ІР) — зниження чутливості тканин до інсуліну, яке веде до порушення утилізації глюкози. Оскільки інсулін впливає не лише на вуглеводний обмін, а й на інші метаболічні та мітогенні процеси, ІР є більш комплексним патологічним явищем, ніж просто зміни регуляції глікемії. Інсулінорезистентність впливає не лише на вуглеводний обмін, а й на ліпідний та білковий метаболізм, функції ендотеліальних клітин, експресію генів тощо [34, 5, 38, 42]. Найважливіше клінічне значення має зниження чутливості до інсуліну м'язової, жирової та печінкової тканин. Зокрема, інсулін стимулює синтез вільних жирних кислот (ВЖК) та тригліцеридів (ТГ), а також пригнічує бета-окиснення ВЖК у печінці. Це сприяє накопиченню ТГ у печінковій тканині, що провокує розвиток печінкової інсулінорезистентності та надлишкове депонування жиру [74]. Підвищена концентрація інсуліну сприяє накопиченню у печінці ВЖК, які мають ліпотоксичні властивості — вони ушкоджують клітинні мембрани та ініціюють розвиток метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки [118]. Інсулінорезистентність виявляється у більшості осіб із предіабетом і слугує незалежним фактором ризику розвитку ЦД 2 типу та серцево-судинних захворювань. Гіперінсулінемія викликає ремоделювання артеріальної стінки, потовщення середнього шару (медії), збільшення внутрішньоклітинного кальцію, а також активацію симпатико-адреналової системи [45, 48, 53].

Згідно з дослідженням Е. Вогопа та співавт., ІР виявлено у 83,9% хворих на ЦД 2 типу та у 65,9% пацієнтів із порушенням толерантності до глюкози. Крім того, ІР виявляється при інших патологіях: у 53,5% — при

гіперхолестеринемії, у 84,2% – при гіпертригліцеридемії, у 88,1% – при зниженні рівня ЛПВЩ, у 58% – при артеріальній гіпертензії. Ці порушення виступають не лише як чинники ризику розвитку ЦД, але і як компоненти метаболічного синдрому [124].

З метою ідентифікації ризиків ЦД та оцінки їх тяжкості, Міжнародна діабетична федерація (IDF, 2005) визначила порогові значення таких параметрів:

- Вісцеральне ожиріння (за об'ємом талії, з урахуванням етнічних особливостей): • Європейці: ≥ 94 см (чоловіки), ≥ 80 см (жінки)
- Американці: ≥ 102 см (чоловіки), ≥ 88 см (жінки)
- Китайці: ≥ 90 см (чоловіки), ≥ 80 см (жінки) • Японці: ≥ 85 см (чоловіки), ≥ 90 см (жінки)
- ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (або 150 мг/дл)
- АТ: САТ ≥ 130 мм рт. ст., ДАТ ≥ 85 мм рт. ст.
- Глюкоза натще $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) — потребує проведення тесту толерантності до глюкози [127, 156].

З'ясовано, що незбалансований раціон із високим вмістом жирів та низька фізична активність порушують процес бета-окиснення жирних кислот. Це відбувається через невідповідність між активністю β -окиснення та циклом трикарбонових кислот, що спричиняє перевантаження мітохондріальних систем і накопичення токсичних недоокиснених форм жирних кислот — ацилкарнітинів та ацил-КоА. Такі речовини ушкоджують мембрани клітин і блокують транспортування АТФ до енергозалежних структур цитоплазми. Внаслідок цього спостерігається енергетичний дефіцит, що призводить до порушення біосинтезу білків і зниження адаптаційних можливостей клітин [179, 184, 185, 196]. Ці процеси, ймовірно, є ключовими у переході від метаболічно здорового фенотипу при ожирінні до метаболічно нездорового стану [216, 218]. Неповне окиснення жирних кислот також спричиняє утворення активних форм кисню (ROS), що ушкоджують мембранні рецептори та ферменти мітохондрій. Надлишкова продукція ROS активує каскад реакцій,

які ушкоджують β -клітини, порушують секрецію інсуліну та обмін глюкози і ліпідів, стаючи пусковим механізмом розвитку IP і предіабету [219, 225].

Варто зазначити, що навіть у людей з нормальною масою тіла може спостерігатися метаболічно нездоровий фенотип — специфічна форма метаболічного синдрому, яка асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ЦД 2 типу, а також порушеннями з боку серцево-судинної, видільної, нервової та опорно-рухової систем. Цей стан підтверджується наявністю прозапальних цитокінів, таких як IL-6, IL-8, IL-17 [228, 236].

Проблема цукрового діабету (ЦД) та предіабету в Україні залишається надзвичайно актуальною, що підтверджується високими показниками поширеності та смертності, пов'язаними із цим захворюванням. Відповідно до діагностичних критеріїв, цукровий діабет встановлюється при рівні глюкози натще (капілярна кров) понад 6,1 ммоль/л, або через 2 години після глюкозного навантаження — понад 11,1 ммоль/л, а також при рівні глікованого гемоглобіну (венозна кров) 6,5% і вище. Стан предіабету включає в себе гіперглікемію натще та порушення толерантності до глюкози. Гіперглікемію натще діагностують при показниках глюкози 5,6–6,0 ммоль/л (капілярна кров) і рівні глюкози після навантаження нижче 7,8 ммоль/л. При порушенні толерантності рівень глікемії натще залишається у межах 5,6–6,0 ммоль/л, однак через 2 години після навантаження становить 7,8–11,0 ммоль/л. Глікований гемоглобін у межах 5,6–6,4% також вказує на наявність предіабету. З огляду на те, що пацієнти рідко звертаються до лікаря на ранніх, безсимптомних етапах розвитку хвороби, постає необхідність створення ефективних скринінгових програм для виявлення ЦД та аналізу факторів ризику його виникнення [236, 238].

У цьому контексті однією з головних задач для сімейних лікарів, ендокринологів і кардіологів є своєчасне виявлення метаболічних порушень на ранніх стадіях, щоб запобігти тяжким ускладненням у майбутньому.

Відтак, рання діагностика метаболічних порушень і регіональний прогноз поширення захворювань мають ключове значення в умовах глобальної епідемії ЦД.

1.2. Фенотипи ожиріння: характеристика і клінічне значення

Клінічні дослідження свідчать, що абдомінальне ожиріння, зокрема накопичення вісцерального жиру, тісніше пов'язане з ризиком розвитку метаболічного синдрому (МС), цукрового діабету 2 типу (ЦД2), серцево-судинних захворювань (ССЗ) і підвищеною смертністю, ніж надлишок підшкірного жиру. Формування вісцерального ожиріння може бути наслідком змін гормонально-метаболічного профілю, зокрема порушення балансу статевих стероїдів, навіть у людей з нормальною масою тіла, у яких спостерігається дисбаланс стресових/антистресових, анаболічних/катаболічних гормонів [2, 17, 114]. Було доведено, що вміст вісцерального жиру корелює зі ступенем інсулінорезистентності, кардіометаболічним ризиком та імовірністю розвитку ЦД2. Таким чином, відсоток вісцеральної жирової тканини можна розглядати як потенційний прогностичний маркер порушень метаболічного профілю, функції жирової тканини та стану інсулінорезистентності. Ці висновки отримані при вивченні різних груп пацієнтів, включаючи хворих на ЦД2, і стали підґрунтям для гіпотези, що вісцеральний жир є непрямим індикатором дисфункції жирової тканини та ризику розвитку ССЗ [113, 124, 169]. Хоча зв'язок між загальним накопиченням жиру і ризиком метаболічних порушень очевидний, механізми залишаються до кінця незрозумілими. Так, за результатами дослідження за участю 11 864 осіб, індекс маси тіла (ІМТ) на рівні 28 кг/м² істотно асоціюється з розвитком ЦД2, артеріальної гіпертензії та дисліпідемії. Проте існує так званий «парадокс ожиріння»: у деяких осіб з ІМТ ≥ 30 кг/м² спостерігали нижчі показники серцево-судинної смертності й вищу тривалість життя порівняно з особами з нормальною вагою. Крім того, близько

18% осіб з нормальним ІМТ демонстрували метаболічні порушення, характерні для МС [174]. Сучасні дослідження вказують на важливість фенотипування пацієнтів з ожирінням для кращого розуміння патофізіології метаболічних змін та визначення груп ризику. З'ясовано, що загальне ожиріння є незалежним фактором ризику метаболічних порушень, проте існують різні фенотипи ожиріння, які відрізняються за співвідношенням підшкірного та вісцерального жиру і ступенем метаболічних змін. Патофізіологічна класифікація включає як біохімічні показники (вуглеводний, ліпідний обмін, інсулінова чутливість), так і морфологічні особливості жирової тканини (наприклад, співвідношення абдомінального та підшкірного жиру, артеріальний тиск). Виокремлюють чотири основні фенотипи: метаболічно здорові з нормальною масою тіла, метаболічно нездорові з нормальною масою тіла, метаболічно здорові з ожирінням та метаболічно нездорові з ожирінням [6, 138]. Відомо, що не всі особи з ожирінням мають підвищений ризик ССЗ. Ще в 1982 році було виділено категорію людей з ожирінням без клінічних проявів метаболічних порушень — без ІР, АГ або дисліпідемії. Stefan N. та ін. (2018) зазначили, що за відсутності цих ознак ризик серцево-судинних ускладнень є низьким навіть у осіб з ІМТ >30 кг/м². Метаболічно здорове ожиріння (МЗО) зустрічається у 20–30% осіб з ожирінням і характеризується збереженою чутливістю до інсуліну, сприятливим ліпідним профілем та нормальним артеріальним тиском [178, 186]. Дані європейських когортних досліджень показали, що МЗО може навіть мати нижчий ризик розвитку ССЗ, ніж особи без ожиріння [182]. У дослідженні за участю 1209 осіб з морбідним ожирінням 34% були віднесені до категорії метаболічно здорових, переважно це були молоді жінки з меншою окружністю талії та шиї, хоча з вищим ІМТ [195]. Однак дані щодо довготривалого прогнозу серцево-судинного ризику у пацієнтів з МЗО є суперечливими. У метааналізі 22 проспективних досліджень було показано, що особи з МЗО мають підвищений ризик серцево-судинних подій у порівнянні з метаболічно здоровими людьми без ожиріння, хоча цей ризик менший, ніж у пацієнтів з метаболічно нездоровим ожирінням [201, 206]. Крім того, виявлено, що МЗО не

є стабільним станом. За 8 років спостереження 33% осіб з таким фенотипом перейшли у групу з ускладненим ожирінням [210, 212]. Нездоровий спосіб життя значно підвищує ризик переходу до метаболічно нездорового стану [213, 214].

Згідно з PRISMA-метааналізом 40 популяційних досліджень, майже третина осіб з ожирінням не мали метаболічних порушень на момент обстеження, однак мали високий ризик їх розвитку надалі. Таким чином, наявність МЗО не слід розглядати як безпечний стан. Цей фенотип потребує ретельного спостереження і цілеспрямованої корекції способу життя з метою профілактики переходу до метаболічно нездорового ожиріння та розвитку ускладнень. На жаль, в Україні наразі недостатньо вивчене питання прогнозування розвитку ЦД2 і ССЗ у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння з урахуванням метаболічних характеристик і типу жирової тканини. Адже, згідно з останніми науковими даними, до групи ризику відносяться не лише пацієнти з явними метаболічними порушеннями, але й на перший погляд здорові особи. Це розширює можливості ранньої ідентифікації ризикованих груп та відкриває шлях до ефективної профілактики метаболічних захворювань.

1.3. Маркери ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну та різними фенотипами ожиріння

Крім базових антропометричних даних, як прогноз ризику ССЗ, на даний час використовують великий спектр прозапальних цитокінів, які є маркерами наявної інсулінорезистентності (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-17) та показують можливі ризики до серцево-судинної патології у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння. Вісцеральними адипоцитами секретується прозапальний цитокіні – ІЛ-6, який сприяє вивільненню глюкози, стимулює розщеплення глікогену і знижує чутливість тканин до інсуліну. Доведено, що в печінкових і жирових клітинах ІЛ-6 сприяє розвитку ІР, а в м'язових клітинах він підсилює ефекти інсуліну.

Було показано, що рівень ІЛ-6 вище у пацієнтів з ожирінням і гіпоглікемією в порівнянні з пацієнтами з нормальним рівнем цукру крові [210]. Було доведено, що на тлі інсулінорезистентності у пацієнтів підвищується виділення ІЛ-17, який є тригером у запуску запальної реакції, стимулюючи надмірну секрецію ІЛ-8 та ІЛ-6 [212].

Одним з гормонів жирової тканини є лептин, що володіє широким спектром дії: зменшує апетит, стимулює термогенез, підвищує окислення жирних кислот, знижує рівень глюкози і сприяє зниженню маси тіла, довів Yadov A, 2013. Поруч ряд авторів виявили збільшення рівня лептину при ожирінні і ЦД 2-го типу, що свідчить про наявність лептинорезистентності у цих хворих [118].

Доведено, що ендотелій відіграє ключову роль у підтриманні судинного гомеостазу, забезпечуючи адекватну регуляцію тону судин та ефективне кровопостачання органів як у нормальних, так і в патологічних умовах [154]. Усвідомлення зв'язку між порушенням функції ендотелію та ожирінням відкриває можливість прогнозування розвитку тяжких хронічних захворювань, зокрема серцево-судинної патології, яка досі залишається однією з провідних причин смертності. Одним із чинників виникнення інсулінорезистентності є хронічне, неінфекційне запалення в жировій тканині. У цьому процесі важливу роль відіграють адипокіни — гормони, які синтезуються адипоцитами. У результаті численних досліджень останніх років жирова тканина була охарактеризована як метаболічно активний ендокринний орган, що виробляє біологічно активні речовини з ендокринною, а також пара- й аутокринною дією. Вона є джерелом гормонів та пептидів, зокрема лептину, резистину, адипонектину, інтерлейкінів-6 і -8 [199]. При цьому встановлено, що інтерлейкін-6 і -8 можуть виступати біомаркерами ендотеліальної дисфункції, зокрема на доклінічних стадіях розвитку цукрового діабету [215]. Ще донедавна вважалося, що функція жирової тканини полягає лише в накопиченні енергії у вигляді тригліцеридів. Однак наукові дані останніх десятиліть переконливо свідчать, що адипоцити активно секретують біоактивні молекули

— так звані адипоцитокіни або адипокіни. Серед них — цитокіни, ростові фактори, компоненти комплементу. До специфічних для жирової тканини адипоцитокінів належать лептин і адипонектин [151, 152]. Лептин, який синтезується клітинами жирової тканини, чинить анорексигенну дію, тобто знижує апетит через вплив на гіпоталамічні рецептори. У разі ожиріння формується лептинорезистентність — стан, коли навіть за високих рівнів лептину його регуляторні функції втрачаються, що сприяє подальшому збільшенню маси тіла. Окрім регуляції енергетичного балансу, лептин здатен стимулювати активність прозапальних клітин, посилюючи запальну відповідь. Виявлено також, що високі рівні лептину у пацієнтів з ожирінням корелюють із вищим ризиком розвитку уражень органів-мішеней при артеріальній гіпертензії, зокрема інфаркту міокарда, інсульту, гіпертрофії лівого шлуночка, ретинопатії та нефропатії [168, 171].

Адипонектин, своєю чергою, виступає регулятором обміну ліпідів і системного запалення, проявляючи антиатерогенні властивості. Його дія спрямована на зниження рівня глюкози в крові та внутрішньоклітинного вмісту тригліцеридів, що зумовлює підвищення чутливості тканин до інсуліну. Цей гормон жирової тканини бере участь у регуляції як периферичної, так і печінкової інсуліночутливості, обміну жирних кислот, вуглеводів та ліпідів. У разі ожиріння, цукрового діабету 2 типу, метаболічного синдрому та неалкогольної жирової хвороби печінки рівень адипонектину знижується [188]. Його дефіцит провокує інсулінорезистентність і ініціює запальну відповідь, зокрема шляхом активації продукції ІЛ-17, ІЛ-6 та ІЛ-8. Це, у свою чергу, запускає запальний процес у β -клітинах підшлункової залози, що зрештою сприяє розвитку цукрового діабету 2 типу – ключової складової метаболічного синдрому [187, 190].

В умовах метаболічного синдрому центральне значення має накопичення вісцерального жиру в черевній порожнині, що лежить в основі численних метаболічних і гемодинамічних порушень через дисбаланс секреції адипоцитокінів. Порушення харчової поведінки сприяє надмірному

підвищенню рівня ліпідів у крові, що активує механізми ліпотоксичності, серед яких оксидативний стрес і хронічне запалення.

Порушення функціонування мітохондрій, підвищена секреція прозапальних цитокінів та звуження судин є типовими проявами ендотеліальної дисфункції. Ці патогенетичні ланки підтверджують, що ожиріння є хронічним запальним процесом, який сприяє розладам у регуляції судинного гомеостазу та порушує здатність ендотелію до вазодилатації [198].

У хворих з ожирінням часто спостерігається зниження біодоступності оксиду азоту (NO), який має вирішальне значення як для розширення судин, так і для збереження антиагрегантної, антитромботичної й антипроліферативної активності.

Синтез NO відбувається в ендотеліальних клітинах у двох режимах: базальний — підтримує судинний тонус у стані спокою та забезпечує антиадгезивні властивості ендотелію щодо клітин крові; стимульований — активується у відповідь на фізіологічний стрес, зокрема м'язове напруження судинної стінки або гіпоксію в тканинах, забезпечуючи адаптивну реакцію судин на змінені умови [199]. Захисний ефект оксиду азоту також полягає у гальмуванні процесу окислення ліпопротеїнів низької щільності, що сприяє стабілізації вже існуючих атеросклеротичних бляшок і запобігає утворенню нових [200, 202].

У зв'язку з цим особливої уваги потребує детальне дослідження причин формування вісцерального ожиріння та вивчення ендотеліальної функції, оскільки вона є ключовою у механізмах інсулінорезистентності, запалення, метаболічних порушень та розвитку цукрового діабету. Такий підхід дозволить обґрунтувати ефективні профілактичні стратегії, спрямовані на попередження порушень вуглеводного обміну та ускладнень з боку серцево-судинної системи. Важливим завданням є також визначення доступних і надійних предикторів ризику як метаболічних зрушень, так і серцево-судинних подій.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА І ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загально-клінічна характеристика обстежених пацієнтів і дизайн дослідження

У відповідності з метою та задачами дисертації на етапі формування вибірки пацієнтів було обстежено загалом 1041 особу Подільського регіону (Теплицький, Хмільницький, Калинівський, Бершадський, Тростянецький, Ладизинський, Шаргородський, Немирівський, Чечельницький, Тульчинський, Липовецький, Козятинський райони), з факторами ризику до цукрового діабету: 573 жінки (55%), 468 чоловіків (44,9%). Усі пацієнти заповнювали анкети, які включали дані анамнезу, визначали антропометричні показники, рандомно вимірювали рівень глікемії, а також заповнювали опитувальник FINDRISK. Враховуючи критерії включення, а саме наявність факторів ризику до ЦД: надмірна ожирілість, обтяжений анамнез з приводу ЦД, шкідливі звички, ненормований сон, дані про АГ та дисліпідемію, підвищені показники рівня глікемії до дослідження було включено 88 осіб пацієнтів (25 чоловіків (28%), віком $39,06 \pm 10,87$ років і 63 жінки (72%) віком $36,11 \pm 12,34$ років). Статистично достовірної різниці за віком між статтю не було встановлено, $p \geq 0,05$. Відповідно у дослідженні використовували середній віковий показник – $37,42 \pm 11,77$ років. Усі пацієнти проходили клінічне обстеження на базі Вінницького обласного клінічного високоспеціалізованого ендокринологічного центру.

Пацієнти до початку дослідження були ознайомлені з детальною інформацією про дослідження, підписували «Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на участь у дослідженні» відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України 14 лютого 2012 року № 110, розробленого на основі Гельсінської декларації.

У дослідженні є наступні критерії включення: пацієнти групи ризику до цукрового діабету з надмірною окружністю талії, що свідчить про вісцеральне ожиріння, яке є провідною ознакою інсулінорезистентності. Усі пацієнти надали добровільну згоду на участь у дослідженні, завіривши підписом в інформованій згоді.

Критерії виключення: діагностований цукровий діабет, гіперкортицизм, прийом аналогів людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), глюкокортикоїдів, пероральних цукрознижуючих засобів, інсулінотерапія, порушення мозкового кровообігу, хронічні захворювання серцево-судинної системи, наявність активних запальних процесів, важких уражень печінки та жовчних шляхів, наявність хронічної хвороби нирок, вагітність.

Усі 88 пацієнтів, включених до дослідження, відповідали критеріям включення та виключення. Залежно від антропометричних та метаболічних показників (ОТ, відсоток вісцерального жиру, ІМТ) усі пацієнти були розподілені на 4 фенотипи ожиріння: фенотип I (ФІ) – метаболічно здорове ожиріння при нормальній вазі, фенотип II (ФІІ) – метаболічно нездорове ожиріння при нормальній вазі, фенотип III (ФІІІ) – метаболічно здорове ожиріння і фенотип IV (ФІV) – метаболічно нездорове ожиріння (табл. 2.1).

Група ФІ включала 23 пацієнти (5 чоловіків, віком $37,18 \pm 7,19$ р. і 18 жінок, віком $34,21 \pm 4,89$ р.). Враховуючи відсутність достовірної різниці за віком між статтю ($p \geq 0,05$), використовували середній вік обстежених групи ФІ ($30,78 \pm 10,19$ р.).

Група ФІІ включала 21 пацієнта (6 чоловіків, віком $38,91 \pm 6,77$ р., 15 жінок, віком $36,18 \pm 12,31$ р., середній вік обстеженої групи склав $35,19 \pm 15,74$ р.); група ФІІІ – 22 пацієнти (8 чоловіків, віком $33,77 \pm 9,11$ р. і 14 жінок, віком $37,49 \pm 10,24$ р., $p \geq 0,05$, середній вік групи ФІІІ – $34,59 \pm 10,11$ р.); група ФІV – 22 пацієнти (6 чоловіків, віком $43,52 \pm 12,88$ р. і 16 жінок, віком $39,92 \pm 6,56$ р., $p \geq 0,05$, середній вік групи – $37,42 \pm 11,77$ р.).

Характеристика пацієнтів клінічної групи

Показники	ФІ	ФІІ	ФІІІ	ФІV	Всього
Кількість хворих, n	23	21	22	22	88
Стать, чоловіки/жінки	5/18	6/15	8/14	6/16	25/63
Вік, роки	30,78±10,19	35,19±15,74	34,59±10,11	49,13±11,07	37,42±11,77
Відсоток вісцерального жиру, %	10,91±2,93	12,85±2,45	19,40±5,87	17,40±3,44	15,14±3,67
ІМТ, кг/м ²	24,37±2,42	24,45±0,67	38,81±8,07	33,09±2,07	30,18±3,30

Група ФІ включала 23 пацієнти (5 чоловіків, віком 37,18±7,19 р. і 18 жінок, віком 34,21±4,89 р.). Враховуючи відсутність достовірної різниці за віком між статтю ($p \geq 0,05$), використовували середній вік обстежених групи ФІ (30,78±10,19 р.).

Група ФІІ включала 21 пацієнта (6 чоловіків, віком 38,91±6,77 р., 15 жінок, віком 36,18±12,31 р., середній вік обстеженої групи склав 35,19±15,74 р.); група ФІІІ – 22 пацієнти (8 чоловіків, віком 33,77±9,11 р. і 14 жінок, віком 37,49±10,24 р., $p \geq 0,05$, середній вік групи ФІІІ – 34,59±10,11 р.); група ФІV – 22 пацієнти (6 чоловіків, віком 43,52±12,88 р. і 16 жінок, віком 39,92±6,56 р., $p \geq 0,05$, середній вік групи – 37,42±11,77 р.).

Пацієнти групи ФІ мали ІМТ до 30 кг/м² та відсутні зміни вуглеводного обміну та ліпідного обмінів. В осіб групи ФІІ при ІМТ до 30 кг/м² відмічалися початкові зміни вуглеводного і ліпідного обмінів. У пацієнтів групи ФІІІ навіть при наявному ожирінні (ІМТ >30 кг/м²) не було метаболічних порушень, тоді

як усі обстежені в групі ФІV мали ожиріння і порушення вуглеводного і ліпідного обмінів (рис. 2.1).

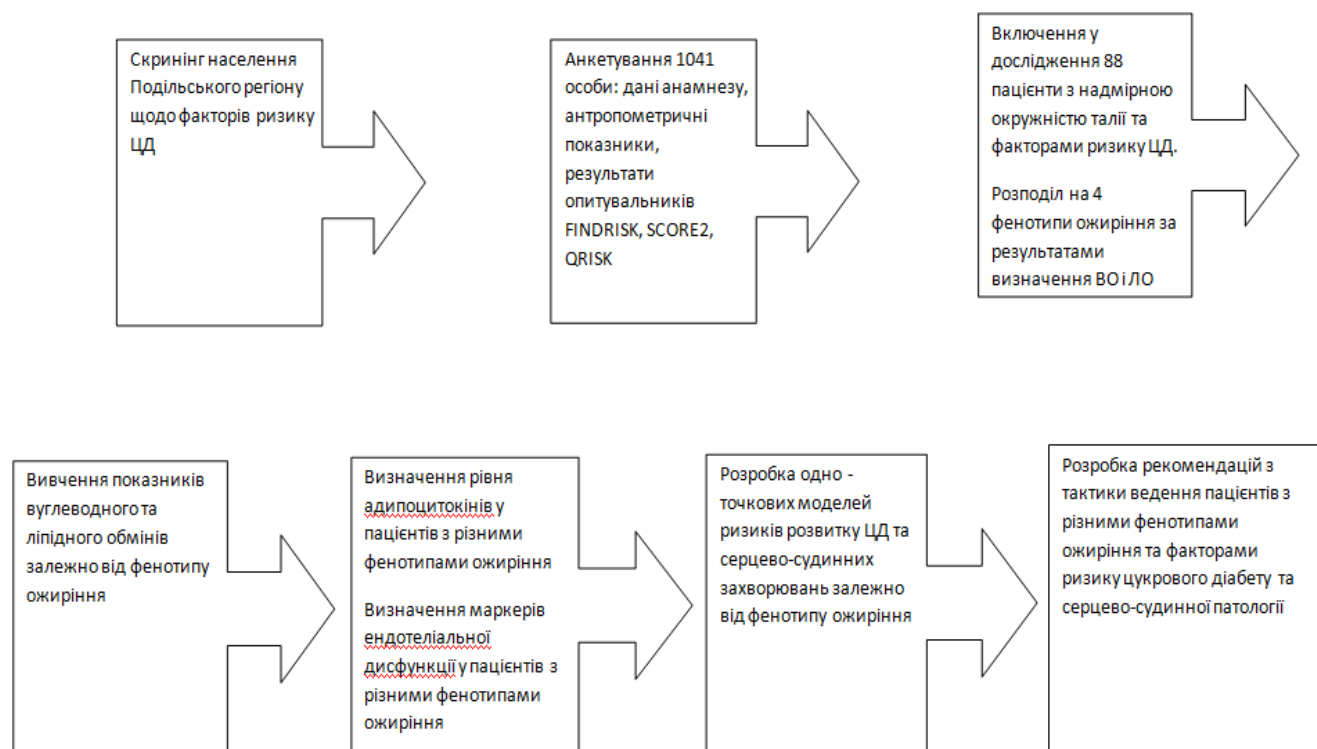


Рис. 2.1. Дизайн дослідження.

2.2. Методи дослідження

Клінічне дослідження включало: вимірювання артеріального тиску (АТ), відповідно до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2018), проводили на плечовій артерії за допомогою сфігмоманометра (AND Medical, модель UA-888) двічі з п'ятихвилинним інтервалом у положенні сидячи, реєстрували середні показники. Всім пацієнтам проводили аускультацию серця і легенів, пальпацію печінки і нирок. Всім пацієнтам проводили реєстрацію ЕКГ за загальноприйнятою методикою у 12 стандартних відведеннях із застосуванням електрокардіографа “ЮКАРД”, (Угорщина).

В обстежених пацієнтів визначали антропометричні параметри: зріст, вагу, об'єм талії (ОТ), обчислювали ІМТ (за формулою: $\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$). Зріст визначали за допомогою ростоміра (SECA-222, Німеччина) при знятому взутті. Масу тіла виміряли за допомогою медичних вагів (BEM-150M, Україна) без верхнього одягу у ранковий час. Окружність талії визначали професійною сантиметровою стрічкою (GulieK II, США) по середній точці між нижнім краєм останнього ребра і верхньою частиною гребня клубової кістки (у см).

Нормальною масу тіла вважали при ІМТ 18,5-24,9 кг/м², надлишковою при ІМТ 25,0-29,9 кг/м². Ожиріння I ступеня діагностували при ІМТ 30-34,9 кг/м², ожиріння II ступеня при ІМТ 35,0-39,9 кг/м², ожиріння III ступеня ІМТ 40 кг/м² і вище. Також розраховували прогностичне співвідношення розвитку вісцераль-ного ожиріння: зріст до об'єму талії ($\text{Зріст (см)} / \text{ОТ(см)}$), норма 0,4 – 0,49.

Композицію тіла оцінювали методом біоелектричного імпедансу (аналізатор In-Body 570, Японія). Точні вимірювання виконуються за допомогою безпечного електричного сигналу. Електричний сигнал легко проходить через воду, яка у великій кількості міститься у м'язовій тканині та зустрічає опір у жировій тканині через відсутність рідини. Цей опір називають «імпеданс». З урахуванням отриманих значень імпедансу та особистих параметрів (вага, зріст, вік), що вводяться перед початком використання аналізатора, проводився розрахунок композитного складу тіла за спеціальним алгоритмом, отриманим у результаті медичних досліджень. Визначали аналіз складу тіла: відсотковий вміст загального жиру (норма – 15-30 %), води (норма – 50-60 %), мінералів та протеїнів в організмі. Було проведено аналіз співвідношення м'язи/жир, визначивши жирову масу та масу скелетної мускулатури, відсоток (%) вісцерального жиру, а також сегментарну масу жирових відкладень та показники % жиру і м'язової маси (кг) по сегментах: корпус, ліва рука (ЛР), права рука (ПР), ліва нога (ЛН), права нога (ПН), сегментарну м'язову масу в корпусі та у кожній кінцівці.

Біохімічні методи дослідження: стан вуглеводного обміну характеризували за показниками глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %), результатами ОТТГ: глюкози натще (ммоль/л), постпрандіальної глікемії через 2 години (ммоль/л) після навантаження 75 г глюкози. Забір крові брали у досліджених осіб натще о 8 годині ранку, після 10-годинного голодування.

Концентрацію глюкози визначали у плазмі венозної крові амперметричним методом на біохімічному аналізаторі Biosen C-Line, виробник EKF Diagnostic (Німеччина). Референтні норми глюкози – 3,3-5,5 ммоль/л.

Рівень глікованого гемоглобіну HbA1c визначали методом вискоєфективної рідинної хроматографії на аналізаторі D 10, виробник Bio-Rad, Франція, (нормативні значення цього показника <6 %).

Концентрації ліпідних фракцій в сироватці крові пацієнтів оцінювали за допомогою фотометричного методу на біохімічному аналізаторі AU-480 («BeckmanCoulter, Inc.», США).

Визначали рівні ЗХС, ТГ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ. Референтні норми вказані згідно з даними сертифікованої лабораторії ВОКВЕЦ, яка проводила аналіз:

– ЗХС, нормальні величини < 5,2 ммоль/л; ТГ, норма < 1,72 ммоль/л; ХС-ЛПНЩ, середній нормальний рівень < 3 ммоль/л; ХС-ЛПВЩ, норма $\geq 1,2$ ммоль/л;

Індекс атерогенності розраховували за формулою:

$$IA = \frac{ЗХС - ХС\ ЛПВЩ}{ХС\ ЛПВЩ}, \text{ (нормальні величини } IA \leq 3,0\text{).}$$

Також в обстежених пацієнтів розраховували тригліцеридоглюкозний індекс (ТГГІ=(ТГммоль/лхГммоль/л)/2, який був асоційований з показником інсуліно-резистентності, норма $\leq 3,0$.

Креатинін крові (мкмоль/л) визначали кінетичним методом з лужним піратом (Яффе) на аналізаторі AU-480 («BeckmanCoulter, Inc.», США) з використанням стандартних наборів однойменної фірми. Референтні норми у чоловіків до 50 років – 74 – 110 мкмоль/л, від 50 років – 72 – 127 мкмоль/л; у

жінок 58 – 96 мкмоль/л. Розрахунок ШКФ за СКD-EPI (мг/дл/0,9) виконували за допомогою онлайн-калькулятору.

Альбумін-креатинінове співвідношення вираховували за часткою креатиніну від альбуміну (показники визначені в разовій порції сечі). Референтні норми: альбумін сечі <0,02 г/л, креатинін сечі 0,25 – 3,0 г/л, альбумін-креатинінове співвідношення <30 мг/г; 30-300 мг/г мікроальбумінурія.

Показники печінкових проб АЛТ, АСТ визначали кінетичним трис-буфер без піридоксальфосфату (ISCC) методом на біохімічному аналізаторі AU-480 («BeckmanCoulter, Inc.», США). Референтні норми АЛТ у чоловіків <50 МО/л, у жінок <35 МО/л. Рівень сечової кислоти визначали уріказним методом на біохімічному аналізаторі. Референтні норми сечової кислоти у чоловіків – 208,3 – 428,4 мкмоль/л, у жінок – 154,7 – 357,0 мкмоль/л.

У процесі дослідження визначали концентрації адипоцитокінів (лептину й адипонектину), а також прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-17) у сироватці крові з використанням біохімічного аналізатора AU-480 виробництва «Beckman Coulter, Inc.» (США). Отримані результати порівнювали з референтними значеннями, зазначеними в інструкціях до використаних реактивів, а також із показниками контрольної групи, яка складалася з 31 практично здорової особи (табл. 2.2), згідно з відповідними літературними джерелами [132]. Додатково оцінювали індекси лептинорезистентності, розраховуючи співвідношення рівня лептину до концентрації тригліцеридів (Л/ТГ) і до індексу маси тіла (Л/ІМТ). Для оцінки прогнозу ризику розвитку діабету в осіб Подільського регіону, використовували опитувальник FINDRISK, розроблений Фінською асоціацією діабету (The Finnish Diabetes Risk Score, FINDRISK, 2017р.). Опитувальник включав показники віку, індексу маси тіла, окружність талії, вживання овочів і фруктів, фізичні навантаження, прийом гіпотензивних, показники рівня глікемії натще, обтяжена спадковість. Кожна складова опитувальника мала свій коефіцієнт, який був встановлений під час розробки опитувальника. Кінцевий результат обчислювався на основі оцінки 8 питань за їх коефіцієнтами.

Референтні норми показників та результати групи контролю

Показник	Референтні норми за набором реактивів	Група контролю (n=31)
Лептин, нг/мл	3,7 – 11,1	6,93±0,95
Адипонектин, мкг/мл	3,4-19,5	16,94±3,11
NO, нг/л	-	512±92,8
IL-6, пг/мл	0 – 7,8	2,24±0,56
IL-8, пг/мл	0-62,5	3,51±1,19
IL-17, пг/мл	0 – 1,4	0,47±0,31

Бали та ступінь ризику: <7 низький; 7 – 11 злегка підвищений; 12 – 14 – помірний; 15 – 20 високий; >20 – дуже високий. При розрахунку прогнозування розвитку серцево-судинної патології на майбутніх 10 років у пацієнтів клінічної групи відповідно до фенотипу ожиріння, використовували два калькулятори – SCORE2 та QRISK-3. Калькулятор SCORE2 включав наступні дані: стать, вік, шкідливі звички (паління), артеріальний тиск, холестерин, антропометричні показники не були включені.

QRISK-3 – модифікований калькулятор, створений у 2017р. Враховує показники антропометричних даних, супутні аутоімунні захворювання, прийом суміжної медикаментозної терапії. За кінцевим результатом розрахунку прогнозували ризик розвитку серцево-судинної патології у відсотковому співвідношенні на майбутніх 10 років.

2.3. Статистичний аналіз

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою ліцензованого пакету “Statistica 7” (Stat Soft, USA) із застосуванням непараметричних методів аналізу. Додатково для статистичних розрахунків

використовувалась програма OpenEpi (версія 3) та калькулятор з відкритим кодом DiagnosticTest. Для опису кількісних показників обчислювали середнє арифметичне значення та стандартне відхилення ($M \pm SD$). Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$. У дослідженні було застосовано кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Також виконано регресійний аналіз із використанням лінійних однофакторних та багатфакторних моделей. Здійснено описову статистику, яка охоплює основні характеристики вибірки: середні значення, довірчі інтервали, стандартні відхилення тощо. Оцінка відповідності кількісних даних нормальному розподілу проводилась за критерієм Колмогорова-Смірнова. Показники, що відповідали нормальному розподілу, описувалися через середні значення (M), стандартні відхилення (SD) та межі 95% довірчого інтервалу. Для оцінки впливу якісних ознак на результати також було застосовано дисперсійний аналіз (ANOVA), який є ефективним методом статистичної оцінки залежностей між групами. Сила кореляційного зв'язку інтерпретувалась наступним чином: високий позитивний зв'язок — при $0,5 \leq r \leq 1,0$; середній — при $0,3 \leq r \leq 0,5$; низький — при $0,1 \leq r \leq 0,3$; відсутній — при $0,0 \leq r \leq 0,09$. Отже, обрані методи клінічного, лабораторного, інструментального та статистичного аналізу були адекватними поставленим завданням дослідження, що дозволило всебічно оцінити стан вуглеводного обміну та серцево-судинної системи у пацієнтів із надлишковою масою тіла залежно від фенотипу ожиріння, визначити клінічну значущість виявлених змін і виявити потенційні предиктори розвитку метаболічних порушень.

РОЗДІЛ 3

КОМПОНЕНТИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ, ФАКТОРИ РИЗИКУ, СТАН ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У НАСЕЛЕННЯ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ

3.1. Статистичні дані складових метаболічного синдрому у населення Подільського регіону

У 2020 році, згідно з даними реєстру хворих на цукровий діабет 2 типу у Вінницькій області, було зареєстровано 47 673 дорослих пацієнтів із цим захворюванням. Серед них 2 424 особи отримували лише інсулін, тоді як 45 249 пацієнтів проходили таблетовану терапію, зокрема 5 445 — комбіноване лікування (поєднання таблетованих препаратів із базальним інсуліном). Проблема досягнення компенсації цукрового діабету залишається складною як з погляду кількісних показників, так і ефективності лікування. Аналізуючи пацієнтів, які отримують інсулінотерапію, встановлено, що майже всі вони перебували в стані декомпенсації, що значною мірою зумовлює розвиток ускладнень. Більше половини обстежених — 27 757 осіб (58,1%) — мали ускладнення цукрового діабету. Найпоширенішими серед них були: діабетична ретинопатія (17 781 випадок, 64%), діабетична нефропатія (5 676 випадків, 20,4%), ускладнена катаракта (3 934 випадки, 14,1%) та діабетична гангрена (366 випадків, 1,3%). Основними причинами ускладнень слід вважати недостатню компенсацію хвороби, недотримання рекомендацій щодо харчування, лікування, контролю ваги та лабораторних показників. Ключовими критеріями компенсації є рівень глюкози в крові, маса тіла, артеріальний тиск та показники ліпідограми. У межах нашого дослідження ми вивчали компоненти метаболічного синдрому та його фактори ризику серед мешканців Подільського регіону. Було проаналізовано стан вуглеводного і ліпідного обміну, а також виявлено прояви інсулінорезистентності у осіб з різними

фенотипами ожиріння з метою подальшої розробки прогностичних моделей та шляхів профілактики. Кластерним методом обрано 12 районів Вінницької області (Хмільник, Калинівка, Бершадь, Тростянець, Шаргород, Немирів, Чечельник, Ладижин, Тульчин, Липовець, Теплик, Козятин), де було проведено анкетування 1 041 особи. До контрольної групи увійшли 100 практично здорових осіб (52 жінки та 48 чоловіків), які не мали обтяженого анамнезу щодо ЦД, дисліпідемії, гіпертензії, ожиріння або підвищених лабораторних показників. Середній вік жінок склав $48,9 \pm 15,7$ років, чоловіків — $56,6 \pm 12,4$ років. Статистично значущої різниці за віком і статтю не виявлено. Показники контрольної групи були наступними: САТ — $110,3 \pm 8,62$ мм рт. ст. у жінок і $116,4 \pm 3,75$ мм рт. ст. у чоловіків, ДАТ — відповідно $72 \pm 9,33$ та $76,1 \pm 3,22$ мм рт. ст. ІМТ — $21,6 \pm 3,21$ кг/м² у жінок і $23,8 \pm 1,73$ кг/м² у чоловіків. Обхват талії — $67,0 \pm 5,2$ см у жінок та $86,2 \pm 4,41$ см у чоловіків. Рівень глюкози натще — $4,9 \pm 0,58$ ммоль/л у жінок і $5,2 \pm 0,33$ ммоль/л у чоловіків. Гендерної різниці за цими показниками не виявлено ($p > 0,05$). Клінічну групу склали 941 особа: 420 чоловіків (44,6%) і 521 жінка (55,3%). Середній вік — $54,3 \pm 11,5$ років у жінок і $57,2 \pm 1,27$ років у чоловіків ($p > 0,05$). Було виявлено такі фактори ризику метаболічних розладів: 42 особи (4,46%) мали в анамнезі інфаркт або інсульт, у 398 осіб (42,2%) — спадкова схильність до ЦД, 446 (47,3%) мали дисліпідемію або приймали статини, 362 особи (38,4%) страждали на артеріальну гіпертензію, а 579 осіб (61,5%) мали надлишкову вагу або ожиріння. Серед цих 579 пацієнтів у 249 осіб (43%) була надмірна вага (ІМТ — $27,3 \pm 1,87$ кг/м²), у 330 (56,9%) — ожиріння. Із них: ожиріння I ступеня — у 112 осіб (33,9%, ІМТ — $33,6 \pm 2,31$ кг/м²), ожиріння II ступеня — у 157 осіб (47,5%, ІМТ — $36,7 \pm 2,41$ кг/м²), ожиріння III ступеня — у 61 особи (18,4%, ІМТ — $44,67 \pm 4,37$ кг/м²). Результати анкетування, що включало анамнез, антропометрію, АТ, рівень глюкози, шкідливі звички, сон та фізичну активність, показали зв'язок між масою тіла та поширеністю факторів ризику. Зокрема: у пацієнтів з нормальною вагою (362 особи): спадковість — у 14,3%, гіпертензія — у 5,8%,

дисліпідемія — у 11,8%. У пацієнтів із надмірною вагою (249 осіб): спадковість — у 25,7%, гіпертензія — у 19,6%, дисліпідемія — у 34,9%.

При ожирінні I ступеня: спадковість — у 91,9%, гіпертензія — у 80,3%, дисліпідемія — у 92,8%. При ожирінні II ступеня: спадковість — у 83,4%, гіпертензія — у 89,8%, дисліпідемія — у 98,7%.

При ожирінні III ступеня: спадковість — у 78,6%, гіпертензія — у 100%, дисліпідемія — у 93,4%. Ці результати свідчать про тісний зв'язок між масою тіла та частотою основних метаболічних порушень у населення регіону (рис. 3.1.)

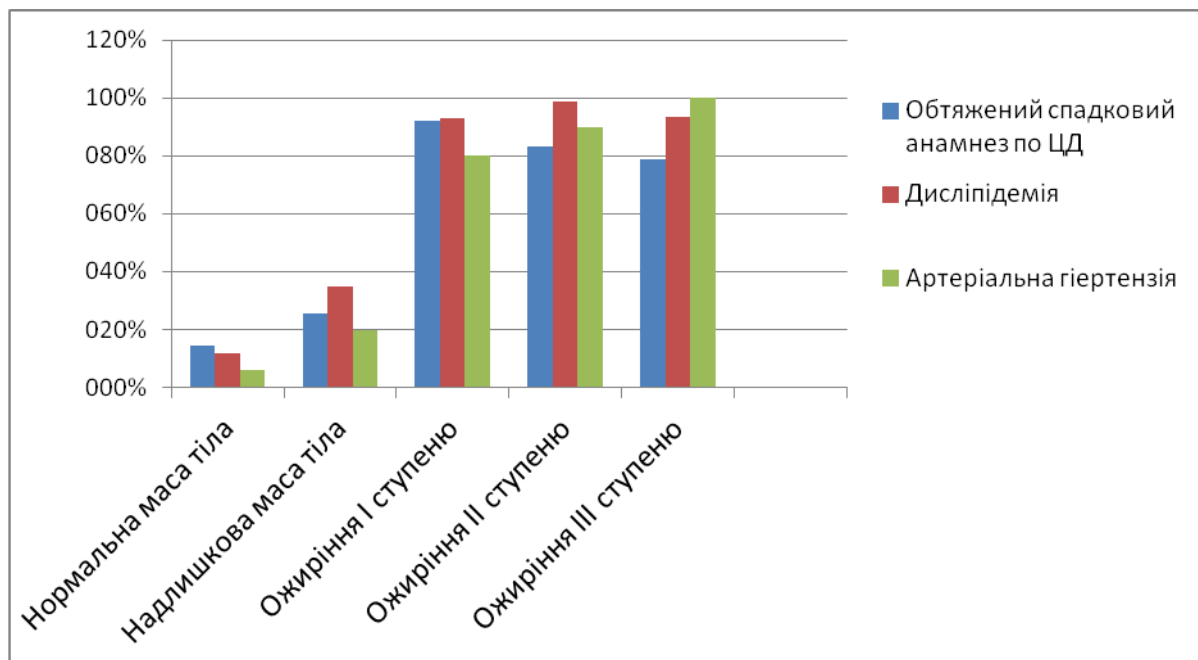


Рис. 3.1. Поширеність факторів ризику цукрового діабету залежно від маси тіла у респондентів Подільського регіону.

Таким чином, спостерігається чітка тенденція до зростання частоти виявлення артеріальної гіпертензії та дисліпідемії зі збільшенням маси тіла, починаючи вже з надлишкової ваги. Це узгоджується з наявними літературними даними щодо кардіометаболічного континіуму [1]. У нашому дослідженні було виявлено позитивну кореляцію між індексом маси тіла (ІМТ) та частотою діагностування дисліпідемії й артеріальної гіпертензії, із

коефіцієнтом Спірмена 0,534, що свідчить про високу силу цього зв'язку. Аналізуючи розподіл факторів ризику цукрового діабету 2 типу за статевою ознакою у клінічній групі, було виявлено: обтяжений спадковий анамнез відмічався у 40,9% чоловіків та 43,3% жінок; надлишкова маса тіла або ожиріння — у 66,9% чоловіків та 57,1% жінок; дисліпідемія або прийом статинів — у 48,5% чоловіків і 46,4% жінок; артеріальна гіпертензія — у 53,8% чоловіків проти 26,1% жінок. Перенесені інфаркти міокарда або ГПМК частіше реєструвалися у жінок (7,2%) порівняно з чоловіками (0,9%). Куріння частіше виявлялося серед чоловіків (42% проти 3,6% у жінок), як і недостатня фізична активність (45,3% чоловіків проти 32,4% жінок). Рівень порушень сну був приблизно однаковим серед обох статей — близько 40%. За даними літератури, цукровий діабет 2 типу частіше зустрічається у жінок [1]. Наші результати це підтверджують — серед анкетованих частіше реєструвався ЦД 2 типу у жінок (0,9%), ніж у чоловіків (0,3%). Однак у переддіабетичному стані за кількістю факторів ризику переважали саме чоловіки. Зокрема, у чоловіків із надмірною масою тіла вже спостерігалися порушення у вигляді дисліпідемії та артеріальної гіпертензії у значно більшій кількості випадків, ніж у жінок. У жінок частота таких порушень була нижчою. Під час комплексного об'єктивного та лабораторного обстеження обох груп — клінічної та контрольної — в рамках оцінки складових метаболічного синдрому, встановлено, що учасники контрольної групи мали усі показники в межах нормативів: ІМТ, окружність талії (ОТ), артеріальний тиск (АТ) і рівень глюкози натще. Натомість учасники клінічної групи характеризувалися наявністю надлишкової маси тіла або ожиріння. Так, середній ІМТ становив $38,7 \pm 4,23$ кг/м² у чоловіків та $34,2 \pm 3,85$ кг/м² у жінок, що достовірно відрізнялося від показників контрольної групи ($p < 0,05$). Усі обстежені клінічної групи мали ознаки вісцерального ожиріння: середня ОТ у чоловіків становила $98,5 \pm 10,5$ см, а у жінок — $110,7 \pm 12,8$ см, з достовірною різницею щодо контрольної групи ($p < 0,05$). Показники співвідношення ОТ/зріст — як маркер вісцерального ожиріння — були наступними: у жінок клінічної групи —

0,68±0,09, у чоловіків — 0,70±0,13. Статистично значимої різниці між статями не виявлено ($p \geq 0,05$), однак у порівнянні з контрольною групою різниця була достовірною ($p \leq 0,05$). Середній рівень систолічного артеріального тиску (САТ) в клінічній групі становив 155,5±20,85 мм рт. ст., діастолічного (ДАТ) — 89,4±13,1 мм рт. ст. При цьому 38,4% пацієнтів мали діагностовану гіпертонічну хворобу та отримували антигіпертензивну терапію. Гендерних відмінностей у рівнях АТ серед учасників клінічної групи не зафіксовано ($p > 0,05$).

Таблиця 3.1

Показники обстеження групи осіб з факторами ризику розвитку ЦД 2 типу

Показник	Група контролю		Клінічна група	
	Жінки (n=76)	Чоловіки (n=24)	Жінки (n=663)	Чоловіки (n=278)
Вік, роки	48,9±15,7	56,6±12,4	54,3±11,5	57,2±13,27
ІМТ, кг/м ²	21,6±3,21	23,8±2,73	34,2± 3,85*	38,7±4,23**
ОТ, см	67±7,2	89±6,41	98,5±10,5*	110,7±12,8**
ОТ/зріст	0,39±0,07	0,49±0,14	0,68±0,09*	0,70±0,13**
САТ, мм рт. ст.	110,3±8,62	116,4±3,75	145,8 ± 24,3*	165,3±17,4**
ДАТ мм рт. ст.	72±9,33	76,1±3,22	82,7±13,44	96,2±12,56**
Цукор капілярної крові (ммоль/л)	4,9±0,58	5,2±0,33	6,9±1,77*	5,72±1,24

Примітки: * - статистично достовірна різниця показників у порівнянні з групою контролю жіночої статі ($p < 0,05$); ** - статистично достовірна різниця показників у порівнянні з групою контролю чоловічої статі ($p < 0,05$).

3.2. Фактори ризику і стан вуглеводного обміну у Подільському регіоні

Під час оцінювання антропометричних параметрів було встановлено, що всі пацієнти клінічної групи мали об'єм талії, який перевищував загальноприйняті нормативи. Відповідно до наукових джерел, збільшений об'єм талії є індикатором вісцерального типу ожиріння, що вважається ключовим фактором ризику виникнення цукрового діабету. Саме в таких умовах можуть запускатися головні механізми метаболічних порушень, які в підсумку призводять до розладу вуглеводного обміну [10]. Серед 133 осіб клінічної групи (14,1%) було зафіксовано порушення вуглеводного обміну: у 121 пацієнта (12,8%) виявлено предіабет, а у 12 пацієнтів (1,2%) – вперше діагностовано цукровий діабет. Розподіл за статтю показав, що предіабет встановлено у 78 жінок (8,3%) і 43 чоловіків (4,5%), тоді як нововиявлений діабет зафіксовано у 3 чоловіків (0,3%) і 9 жінок (0,9%). Для детального аналізу поширеності ЦД було розглянуто показники вуглеводного обміну залежно від індексу маси тіла (ІМТ) та об'єму талії (ОТ) окремо серед жінок і чоловіків у межах клінічної групи (табл. 3.2).

При аналізі частоти зустрічаємості факторів ризику розвитку ЦД таких як надлишкова вага, дисліпідемія, АГ, шкідливі звички, недостатня фізична активність, ненормований сон в обстежених контрольної групи можна спрогнозувати, що саме чоловіки повинні частіше хворіти на ЦД, так як у відсотковому співвідношенні порівняно з жінками цієї групи у чоловіків частіше зустрічається надлишкова вага, шкідливі звички, недостатня фізична активність. Однак за кількістю виявлень порушення вуглеводного обміну саме жінки мають вищі показники. Вік пацієнток росте і у жінок розпочинаються глибокі порушення метаболізму на тлі гормональних розладів та клімактеричного періоду. Таким чином, ми маємо більший відсоток встановленого ЦД 2 типу у жінок.

Таблиця 3.2

Поширеність порушення вуглеводного обміну в залежності від вираженості ожиріння

Показник	Нормальна вага (n=362)		Надлишкова вага(n=249)		Ожиріння I ст. (n=112)		Ожиріння II ст. (n=157)		Ожиріння III ст. (n=61)	
	Ч n=139	Ж n=223	Ч n=134	Ж n=115	Ч n=38	Ж n=74	Ч n=69	Ж n=88	Ч n=40	Ж n=21
ОТ, см	89,1±7,63	79,8±4,42	104,2±12,3	84,7±3,81	110,3±7,41	92,23±4,17	115±8,09	95,2±5,13	126,3±19,1	104±12,27
Цукор крові, ммоль/л	5,23±0,17	5,61±0,22	5,72±0,24	5,58±0,37	5,74±0,35	6,22±0,41	6,34±0,55	6,48±0,67	7,48±0,84	7,65±1,13
Пре-діабет, %	0,7	2,24	2,9	6	2,3	25,6	18,8	42	40	47
ЦД, %						2,7	1,4	2,2	5	23,8

При вивченні розповсюдженості факторів ризику розвитку ЦД – таких як надлишкова маса тіла, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, шкідливі звички, низький рівень фізичної активності, порушення сну – серед осіб контрольної групи виявлено, що чоловіки частіше мають ці негативні чинники у порівнянні з жінками, що теоретично мало б свідчити про більшу схильність чоловіків до розвитку діабету. Проте, аналіз частоти реєстрації порушень вуглеводного обміну показав, що саме жінки демонструють вищі показники. Це, ймовірно, пов'язано з віковими метаболічними змінами, що супроводжуються

гормональними порушеннями та настанням клімактеричного періоду, що й спричиняє підвищену частоту ЦД 2 типу серед жінок.

Таблиця 3.2 відображає залежність поширеності порушень вуглеводного обміну від ступеня ожиріння. Згідно з нею, навіть серед осіб із нормальною масою тіла, але з підвищеним ОТ, фіксуються випадки предіабету. Встановлено позитивний і сильний кореляційний зв'язок між ІМТ та рівнем глюкози крові в осіб із надлишковою вагою та ожирінням (коефіцієнт Спірмена – 0,579). У пацієнтів із нормальною масою тіла така залежність була відсутня ($r = 0,112$). Водночас для цієї ж групи виявлено високий рівень кореляції між ОТ і рівнем глюкози (коефіцієнт Спірмена – 0,879), що перевищує аналогічні показники взаємозв'язку ІМТ з глікемією в осіб із надмірною вагою. У пацієнтів із зайвою масою тіла або ожирінням встановлено ще сильніший кореляційний зв'язок між об'ємом талії та глікемією (коефіцієнт Спірмена – 0,94), що підтверджує літературні відомості про важливість ОТ як індикатора метаболічного ризику. Водночас зв'язок між ІМТ та ОТ також був статистично значущим (коефіцієнт Спірмена – 0,774). Згідно з результатами проведеного дослідження, загальна поширеність порушень вуглеводного обміну за ІМТ у вибірці становила 12,8% (4,5% – серед чоловіків, 8,3% – серед жінок), а поширеність діабету – 1,2% (0,3% – у чоловіків, 0,9% – у жінок). Навіть серед осіб з нормальною масою тіла, але збільшеним об'ємом талії, предіабет діагностовано у 6 випадках (1,6%).

Серед пацієнтів з надмірною вагою предіабет був діагностований у 11 осіб (4,4%), а серед пацієнтів з ожирінням I ступеня – у 28 осіб (25%), з них 2 особи мали цукровий діабет (1,7%). У пацієнтів з ожирінням II ступеня предіабет виявлено у 31,8%, а діабет – у 1,9%. Серед осіб з ожирінням III ступеня предіабет зафіксовано у 42,6%, а діабет – у 11,4%. Загалом, спостерігалось зростання частоти порушень вуглеводного обміну у клінічній групі залежно від рівня ІМТ. Важливо зазначити, що навіть при початкових змінах ІМТ (надмірна вага) вже були виявлені порушення обміну вуглеводів,

що можна пояснити наявністю інсулінорезистентності на тлі зайвої ваги. Аналіз поширення порушень вуглеводного обміну з урахуванням гендерних відмінностей серед пацієнтів з нормальною масою тіла, надмірною вагою та різними ступенями ожиріння показав, що серед осіб з нормальною масою тіла предіабет (гіперглікемія натще) було виявлено у 3 осіб (2,94%), з них у 0,7% чоловіків і 2,24% жінок. Серед пацієнтів з надмірною вагою гіперглікемію натще було виявлено у 8,9% осіб (2,9% – чоловіків, 6% – жінок). Серед пацієнтів з ожирінням I ступеня предіабет був діагностований у 27,9% осіб (2,3% чоловіків, 25,6% жінок), при цьому у 2 жінок (2,7%) вперше виявлено ЦД. У групі з ожирінням II ступеня предіабет був виявлений у 60,8% осіб (18,8% чоловіків і 42% жінок), а діабет – у 3,6% (1,4% чоловіків і 2,2% жінок). Серед пацієнтів з ожирінням III ступеня предіабет виявлено у 87% осіб (40% чоловіків і 47% жінок), а цукровий діабет був найбільш поширений – 28,8% випадків (5% чоловіків і 23,8% жінок). Отже, порушення вуглеводного обміну прогресували зі збільшенням ІМТ, враховуючи статеві особливості. Перевага виявлення порушень серед жінок пояснюється більшою кількістю жінок у клінічній групі, а також фізіологічними змінами, оскільки 84% жінок цієї групи перебували в клімактеричному віці.

Таким чином, велика кількість ускладнень ЦД 2 типу у Вінницькій області пов'язана з декомпенсацією захворювання та відсутністю адекватного контролю за факторами ризику прогресування хвороби. Основним фактором ризику для розвитку ЦД є надмірна вага та ожиріння. Чоловіки мають вищу частоту зустрічі з факторами ризику розвитку ЦД 2 типу, ніж жінки (66,9% проти 43,3%), проте порушення вуглеводного обміну (предіабет і ЦД) частіше реєструються серед жінок (9,2% проти 4,8%). Ступінь ожиріння не має значного впливу на виразність змін вуглеводного обміну. Ми визначили, що вік 35-45 років є критичним для збору анамнезу щодо факторів ризику розвитку цукрового діабету 2 типу, вимірювання об'єму талії та розрахунку індексу маси тіла з метою прогнозування порушень вуглеводного обміну. Результати цього дослідження стануть основою для розробки профілактичних заходів щодо

боротьби з цукровим діабетом. Надалі буде створено алгоритм ведення осіб з факторами ризику діабету, який буде впроваджений в медичну практику.

Результати дослідження, які представлені у даному розділі дисертації, оприлюднені у друкованих роботах [223, 225].

РОЗДІЛ 4

СТАН ОБМІННИХ ПРОЦЕСІВ І АНТРОПОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ ФЕНОТИПАМИ ОЖИРІННЯ

4.1. Порушення вуглеводного обміну, антропометричні дані у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння

На першому етапі дослідження ми проаналізували 88 пацієнтів (25 чоловіків (28%), віком $39,06 \pm 10,87$ років і 63 жінки (72%) віком $36,11 \pm 12,34$ р. Статистично достовірної різниці за віком між статтю не було доведено, $p \geq 0,05$, відповідно у дослідженні використовували середній показник – $37,42 \pm 11,77$ років.

Було створено 4 клінічні групи, серед яких проведено порівняння антропометричних даних. Клінічні групи: фенотип I (ФІ) – метаболічно здорове ожиріння при нормальній вазі, фенотип II (ФІІ) – метаболічно нездорове ожиріння при нормальній вазі, фенотип III (ФІІІ) – метаболічно здорове ожиріння і фенотип IV (ФІV) – метаболічно нездорове ожиріння (табл. 4.1).

Пацієнти групи ФІ мали ІМТ $24,37 \pm 2,42$ кг/м², що підтверджує відсутність ожиріння в цій групі, однак ОТ та рівень вісцерального жиру, жирової маси за результатом біоімпедансного аналізу вище нормативних значень, що може свідчити про початкові прояви інсулінорезистентності. Розраховано співвідношення ОТ/зросту у пацієнтів ФІ, що підтверджує наявність вісцерального ожиріння в обстеженої групи не дивлячись на нормальний рівень ІМТ, оскільки показник ОТ/зросту наближений до верхніх референтних норм у жінок та перевищує нормативний показник у чоловіків ФІ. Показники САТ і ДАТ у пацієнтів були в межах референтних значень. За результатами біохімічного дослідження у пацієнтів даної клінічної групи не було порушень обміну сечової кислоти (нормурикемія), рівень амінотрансфераз та креатиніну був в межах референтних норм.

Таблиця 4.1

Антропометричні показники залежно від фенотипу ожиріння

Показники	ФІ (n=23)		ФІІ (n=21)		ФІІІ (n=22)		ФІV (n=22)		Референтні норми
ІМТ, кг/м ²	24,37±2,42		24,45±0,67 ¹		38,81±8,07 ^{1,2}		33,09±2,07 ^{1,2,3}		18,5-24,9
ВЖ, %	10,91±2,93		12,85±2,45		19,40±5,87 ^{1,2}		17,40±3,44 ^{1,2,3}		<9
ОТ, см	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Жінки: <80 Чоловіки: <94
	88,42 ± 9,61	78,22 ±10,76	96,3 5±7,54	92,1 4±4,27	108,5 6±9,36 ¹	99,8 1±7,76 ¹	119,64 ± 10,23 ^{1,2}	105,33 ± 8,42 ^{1,2}	
ОТ/ЗРІС Т	0,51± 0,11	0,46 0,06	0,54 ±0,18	0,55 ±0,32	0,64 ± 0,26	0,61 ± 0,15 ¹	0,75±0 ,23 ^{1,2}	0,64±0 ,17 ^{1,2}	<0,5
Жирова маса,%	40,21±9,86		51,92±5,46		78,13±12,34 ^{1,2}		99,41±21,19 ^{1,2,3}		15 – 30%
М'язева маса, %	31,45±4,52		39,76±10,77		42,61±5,98 ¹		51,34±9,65 ^{1,2}		30 – 40%
Вода,%	49,91±1,78		51,32±2,26		59,12±4,75		68,44±7,43 ^{1,2}		50 – 60%

Примітка: вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з відповідними групами ФІ (¹), ФІІ (²) і ФІІІ (³).

У пацієнтів групи ФІІ відмічено метаболічні порушення, що можна пояснити зростанням ОТ (як прояв інсулінорезистентності у чоловіків і жінок) і накопиченням ВЖ, що достовірно відрізнялося від показників референтних

норм, ($p \leq 0,05$). Співвідношення ОТ/зросту перевищувало референтні норми у пацієнтів ФІІ, не залежно від статі. У 16 пацієнтів (76%) цієї групи спостерігали підвищення артеріального тиску (САТ – $145,51 \pm 15,05$ мм рт. ст, ДАТ – $85,07 \pm 8,42$ мм рт. ст.). Ці показники були вірогідно вищими у порівнянні з групою ФІ ($p \leq 0,05$). За біохімічним аналізом обстежених пацієнтів у 10 пацієнтів (48%) було зафіксовано початкові зміни пуринового обміну, а рівень креатиніну був у межах норми. У 12 пацієнтів (57%) відмічалися підвищення АЛТ, АСТ, що можна пов'язати з розвитком метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки.

Однак, у пацієнтів групи ФІІІ навіть при наявному ожирінні (ІМТ – $38,81 \pm 8,07$ кг/м²), що достовірно відрізнялося від даних ІМТ пацієнтів ФІІ та ФІ, ($p \leq 0,05$). Показники ОТ, співвідношення ОТ/зросту перевищувало референтні норми, що підтверджувало прогресування вісцерального ожиріння в обстеженої групи ФІІІ. Показники САТ ($115,90 \pm 4,53$ мм рт ст) і ДАТ ($73,40 \pm 5,43$ мм рт ст) не виходили за межі референтних значень, що свідчить про наявність метаболічно здорового ожиріння у цій групі, не дивлячись на достовірно вищі показники ОТ ($115,92 \pm 16,65$ см), порівняно з групою Ф І, ($p \leq 0,05$) та рівня ВЖ ($19,40 \pm 5,87\%$), порівняно з групою Ф І та Ф ІІ, ($p \leq 0,05$). Попри це, рівень АЛТ та АСТ у 8 пацієнтів (36%) був вище референтних значень – АЛТ ($78,41 \pm 12,98$ ОД/л), АСТ ($52,76 \pm 11,41$ ОД/л), що вказувало на метаболічно-асоційовану стеатотичну хворобу печінки. Рівень сечової кислоти, креатиніну, альбуміно-креатинінового співвідношення були в межах референтних значень.

У пацієнтів групи ФІІІІ було підтверджено наявність метаболічно нездорового ожиріння. Показник ІМТ в обстежених цієї групи становив ($33,09 \pm 2,07$ кг/м²), що достовірно відрізнявся порівняно з пацієнтами групи ФІ, ФІІ, ФІІІ, ($p \leq 0,05$). Рівень вісцерального жиру та окружність талії, співвідношення ОТ/зросту у даній клінічній групі достовірно перевищували показники референтних норм та результатів обстеження пацієнтів ФІ, ФІІ, ФІІІ, ($p \leq 0,05$), а рівень САТ ($136,09 \pm 10,69$ мм рт ст) і ДАТ ($82,52 \pm 6,31$ мм рт ст)

підтверджували артеріальну гіпертензію. В усіх пацієнтів ФІV було діагностовано метаболічно- асоційовану стеатотичну хворобу печінки, у 16 обстежених пацієнтів (60%) вперше виявлено гіперурикемію, у 6 пацієнтів (27%) мікроальбумінурію, що підтверджувалася рівнем альбумін-креатинінового коефіцієнту ($58,71 \pm 8,33$ нг/мл).

Отримані результати демонструють важливість вчасного визначення до якої клінічної групи згідно з фенотипом ожиріння відноситься пацієнт з метою попередження подальших ризиків розвитку метаболічних змін та діагностики змін серцево-судинної системи.

При аналізі результатів дослідження вуглеводного обміну згідно фенотипів ожиріння було встановлено, що у пацієнтів клінічної групи ФІ не було порушень вуглеводного обміну, показники глікемії натще, постпрандіальної глікемії та глікованого гемоглобіну не перевищували референтних норм (табл. 4.2). Тоді як у пацієнтів групи ФІІ згідно з даними вивчення вуглеводного обміну навіть при нормальній масі тіла діагностовано стан предіабету, оскільки рівні глікемії натще ($5,71 \pm 0,14$ ммоль/л), постпрандіальної глікемії ($7,70 \pm 0,47$ ммоль/л) та глікованого гемоглобіну ($5,72 \pm 0,10$ %), достовірно вище референтних показників пацієнтів ФІ, ($p \leq 0,05$). Варто зазначити, що у пацієнтів групи ФІІІ при підтвердженому ожирінні ($IMT - 38,81 \pm 8,07$ кг/м²) не спостерігалися зміни вуглеводного профілю. Показники рівня глікемії натще, постпрандіальної глікемії та глікованого гемо-глобіну входили у референтні норми, незважаючи на наявність ожиріння, та були вірогідно нижчими у порівнянні з пацієнтами групи ФІІ ($p \leq 0,05$).

У пацієнтів групи ФІV було виявлено порушення вуглеводного обміну при наявності ожиріння ($IMT - 33,09 \pm 2,07$ кг/м²). Результати аналізу вуглеводного обміну пацієнтів групи ФІV є вірогідно вищими у порівнянні з показниками пацієнтів групи ФІІІ і ФІ ($p \leq 0,05$).

Показники вуглеводного обміну пацієнтів у залежності від фенотипу ожиріння

Показники	ФІ (n=23)	ФІІ (n=21)	ФІІІ (n=22)	ФІV (n=22)	Референ тні норми
Глюкоза натще, ммоль/л	4,86±0,45	5,71±0,14 ¹	4,85±0,43 ²	5,79±0,14 ^{1,3}	3,3-5,5
ППГ, ммоль/л	6,46±0,55	7,70±0,47 ¹	6,70±0,65 ²	8,56±1,11 ^{1,2,3}	≤7,8
HbA1c, %	5,11±0,25	5,72±0,10 ¹	5,32±0,16 ²	5,80±0,20 ^{1,3}	≤5,5

Примітка: вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з відповідними групами ФІ (¹), ФІІ (²) і ФІІІ (³).

4.2. Стан ліпідного обміну у пацієнтів залежно від фенотипу ожиріння

Відомо, що наявність та ступінь загального і вісцерального ожиріння у хворих тісно пов'язана з дисліпідемією та ризиком ССЗ. За змінами ліпідного спектру сироватки крові можна спрогнозувати розвиток і прогресування атерогенезу.

У пацієнтів ФІ не було встановлено достовірних відмінностей показників ліпідного профілю порівняно з референтними показниками, що підтверджують дані літератури про метаболічне здорове ожиріння при нормальній вазі незалежно від статі.

При аналізі результатів клінічної групи ФІІ значення загального холестерину ($5,99 \pm 0,61$ ммоль/л), тригліцеридів ($1,93 \pm 0,21$ ммоль/л), ЛПНЩ ($3,88 \pm 0,51$ ммоль/л) та індексу атерогенності ($3,96 \pm 0,68$) перевищували

нормативні показники та достовірно відрізнялися від результатів групи ФІ, ($p \leq 0,05$). У пацієнтів ФІІ показники ліпідного профілю не виходили за межі референтних норм, були достовірно нижчими порівняно з обстеженими групи ФІ, ($p \leq 0,05$). Результати ліпідного обміну пацієнтів ФІV з підтвердженим ожирінням за ІМТ ($33,09 \pm 2,07 \text{ кг/м}^2$) були очікуваними і підтверджували дані літератури про метаболічно нездорове ожиріння, оскільки усі фракції ліпідограми були достовірно вищими порівняно з пацієнтами клінічної групи ФІ та ФІІ, ($p \leq 0,05$), (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Показники ліпідного спектру пацієнтів залежно від фенотипу ожиріння

Показники	ФІ (n=23)	ФІІ (n=21)	ФІІІ (n=22)	ФІV (n=22)	Референтні норми
ХС, ммоль/л	$4,55 \pm 0,70$	$5,99 \pm 0,61^1$	$5,18 \pm 0,14^2$	$6,48 \pm 1,09^{1,3}$	$< 5,2$
ТГ, ммоль/л	$0,89 \pm 0,35$	$1,93 \pm 0,21^1$	$1,17 \pm 0,38^2$	$1,93 \pm 0,52^{1,3}$	$< 1,7$
ЛПНЩ, ммоль/л	$2,61 \pm 0,37$	$3,88 \pm 0,51^1$	$2,68 \pm 0,61^2$	$4,25 \pm 0,89^{1,3}$	2,6-3,3
ЛПВЩ, ммоль/л	$1,26 \pm 0,17$	$1,11 \pm 0,08$	$1,66 \pm 0,46^2$	$1,12 \pm 0,08$	1,03-1,55
ІА	$2,04 \pm 0,54$	$3,96 \pm 0,68^1$	$2,51 \pm 0,31^2$	$3,90 \pm 0,55^{1,3}$	< 3

Примітка: вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з відповідними групами ФІ (¹), ФІІ (²) і ФІІІ (³).

За результатами вуглеводного та ліпідного обмінів було поставлено задачу проаналізувати наявність та/або прогресування інсулінорезистентності за розрахунком тригліцерид-глюкозного індексу (ТГГІ).

ТГГІ – маркер для виявлення інсулінорезистентності та є прогностичним тестом прогнозування серцево-судинного ризику у пацієнтів з надлишковою масою тіла [198]. Розрахунок даного індексу є альтернативою більш складним

дослідженням, таким як індекс НОМА (підтвердження інсулінорезистентності) та УЗД сонних артерій з метою визначення ризиків ССЗ (табл. 4.4)

Таблиця 4.4

Показник тригліцерид-глюкозного індексу у пацієнтів залежно від фенотипу ожиріння

Показники	ФІ (n=23)	ФІІ (n=21)	ФІІІ (n=22)	ФІV (n=22)	Референтні норми
ТГГІ	3,78±0,70	5,71±0,55 ¹	4,61±0,34	7,08±0,99 ^{1,2,3}	<3

Примітка: вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з відповідними групами ФІ (¹), ФІІ (²) і ФІІІ (³).

ТГГІ перевищував референтні норми у пацієнтів усіх фенотипів ожиріння, що підтверджувало наявну інсулінорезистентність в обстежених пацієнтів. У пацієнтів ФІ ТГГІ перевищував верхні референтні норми, що вказувало на наявну інсулінорезистентність у даної групи пацієнтів. Рівень ТГГІ у пацієнтів ФІІ прогресивно зростав, що становило статистично достовірну різницю з показниками ТГГІ групи ФІ, ($p \leq 0,05$). У пацієнтів групи ФІІІ при метаболічно здоровому ожиріння також було підтверджено інсулінорезистентність, але показник був нижчим порівняно з результатами групи ФІІ, достовірної різниці не було встановлено, ($p \geq 0,05$). У пацієнтів ФІV показники ТГГІ значно перевищували верхню межу референтної норми та достовірно відрізнялися, порівняно з результатами ТГГІ пацієнтів ФІ, ФІІ та ФІІІ, ($p \leq 0,05$).

Цікавим був аналіз стану вуглеводного і ліпідного обмінів у пацієнтів з надлишковою масою тіла ($IMT < 30 \text{ кг/м}^2$) та наявним ожирінням ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$). Надлишкова маса тіла (IMT до 30 кг/м^2) є також небезпечною в плані розвитку метаболічних порушень, як і сам діагноз ожиріння ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$). Була поставлена задача провести аналіз показників вуглеводного та ліпідного

обмінів, антропометричних показників, за результатами якого пацієнтів груп ФІ і ФІІ було об'єднано в клінічну групу І (в усіх обстежених ІМТ $<30 \text{ кг/м}^2$), ОТ $(91,88 \pm 8,57 \text{ см}$ у чоловіків; $85,31 \pm 7,51 \text{ см}$ у жінок), %ВЖ $(11,88 \pm 2,69\%)$.

Пацієнтів груп ФІІІ і ФІІІІ об'єднали в клінічну групу ІІ (ІМТ $>30 \text{ кг/м}^2$), ОТ $114,11 \pm 9,79 \text{ см}$ у чоловіків; $85,31 \pm 7,51 \text{ см}$ у жінок і відсоток вісцерального жиру $(18,4 \pm 4,6\%)$. Показники об'єму талії та відсоток вісцерального жиру вже виходять за референтні норми, що вказує на можливість метаболічних розладів.

За результатами порівняльної характеристики пацієнтів клінічної групи І та клінічної групи ІІ відповідно до даних вуглеводного обміну не було зафіксовано вірогідної різниці між показниками глюкози натще, ППГ і HbA1c, $(p \geq 0,05)$. (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Показники вуглеводного обміну в залежності від ІМТ

Показники	Клінічна група І, n=44	Клінічна група ІІ, n=44	Референтні норми
Глюкоза натще, ммоль/л	$5,27 \pm 0,55$	$5,32 \pm 0,57$	3,3-5,5
ППГ, ммоль/л	$7,05 \pm 0,79$	$7,63 \pm 1,30$	$\leq 7,8$
HbA1c, %	$5,40 \pm 0,36$	$5,56 \pm 0,30$	$\leq 5,5$

У клінічній групі І у 23% пацієнтів було вперше діагностовано гіперглікемію натще і у 27% пацієнтів – порушення толерантності до глюкози, тоді як в клінічній групі ІІ у 19% пацієнтів – гіперглікемія натще і у 43% пацієнтів – порушення толерантності до глюкози. Тобто, пацієнти як клінічної групи І, так і клінічної групи ІІ незалежно від ІМТ мали ризики до цукрового діабету.

За показниками ліпідного спектра (ХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ і ТГ) не було виявлено вірогідної різниці між двома клінічними групами обстежених, $(p \geq 0,05)$. Однак, гіперхолестеринемія у верхніх референтних межах

(ХС > 5,2 ммоль/л) спостерігалась у 57% пацієнтів клінічної групи I та у 70% пацієнтів клінічної групи II. Гіпертригліцеридемію (ТГ > 1,7 ммоль/л) було зафіксовано у 32% пацієнтів клінічної групи I та у 40% пацієнтів клінічної групи II. Концентрація ЛПНЩ була значно підвищена в обох групах: у пацієнтів I клінічної групи рівень ЛПНЩ був вище референтних значень (2,6-3,3 ммоль/л) у 68% випадків, у II клінічній групі – у 79% обстежених пацієнтів. Концентрація ЛПВЩ зафіксована нижчою нижніх референтних значень (1,03-1,55 ммоль/л) у 39% пацієнтів клінічної групи I і у 43% пацієнтів клінічної групи II, але вірогідної різниці між групами обстежених не було відзначено ($p > 0,05$). Загалом, кількість зафіксованих випадків відхилення від норми рівнів ХЛ, ТГ, ХС-ЛПНЩ та ХС-ЛПВЩ у сироватці крові пацієнтів з ожирінням була вищою, порівняно з групою без ожиріння, що можна пояснити більш вираженим розвитком порушень метаболізму (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Показники ліпідного обміну в залежності від ІМТ

Показники	Клінічна група I, (n=44)	Клінічна група II, (n=44)	Референтні норми
ХС, ммоль/л	5,24±0,97	5,83±1,08	<5,2
ТГ, ммоль/л	1,20±0,70	1,55±0,59	<1,7
ЛПНЩ, ммоль/л	3,22±0,77	3,46±1,09	2,6-3,3
ЛПВЩ, ммоль/л	1,09±0,16	1,08±0,36	1,03-1.55
ІА	3,96±0,71	4,10±0,77	<3

При розрахунку ТГГІ у пацієнтів залежно від ІМТ, отримали наступні результати: результати розрахунку ТГГІ перевищували референтні норми в обох клінічних групах пацієнтів. Результати обстеження I клінічної групи підтверджують дані літератури, що навіть при надлишковій вазі у пацієнтів спостерігається інсулінорезистентність, яка достовірно відрізняється від

референтних нормативних значень, $p \leq 0,05$. Показник ТГГІ у пацієнтів клінічної групи II достовірно відрізняється від нормативних значень та результатів обстеження клінічної групи I, $p \leq 0,05$ (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Показники тригліцерид-глюкозного індексу у пацієнтів залежно від ІМТ

Показники	Клінічна група I, (n=44)	Клінічна група II, (n=44)	Референтні норми
ТГГІ	4,19±0,52	6,39±0,77 ¹	<3

Примітка: вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з відповідними групами КГІ (¹), КГІІ (²).

Таким чином, узагальнюючи результати дослідження даного розділу, можна виділити наступне: ІМТ як показник надлишкової маси тіла та ступеня ожиріння не віддзеркалює тих важливих метаболічних порушень, які надалі сприяють формуванню компонентів МС і як наслідок розвитку порушення вуглеводного, ліпідного обмінів та змін зі сторони серцево-судинної системи.

Отримані результати свідчать, що не завжди при ожирінні будуть зміни вуглеводного обміну і ліпідного обміну, що демонструють результати обстежень пацієнтів ФІІІ, в яких показники вуглеводного і ліпідного обмінів були в межах норми не зважаючи на підтверджене ожиріння. Разом з тим, в осіб групи ФІІ з нормальним ІМТ відзначаються початкові зміни метаболічних показників, що можна співставити зі зростанням ОТ, коефіцієнтом ОТ/зросту та рівнем ВЖ. Ці показники збільшуються у пацієнтів групи ФІV виступаючи тригером розвитку у них метаболічних порушень з подальшим розвитком конкретних діагнозів.

При оцінці клінічного значення надлишкової ваги необхідно оцінювати ОТ, коефіцієнт ОТ/зросту, відсоток ВЖ, ТГГІ як важливих показників

абдомінального ожиріння, що впливають на формування фенотипу ожиріння та прогресування інсулінорезистентності.

Ступінь вісцерального ожиріння є основним предиктором подальшого розвитку інсулінорезистентності, порушення вуглеводного і ліпідного обмінів, що стає причиною кардіометаболічних порушень, які характерні для груп ФІІ і ФІІІ. Скринінг осіб на встановлення фенотипу ожиріння дасть можливість більш дієво попередити розвиток ЦД 2-го типу та серцево-судинної патології.

Результати дослідження, які представлені у даному розділі дисертації, оприлюднені у друкованих роботах [220, 229, 231, 228, 224].

РОЗДІЛ 5

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ТА ФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ В ОСІБ З РІЗНИМИ ФЕНОТИПАМИ ОЖИРІННЯ

5.1. Ризики серцево-судинних захворювань за калькуляторами SCORE2 та QRISK

Виявлення факторів ризику серцево-судинної патології дозволяє провести стратифікацію ризиків та виділити осіб з несприятливим прогнозом та більш агресивно впливати на попередження розвитку серцево-судинних захворювань. Для оцінки десятирічного ризику серцево-судинних захворювань у дослідженні використовували два онлайн-калькулятори (опитувальники) – SCORE-2 та QRISK-3.

В опитувальнику SCORE-2 аналізувались наступні фактори ризику: вік, шкідливі звички, рівень артеріального тиску, загального холестерину і холестерину ліпопротеїнів високої щільності, і фактори, пов'язані з діабетом (рівень глікованого гемоглобіну, розрахунковий рівень клубочкової фільтрації).

Для більш точного прогнозу серцево-судинних подій було проаналізовано дані оновленого калькулятора QRISK-3, який враховував крім вищевказаних факторів, показники антропометричних даних, супутні аутоімунні захворювання, прийом суміжної медикаментозної терапії (зокрема, глюкокортикостероїди).

При порівнянні прогнозу за калькуляторами було доведено, що найбільш прогностичним є калькулятор QRISK-3, де враховано більше факторів ризику особливо антропометричні дані (об'єм талії, ІМТ), які за даними нашого дослідження в майбутньому вдвоє підвищують ризики прогресування серцево-судинних захворювань за рахунок прогресування інсулінорезистентності у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння.

За результатами опитувальника SCORE-2, де не було враховано антропометричні дані, отримали наступне співвідношення ризиків серцево-судинних захворювань на майбутні 10 років: ризик при ФІ – 3%, ФІІ – 6%, ФІІІ – 4%, ФІV – 8%. Таким чином, у пацієнтів з метаболічно здоровим фенотипом ожиріння ризики серцево-судинних подій були низькими.

При аналізі результатів опитувальника QRISK-3 навіть при метаболічно здорових фенотипах ожиріння ризики зростали вдвічі, що провокує прогресування серцево-судинних ускладнень. Нами встановлено по двох калькуляторах – підвищення співвідношення ризиків ССЗ в групах ФІІ та ФІV, де присутні метаболічні порушення (рис. 5.1).

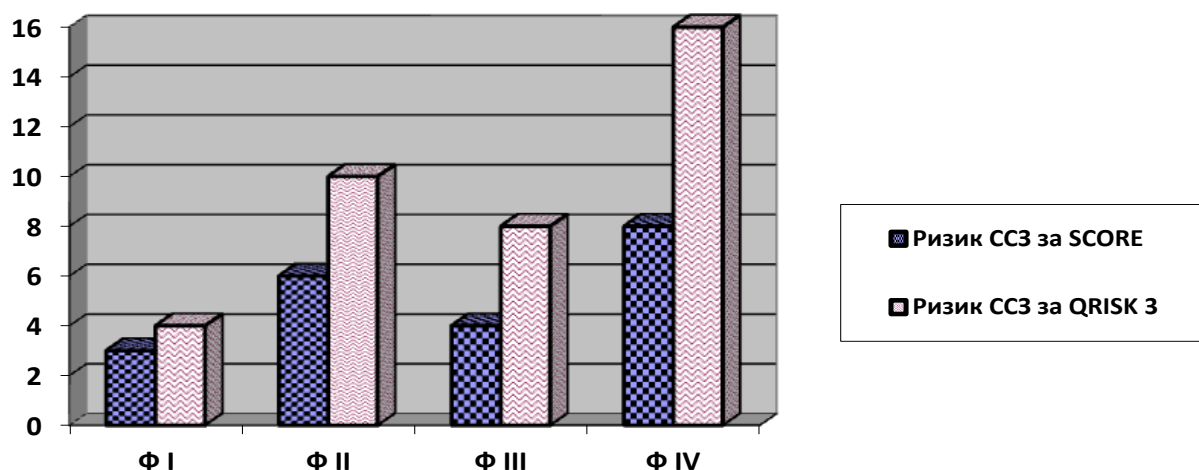


Рис. 5.1. Порівняльна характеристика ризиків серцево-судинних захворювань за калькулятором SCORE-2 та QRISK-3

Враховуючи визначені фактори ризику ССЗ, було вивчено функціональний стан серцево-судинної системи у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння за допомогою ЕКГ. У пацієнтів клінічної групи ФІ не було зафіксовано порушення ритму та провідності. Показники АТ відповідали референтним нормам. В обстежених групи ФІІ у 12 пацієнтів було діагностовано гіпертрофію лівого шлуночка. На ЕКГ це проявлялося збільшенням амплітуди хвилі R у "лівих" відведеннях (І, аVL та V4-V6) та

збільшенням глибини S у "правих" відведеннях (III, аVR, V1-V3), у 16 пацієнтів (76%) цієї групи спостерігали підвищення артеріального тиску (САТ – $145,51 \pm 15,05$ мм рт. ст, ДАТ – $85,07 \pm 8,42$ мм рт. ст.). Ці показники були вірогідно вищими у порівнянні з групою ФІ ($p \leq 0,05$). У 3 пацієнтів групи ФШ було діагностовано за результатом ЕКГ неповну блокаду правої ніжки пучка Гіса, що відображалось на ЕКГ розширенням QRS до 120 мсек, розширенням та поглибленням S у лівих відведеннях I, аVL, V5 – V6. При вимірюванні АТ показники САТ і ДАТ у пацієнтів групи ФШ не виходили за межі референтних значень. У 20 пацієнтів групи ФІV за результатами ЕКГ було підтверджено гіпертрофію лівого шлуночка. Показники АТ в усіх обстежених цієї групи відповідали артеріальній гіпертензії, рівень САТ ($136,09 \pm 10,69$ мм рт ст) і ДАТ ($82,52 \pm 6,31$ мм рт ст) та достовірно відрізнялися від ФІ, ФШ ($p \leq 0,05$). Аналіз стажу артеріальної гіпертензії у пацієнтів ФП склав $4,82 \pm 1,13$ р., тоді як у пацієнтів з метаболічно нездоровим ожирінням тривалість артеріальної гіпертензії становила $6,31 \pm 0,41$ р.

5.2. Показники функції жирової тканини у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння

В обстежених пацієнтів з різними фенотипами ожиріння було досліджено активність адипоцитів жирової тканини (табл.5.1). Рівень лептину при усіх фенотипах ожиріння був вище референтних значень (3,7 – 11,1 нг/мл). Аналізуючи показники за статтю, достовірної різниці за гендерною складовою не було виявлено, тому використовували середній показник даних. Як показало дослідження показник лептину зростає з прогресуванням надлишкової маси тіла і становив достовірну різницю між групою пацієнтів з метаболічно нездоровим ожирінням (ФІV) та клінічною групою пацієнтів ФІ (метаболічно здорове ожиріння при надлишковій вазі) та ФІІ (метаболічно нездорове

ожиріння при надлишковій вазі), $p \leq 0,05$. При порівнянні показників лептину крові кожного фенотипу ожиріння з групою контролю було зафіксовано достовірну різницю показників, $p \leq 0,05$.

Рівень адипонектину з прогресуванням вісцерального ожиріння був максимально наближений до середнього референтного значення: $9,88 \pm 3,06$ мкг/мл у пацієнтів ФІ та $8,47 \pm 3,76$ мкг/мл у пацієнтів Ф ІV, достовірної різниці показників між даними фенотипами не було виявлено, $p \geq 0,05$, але достовірно був нижчим порівняно з групою контролю ($16,94 \pm 3,311$ мкг/мл). За гендерною складовою достовірної різниці не було виявлено, тому у дослідженні використовували середній показник даних. При порівнянні рівня адипонектину крові між пацієнтами групи ФІІ та ФІІІ, ФІV було встановлено достовірну різницю показників, $p \leq 0,05$. Порівнюючи з групою контролю, статистично вірогідна різниця показників за рівнем адипонектину була у пацієнтів ФІ, ФІІ, ФІІІ, ФІV, $p \leq 0,05$.

При проведенні кореляційного аналізу між показниками лептину та адипонектину в групах обстежених кореляційні зв'язки відсутні ($r = -0,05$). Аналізуючи отримані результати співвідношення адипонектину до лептину було встановлено, що з прогресуванням маси тіла, співвідношення адипонектину до лептину достовірно знижувалося, порівнюючи результати пацієнтів групи ФІІІ ($0,59 \pm 0,19$) з пацієнтами групи ФІІ ($0,82 \pm 0,29$), $p \leq 0,05$; при аналізі показника адипонектин-лептинового співвідношення у пацієнтів групи ФІV, було отримано достовірну різницю з показниками груп пацієнтів ФІ, ФІІ. Отримані результати прогнозовані і підтверджують дані літератури, що зі зростанням ІМТ (особливо за рахунок вісцерального жиру) спостерігається тенденція до підвищення лептину (ознаки лептинорезистентності) і зниження адипонектину, що в результаті і відображалось на співвідношенні між даними показниками.

Таблиця 5.1.

**Показники функції жирової тканини в осіб з різними фенотипами
ожиріння**

Показник	Ф I (n=23)	ФII (n=21)	ФIII (n=22)	ФIV (n=22)	Група контролю (n=31)
Лептин, нг/мл	13,20±4,23	13,29±4,33	14,79±4,43	16,69±4,02 ^{1,2}	6,93±0,95
Адипонектин, мкг/мл	9,88±3,06	10,95±5,54	8,75±3,64 ²	8,47±3,76 ²	16,94±3,11
Співвідношення адипонектину до лептину	0,74±0,12	0,82±0,29	0,59±0,19 ²	0,50±0,11 ^{1,2}	1,52±0,56

Примітка: вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з відповідними групами ФI (¹), ФII (²), ФIII (³).

Цікавим є аналіз порівняння функції жирової тканини у пацієнтів з надлишковою масою тіла ($IMT < 30 \text{ кг/м}^2$) та наявним ожирінням ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$). Пацієнтів груп ФI і ФII було об'єднано в клінічну групу I (в усіх обстежених $IMT < 30 \text{ кг/м}^2$), ОТ ($91,88 \pm 8,57$ см у чоловіків; $85,31 \pm 7,51$ см у жінок), %ВЖ ($11,88 \pm 2,69\%$). При аналізі відсоткового співвідношення ВЖ за гендерною складовою не було виявлено достовірної різниці даних, тому у дослідженні використовували середній показник даних ВЖ.

Пацієнтів груп ФIII і ФIV об'єднали в клінічну групу II ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$), ОТ $114,11 \pm 9,79$ см у чоловіків; $85,31 \pm 7,51$ см у жінок і відсоток вісцерального жиру ($18,4 \pm 4,6\%$).

Аналізуючи показники лептину у пацієнтів клінічної групи I, достовірної різниці за статтю не було зафіксовано, тому у дослідженні використовували

середній показник даних ($13,24 \pm 4,28$ нг/мл), що перевищує референтні норми та достовірно відрізняється від контрольної групи, $p \leq 0,05$.

З прогресуванням ожиріння, із зростанням ІМТ рівень лептину II клінічної групи ($15,74 \pm 4,22$ нг/мл) був достовірно вище порівняно з показниками групи контролю, $p \leq 0,05$.

При порівнянні рівня лептину у пацієнтів I та II клінічних груп не було зафіксовано достовірної різниці даних ($p \geq 0,05$), що свідчить про наявну лептинорезистентність в обох клінічних групах. Тоді як, порівнюючи показники лептину з групою контролю, було доведено достовірну різницю результатів обстеження, $p \leq 0,05$.

У пацієнтів I клінічної групи рівень адипонектину був нижче референтних значень ($10,41 \pm 4,30$ мкг/мл). При аналізі показників рівня адипонектину за статтю не було доведено достовірної різниці, $p \geq 0,05$, тому у дослідженні використовували середній показник даних адипонектину. У пацієнтів II клінічної групи було зафіксовано динамічне зниження рівня адипонектину ($8,61 \pm 3,70$ мкг/мл), що підтверджує прогресування лептинорезистентності при підвищенні ІМТ. За результатами порівняльної характеристики пацієнтів клінічної групи I та клінічної групи II відповідно до даних адипоцитокінів було зафіксовано вірогідну різницю між показниками адипонектину відповідно до груп пацієнтів, $p \leq 0,05$. При порівнянні результатів рівня адипонектину пацієнтів I та II клінічних груп з групою контролю, було доведено достовірну різницю показників, $p \leq 0,05$. Аналізуючи отримані результати співвідношення адипонектину до лептину між I і II клінічними групами, було виявлено, що у пацієнтів з наявним ожирінням за ІМТ (II клінічна група) співвідношення адипонектин до лептину було достовірно нижчим ($0,54 \pm 0,15$), порівнюючи з результатами пацієнтів I клінічної групи та даними контрольної групи ($1,52 \pm 0,56$; $p \leq 0,05$). Зниження співвідношення адипонектину до лептину підтверджує наявність системного запалення і ризик розвитку серцево-судинної патології у пацієнтів зі збільшенням маси тіла (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Показники функції жирової тканини в осіб залежно від ІМТ

Показник	Клінічна група I, n=44	Клінічна група II, n=44	Група контролю (n=31)
Лептин, нг/мл	13,24±4,28	15,74±4,22	6,93±0,95
Адипонектин, мкг/мл	10,41±4,30	8,61±3,70	16,94±3,11
Співвідношення адипонектину до лептину	0,78±0,20	0,54±0,15 ¹	1,52±0,56

Примітка: вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з клінічною групою I (¹).

Для підтвердження лептинорезистентності у пацієнтів відповідно до фенотипу ожиріння було розраховано коефіцієнти Лептин/ІМТ та Лептин/ТГ, які є достовірними критеріями лептинорезистентності у пацієнтів з надлишковою масою тіла (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Коефіцієнти лептинорезистентності у пацієнтів залежно від фенотипів
ожиріння**

Коефіцієнти лептино- резистентності	ФІ (n=23)	ФІІ (n=21)	ФІІІ (n=22)	ФІV (n=22)	Група контролю (n=31)
Лептин/ІМТ	0,54±0,16	0,54±0,12	0,38±0,09 ^{1,2}	0,50±0,13 ³	0,36±0,05
Лептин/ТГ	10,83±2,46	6,92±0,56 ¹	12,6±1,22 ^{1,2,4}	8,6±0,24 ^{1,3}	5,95±0,21

Примітка: вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з відповідними групами ФІ (¹), ФІІ (²), ФІІІ (³), ФІV (⁴).

При дослідженні коефіцієнту Лептин/ІМТ найвищий результат був у пацієнтів групи ФІ – $0,54 \pm 0,16$ та ФІІ – $0,54 \pm 0,12$, не дивлячись на відсутність ожиріння за показником ІМТ, що мало достовірну різницю при порівнянні з ФІІІ та групою контролю, $p \leq 0,05$.

Коефіцієнт Лептин/ТГ був найвищим у пацієнтів групи ФІІІ – $12,6 \pm 1,22$, порівняно з іншими фенотипами ожиріння та достовірно відрізнявся від ФІ, ФІІ, ФІІІІ та групою контролю, $p \leq 0,05$.

При порівнянні коефіцієнтів лептинорезистентності залежно від ІМТ, пацієнтів з різними фенотипами було об'єднано у клінічну групу І ($ІМТ \leq 30$ кг/м²) та клінічну групу ІІ ($ІМТ \geq 30$ кг/м²). Достовірної різниці за статтю між коефіцієнтом лептин/ІМТ та лептин/ТГ не було виявлено, тому використовували середній показник даних. Отримані результати показали, що коефіцієнт лептин/ІМТ у пацієнтів клінічної групи І ($0,54 \pm 0,14$) і клінічної групи ІІ ($0,44 \pm 0,11$) достовірно перевищували результати групи контролю, $p \leq 0,05$. Тоді як, достовірної різниці між двома клінічними групами не було виявлено ($p \geq 0,05$), що підтверджує наявну лептинорезистентність в обох клінічних групах пацієнтів.

Згідно результатів обстеження пацієнтів І клінічної групи, рівень співвідношення лептин/ТГ ($8,87 \pm 1,51$) і клінічної групи ІІ ($10,6 \pm 0,73$) достовірно перевищували групу контролю, $p \leq 0,05$. При порівнянні результатів коефіцієнту лептин/ТГ між клінічними групами пацієнтів достовірної різниці не було виявлено, $p \geq 0,05$.

Варто зазначити, що коефіцієнт співвідношення лептину до ІМТ був вищим у пацієнтів з надлишковою масою тіла, порівняно з групою пацієнтів з ожирінням, у зв'язку з чим можна висловити гіпотезу, що даний коефіцієнт є більш прогностично важливим порівняно з співвідношенням лептину до тригліцеридів (табл 5.4).

Коефіцієнти лептинорезистентності у пацієнтів залежно від ІМТ

Коефіцієнти лептино- резистентності	Клінічна група I, n=44	Клінічна група II, n=44	Група контролю (n=31)
Лептин/ІМТ	0,54±0,14	0,44±0,11	0,36±0,05
Лептин/ТГ	8,87±1,51	10,6±0,73	5,95±0,21

5.3. Стан функції ендотелію у пацієнтів залежно від фенотипу ожиріння

Ступінь кардіоваскулярного ризику при ожирінні залежить від розподілу жирової тканини, а також від функції ендотелію, оскільки саме ендотеліальна дисфункція є однією з перших ланок запуску розвитку серцево-судинних змін. Науково обґрунтовано, що ендотеліальна функція є найважливішим компонентом забезпечення судинного гомеостазу.

Для оцінки функції ендотелію вивчали показники ІЛ-17, ІЛ-6, ІЛ-8, NO-синтазу крові. Механізми інсулінорезистентності, які присутні в усіх пацієнтів з вісцеральним ожирінням, запускають розвиток запальної реакції, а саме тригерним інтерлейкіном встановлено ІЛ-17, який є підвищеним у пацієнтів усіх фенотипів ожиріння. При аналізі рівня ІЛ-17 за гендерною складовою достовірної різниці за статтю не було виявлено, тому в дослідженні використовували середній показник даних. Показник ІЛ-17 був достовірно вищим у пацієнтів ФІІІ ($3,09 \pm 0,47$ нг/мл) порівняно з ФІ ($2,09 \pm 1,15$ нг/мл), $p \leq 0,05$, порівнюючи показники ІЛ-17 кожного фенотипу ожиріння з групою контролю ($0,47 \pm 0,31$ пг/мл), було виявлено достовірну різницю даних, $p \leq 0,05$.

Рівень ІЛ-17 активує ядерний фактор некрозу пухлин, який індукує експресію прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-8, активуючи розвиток запалення. Найвища активність цитокінів була зафіксована при наявному вісцеральному

ожирінні без метаболічних порушень (ФІІІ): ІЛ-6 – $3,28 \pm 1,52$ пг/мл, ІЛ-8 – $96,55 \pm 20,30$ пг/мл. Показники ІЛ-6 крові в усіх обстежених групах знаходилися в межах референтних значень $0 - 7,8$ пг/мл, достовірної різниці з групою контролю не було виявлено, $p \geq 0,05$. Відмічено найвищий референтно-нормальний рівень ІЛ-6 у групі ФІІІ, який достовірно відрізнявся від показників ФІ і показників контрольної групи, $p \leq 0,05$.

Рівень ІЛ-8 крові вийшов за межі референтних показників у групі Ф ІІІ ($96,55 \pm 20,30$ пг/мл) і достовірно відрізнявся при порівнянні з ФІ, ФІІ, ФІІІ, $p \leq 0,05$. За гендерною складовою при аналізі показника ІЛ-8, достовірної різниці не було виявлено, тому брали до уваги середній результат даних ІЛ8. При порівнянні з контрольною групою за рівнем ІЛ-8 крові ($3,51 \pm 1,19$ пг/мл) у пацієнтів кожного фенотипу ожиріння було виявлено достовірну різницю показників, $p \leq 0,05$, що підтверджує наявність запальної реакції в усіх фенотипах ожиріння, особливо при наявному вісцеральному ожирінні ФІІІ.

Рівень NO-синтази фіксували значно високою в групі ФІІІ ($555,68 \pm 210,62$ нг/мл), порівнюючи з показником ($512 \pm 92,8$ нг/л) групи контролю. При аналізі за гендерною складовою в обстежених груп пацієнтів не було виявлено достовірної різниці за статтю між показниками NO-синтази, $p \geq 0,05$. При проведенні порівняльної характеристики рівня NO-синтази використовували середні показники значень, незалежно від статі обстеженого. При порівнянні отриманих показників NO-синтази крові між собою відповідно до фенотипу ожиріння, встановлена достовірна різниця $p \leq 0,05$ між ФІ і Ф ІІІ та ФІІ і ФІІІ (табл. 5.5).

У пацієнтів клінічної групи ФІ спостерігається тенденція до зниження рівня NO-синтази ($323,73 \pm 99,24$ нг/л). У групах ФІІІ ($428,01 \pm 246,89$ нг/л) та ФІІІ ($555,68 \pm 210,62$ нг/л) показники варіюють у межах від нижніх до верхніх референтних значень, що, ймовірно, пов'язано із наявністю вираженої запальної реакції, характерної для інсулінорезистентності. У цих фенотипах підвищення продукції NO-синтази на ранніх етапах зумовлене фазою

функціональної напруги, після чого її секреція знижується, що пояснює наявність як високих, так і низьких рівнів NO у пацієнтів з ФІV.

Таблиця 5.5

Показники стану ендотеліальної функції в осіб з різними фенотипами ожиріння

Показник	Ф I (n=23)	Ф II (n=21)	Ф III (n=22)	Ф IV (n=22)	Група контро лю (n=31)
NO, нг/л	323,73±99,24	405,23±145,68	428,01± 246,89	555,68± 210,62 ^{1,2}	512± 92,8
IL-6, пг/мл	0,94±0,39	1,30±0,72	3,28±1,52 ¹	1,99±0,22	2,24± 0,56
IL-8, пг/мл	31,1±7,67	29,57±10,80	96,55± 20,30 ^{1,2}	21,35± 12,21 ^{1,3}	3,51± 1,19
IL-17, пг/мл	2,09±1,15	2,92±1,01	3,09±0,47 ⁺	3,55±2,51	0,47± 0,31

Примітка: вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з відповідними групами ФІ (¹), ФІІ (²) і ФІІІ (³).

Ці дані підтверджують наявність ендотеліальної дисфункції при всіх типах ожиріння. Таким чином, незалежно від фенотипу, пацієнти з ожирінням мають схильність до розвитку ендотеліальної дисфункції. Вісцеральний тип ожиріння виступає ключовим предиктором подальшого формування інсулінорезистентності та кардіометаболічних порушень, про що свідчать підвищені рівні NO-синтази, ІЛ-17, ІЛ-8 та лептину. Зростання рівня ІЛ-17 у крові відіграє роль тригерного цитокіну, який активує запальну відповідь, що, в свою чергу, спричиняє порушення функції ендотелію у пацієнтів із фенотипами ФІ, ФІІ, ФІІІ та ФІV. Для прогнозування серцево-судинних ризиків у пацієнтів із надмірною масою тіла доцільніше застосовувати калькулятор QRISK-3, який

враховує антропометричні параметри, зокрема масу тіла та об'єм талії, що забезпечує точніший прогноз. Впровадження раннього скринінгу осіб із різними фенотипами ожиріння у практику дозволить ефективно попереджати розвиток серцево-судинної патології.

Результати дослідження, які представлені у даному розділі дисертації, оприлюднені у друкованих роботах [221, 230, 226].

РОЗДІЛ 6

КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ ТА МОДЕЛІ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ФЕНОТИПІВ ОЖИРІННЯ

6.1. Сила кореляційного зв'язку між антропометричними даними та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння

Наявність розбіжностей в частоті серцево-судинних захворювань (ССЗ) та їх гострих ускладнень у пацієнтів зумовлює необхідність проведення ретельного аналізу факторів ризику серцево-судинної патології. Найбільш значущим факторами ризику відмічають: гіперхолестиренію, ожиріння (переважно вісцеральне), гіперглікемію, гіперурикемію, артеріальну гіпертензію. Цікавим є взаємозв'язок між факторами ризику і впливом їх поєднань на розвиток серцево-судинних порушень, що і вивчалось у даному розділі. У ході вивчення взаємозв'язку між індексом маси тіла (ІМТ) та рівнем глікованого гемоглобіну було виявлено, що сила кореляційного зв'язку (r) у пацієнтів із фенотипом I становить 0,27, тоді як у фенотипі IV — вже 0,57 (табл. 6.1). Проведений аналіз показав, що з підвищенням маси тіла спостерігається посилення лінійної залежності між ІМТ та рівнем HbA1c. Точковий прогноз підтвердив тенденцію зростання глікованого гемоглобіну із підвищенням ІМТ, причому найяскравіше ця залежність проявляється у пацієнтів із фенотипом IV. (рис. 6.1).

У результаті проведення регресійного та дисперсійного аналізів встановлено, що значення множинного коефіцієнта кореляції (R) становить 0,32. Це свідчить про помірний зв'язок між досліджуваними змінними.

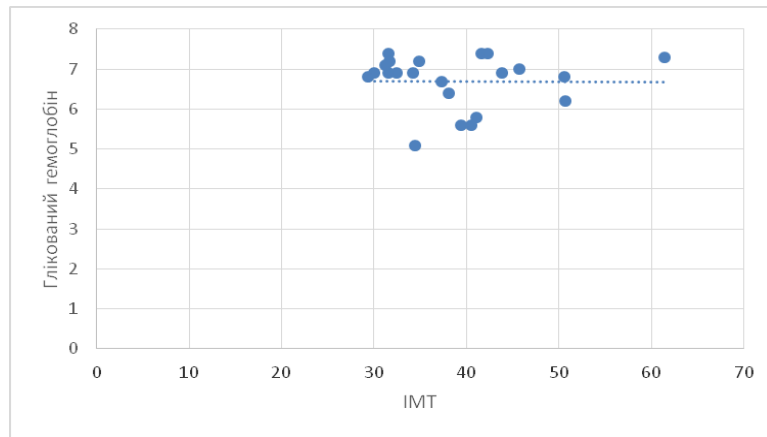


Рис. 6.1. Точкова модель залежності рівня глікованого гемоглобіну від ІМТ у пацієнтів ФІВ

Під час аналізу взаємозв'язку між індексом маси тіла (ІМТ) та рівнем глікемії натще у пацієнтів із фенотипами I, II та IV було виявлено низьку силу кореляційного зв'язку. Водночас у пацієнтів із вісцеральним ожирінням (фенотип III) цей показник був вищим — коефіцієнт кореляції становив $r=0,32$. Це свідчить про наявність асоціації між збільшенням ІМТ і підвищенням рівня глюкози натщесерце, що найбільш помітно у пацієнтів із вісцеральним типом ожиріння (рис. 6.2).

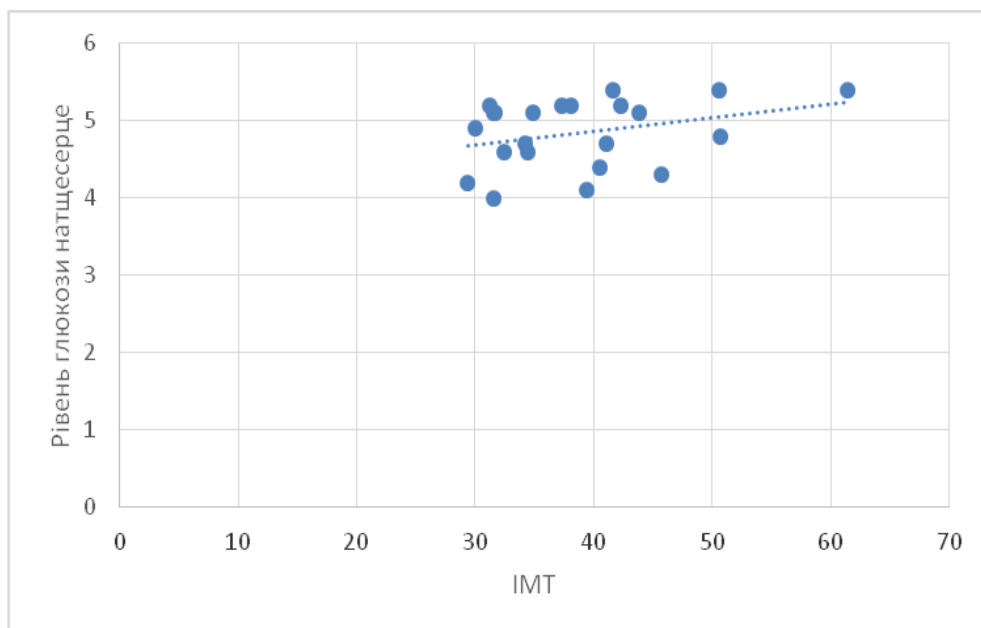


Рис. 6.2. Точкова модель залежності рівня глікемії натще від ІМТ у пацієнтів ФІІІ

Для оцінки відповідності побудованої моделі було використано дисперсійний аналіз (ANOVA), який дозволяє перевірити її адекватність за допомогою критерію Фішера (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Дисперсійний аналіз ANOVA

	<i>Df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regression		144,660	144,660	2,36375	
n	1	6	6	1	0,321854
		1223,99	61,1996		
Residual	20	2	1		
		1368,65			
Total	21	3			

Після виконання аналізу залишків було побудовано точкову прогностичну модель, яка засвідчила наявність слабого зв'язку між підвищенням рівня глюкози натще та зростанням індексу маси тіла. Найвиразніше ця тенденція проявляється у пацієнтів із фенотипом III, для яких коефіцієнт кореляції становив $r=0,32$, що статистично значуще відрізняється від аналогічних показників у групах FI, FII та FIV ($p \leq 0,05$).

Аналіз зв'язку між постпрандіальною глікемією та ІМТ у пацієнтів з різними типами ожиріння не виявив значущої кореляції, що узгоджується з літературними даними, які вказують на відсутність помітних змін рівня глюкози після прийому їжі при підвищенні ІМТ (табл. 6.2). Водночас у пацієнтів із фенотипом IV було виявлено слабкий, але статистично достовірний кореляційний зв'язок ($r=0,25$), який перевищував відповідні показники у групах FI, FII та FIII ($p \leq 0,05$).

Додатково встановлено, що сила кореляції між рівнем глікованого гемоглобіну зростає у пацієнтів із виявленими метаболічними розладами — як при надлишкової масі тіла (ФІІ), так і при вісцеральному типі ожиріння (ФІV), що характерно для метаболічно нездорового ожиріння.

Отже, глікований гемоглобін може виступати цінним маркером оцінки порушень вуглеводного обміну у пацієнтів із різними формами ожиріння, зокрема за наявності вісцерального жиру.

Таблиця 6.2

Сила кореляційного зв'язку між ІМТ та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння (r).

Показники вуглеводного обміну	Фенотип І (ІМТ)	Фенотип ІІ (ІМТ)	Фенотип ІІІ (ІМТ)	Фенотип ІV (ІМТ)
Гіперглікемія натще	0,18	0,06	0,32	0,04
Постпрандіальна глікемія	0,06	0,16	0,08	0,25
Глікований гемоглобін	0,27	0,31	0,29	0,57

Під час дослідження взаємозв'язку між окружністю талії (ОТ) та рівнем глікованого гемоглобіну у пацієнтів із різними фенотипами ожиріння було встановлено, що сила кореляційного зв'язку зростає із прогресуванням вісцерального ожиріння. Так, у пацієнтів із фенотипом І коефіцієнт кореляції становив $r=0,30$, тоді як у групі ФІІІ — $r=0,56$, а у фенотипі ІV — $r=0,42$ (табл. 6.3). Це свідчить про те, що збільшення окружності талії супроводжується підвищенням рівня глікованого гемоглобіну, незалежно від фенотипу ожиріння.

У процесі аналізу взаємозв'язку між рівнем глюкози натще та ОТ, залежно від типу ожиріння, найвищий рівень кореляції був зафіксований у

пацієнтів із фенотипом II (метаболічно нездорове ожиріння з надлишковою масою тіла) — $r=0,40$. Цей показник достовірно перевищував відповідні значення в групах FI, FIII та FIV ($p \leq 0,05$). Аналіз взаємозв'язку між рівнем постпрандіальної глікемії та окружністю талії у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння не виявив статистично значущої кореляції.

Таблиця 6.3

Сила кореляційного зв'язку між ОТ та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння (r).

Показники вуглеводного обміну	Фенотип I (ОТ)	Фенотип II (ОТ)	Фенотип III (ОТ)	Фенотип IV (ОТ)
Гіперглікемія натще	0,17	0,40	0,19	0,02
Постпрандіальна глікемія	0,07	0,10	0,16	0,03
Глікований гемоглобін	0,30	0,47	0,56	0,42

Дослідження впливу відсоткового вмісту вісцерального жиру (ВЖ) на показники вуглеводного обміну показало, що зі зростанням цього параметра посилюється кореляція з рівнем глікованого гемоглобіну — від помірної до високої залежно від частки ВЖ (табл. 6.4). Значущий зв'язок також встановлено між рівнем глюкози натще та відсотком вісцерального жиру, особливо у пацієнтів із фенотипом III, де сила кореляції становила $r=0,61$. Результати регресійного та дисперсійного аналізів підтвердили це спостереження — значення множинного коефіцієнта кореляції (R) дорівнювало 0,61. Перевірка адекватності моделі за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) на основі критерію Фішера також виявила статистичну значущість. Аналіз залишків дозволив побудувати точковий прогноз, який наочно демонструє чітку

тенденцію до підвищення рівня глюкози натще із зростанням частки вісцерального жиру у пацієнтів з фенотипом ІІІ.

У групі пацієнтів із фенотипом ІV також виявлено високу силу зв'язку між відсотком вісцерального жиру та глікемією натще ($r=0,54$), що підтверджує літературні дані про більш значущий вплив ВЖ на вуглеводний обмін у порівнянні з ІМТ та окружністю талії. Крім того, у цій групі зафіксовано достовірно високий позитивний кореляційний зв'язок між ВЖ і постпрандіальною глікемією ($r=0,55$), що статистично перевищує аналогічні показники у групах ФІ, ФІІ та ФІІІ ($p \leq 0,05$).

Таблиця 6.4

Сила кореляційного зв'язку між ВЖ та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння (r)

Показники вуглеводного обміну	Фенотип І (ВЖ)	Фенотип ІІ (ВЖ)	Фенотип ІІІ (ВЖ)	Фенотип ІV (ВЖ)
Гіперглікемія натще	0,31	0,45	0,61	0,54
Постпрандіальна глікемія	0,05	0,14	0,27	0,55
Глікований гемоглобін	0,33	0,52	0,68	0,79

Загалом, глікемія натще виявляється найбільш чутливим показником, що має сильний зв'язок з вмістом вісцерального жиру, тоді як кореляція між вісцеральним жиром і глікованим гемоглобіном є середньо-високою.

6.2. Сила кореляційного зв'язку між антропометричними даними та показниками ліпідного обміну у пацієнтів залежно від фенотипу ожиріння

Вивчаючи взаємозв'язки між ІМТ та показниками ліпідного обміну було встановлено, що сила кореляційного зв'язку (r) за рівнем холестерину була наступна: у ФІ $r = 0,1$, тоді як у ФІІІ $r = 0,78$, ФІV $r = 0,58$ (табл. 6.5).

Таким чином, з прогресуванням вісцерального ожиріння, рівень холестерину зростає. Найвища сила кореляційного зв'язку була зафіксована у пацієнтів з прогресуючим ожирінням (ФІІІ, ФІV) та достовірно відрізнялася від результатів пацієнтів ФІ, $p \leq 0,05$. Варто зазначити, що найвища сила кореляційного зв'язку між рівнем холестерину та ІМТ була виявлена у пацієнтів групи ФІІІ, не дивлячись на наявність метаболічно здорового ожиріння в обстежених пацієнтів. При порівнянні сили кореляційного зв'язку між рівнем холестерину та ІМТ у пацієнтів ФІІІ і ФІV, ФІІ – не було доведено достовірної різниці результатів, $p \leq 0,05$.

Таблиця 6.5

Сила кореляційного зв'язку між ІМТ та показниками ліпідного обміну у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння (r)

Показники ліпідного обміну	Фенотип І (ІМТ)	Фенотип ІІ (ІМТ)	Фенотип ІІІ (ІМТ)	Фенотип ІV (ІМТ)
Холестерин	0,18	0,52	0,78	0,58
ЛПНЩ	0,03	0,21	0,41	0,46
ЛПВЩ	-0,01	-0,11	-0,52	-0,18
Тригліцериди	0,04	0,11	0,43	0,13
ІА	0,02	0,16	0,36	0,52

Вивчаючи взаємозв'язки між рівнем холестерину крові та показниками ІМТ у пацієнтів Ф ІІІ на кореляційному полі (рис. 6.3) бачимо графічне відображення даних з коефіцієнтом детермінації $R=7\%$.

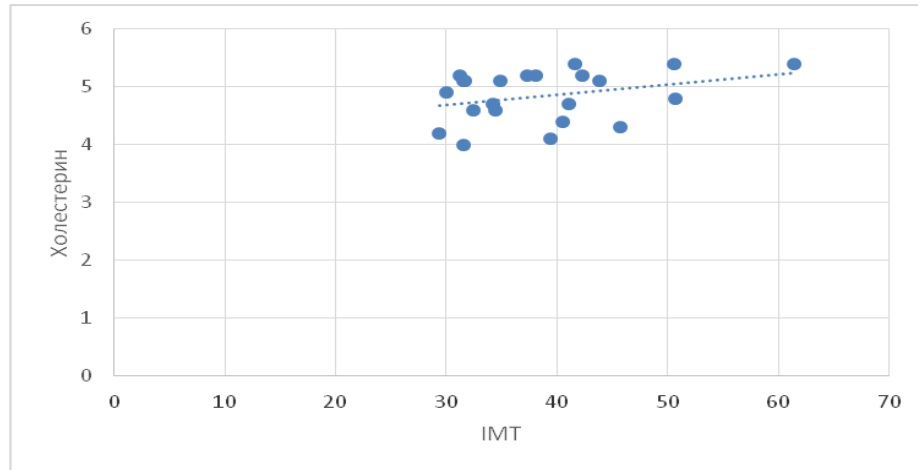


Рис. 6.3. Кореляційне поле між ІМТ та показниками холестерину у пацієнтів ФІІІ.

Провівши регресійний та дисперсійний аналізи вивчаємих показників встановлено множинний $R=0,78$ (коефіцієнт кореляції за модулем). Дисперсійний аналіз (ANOVA) дозволяє перевірити модель на адекватність за допомогою критерію Фішера. Значимість гіпотези = 0,021, що менше ніж 0,05, тобто ми можемо вважати дану модель адекватною за критерієм Фішера.

Розраховуючи коефіцієнти моделі, бачимо, що за умови якщо $p < 0.05$, тоді можемо вважати, що коефіцієнт статистично значимий. Здійснивши вивід залишків, можемо зробити модель точкового прогнозу, який виражено ілюструє зростання рівня холестерину, який асоціюється із зростанням ІМТ у пацієнтів Ф ІІІ та ФІV.

Аналізуючи показники сили кореляції між ІМТ та рівнем ЛПНЩ встановлено зростання лінійної кореляції з прогресуванням маси тіла пацієнтів, але сила кореляційного зв'язку була нижчою порівнюючи зі взаємозв'язком рівня холестерину крові та ІМТ.

При аналізі взаємозв'язку між ІМТ та ЛПВЩ було встановлено обернений кореляційний зв'язок, що свідчить, що при прогресуванні ожиріння рівень ЛПВЩ крові наближається до нижніх референтних норм, що найбільше проявилось у пацієнтів з вираженим вісцеральним ожирінням групи ФІІІ.

При визначенні залежності між тригліцеридами та ІМТ отримали низьку силу кореляційного зв'язку в усіх фенотипах ожиріння. Вивчаючи взаємозв'язки між індексом атерогенності крові та показниками ІМТ у пацієнтів Ф ІV на кореляційному полі бачимо графічне відображення даних з коефіцієнтом детермінації $R=7\%$ (рис. 6.4).

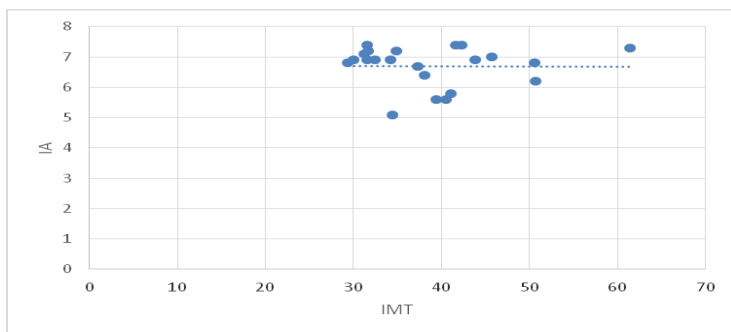


Рис. 6.4. Кореляційне поле між ІМТ та показниками індексу атерогенності у пацієнтів ФІV

У результаті проведеного регресійного та дисперсійного аналізу досліджуваних показників було визначено, що множинний коефіцієнт кореляції становить $R=0,52$. Дисперсійний аналіз (ANOVA) підтвердив адекватність побудованої моделі за критерієм Фішера: рівень значущості гіпотези склав 0,021, що є меншим за порогове значення 0,05. Це дозволяє вважати модель статистично обґрунтованою. При розрахунку коефіцієнтів моделі виявлено, що за умови $p<0,05$ коефіцієнти є статистично значущими. Аналіз залишків дав змогу побудувати модель точкового прогнозу, яка чітко демонструє зростання індексу атерогенності (ІА) у відповідь на підвищення ІМТ, особливо у пацієнтів із фенотипом ІV.

Щодо взаємозв'язків між окружністю талії та показниками ліпідного обміну, то було встановлено, що незалежно від фенотипу ожиріння та об'єму

талії, кореляційного зв'язку між цими параметрами не спостерігалось (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Сила кореляційного зв'язку ОТ та ліпідів крові у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння

Показники ліпідного обміну	Фенотип I (ОТ)	Фенотип II (ОТ)	Фенотип III (ОТ)	Фенотип IV (ОТ)
Холестерин	0,13	0,21	0,23	0,24
ЛПНЩ	0,13	0,03	0,22	0,15
ЛПВЩ	-0,19	-0,03	-0,22	-0,02
Тригліцериди	0,21	0,22	0,19	0,25
ІА	0,29	0,12	0,06	0,23

З огляду на те, що найвищий рівень кореляції між рівнем загального холестерину та окружністю талії (ОТ) був зафіксований у пацієнтів із фенотипом IV ($r=0,24$), порівняно з іншими типами ожиріння, було проведено регресійний і дисперсійний аналізи. Перевірка моделі на адекватність за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) показала, що рівень значущості гіпотези становив 0,026, що є меншим за 0,05. Це свідчить про те, що модель є статистично достовірною та відповідає критерію Фішера (рис. 6.5).

Під час розрахунку коефіцієнтів моделі було встановлено, що за умови значення $p<0,05$ відповідні коефіцієнти є статистично значущими. Аналіз залишків дозволив побудувати точковий прогноз, який, хоча й слабо виражений, свідчить про тенденцію до підвищення рівня холестерину зі збільшенням окружності талії (ОТ).

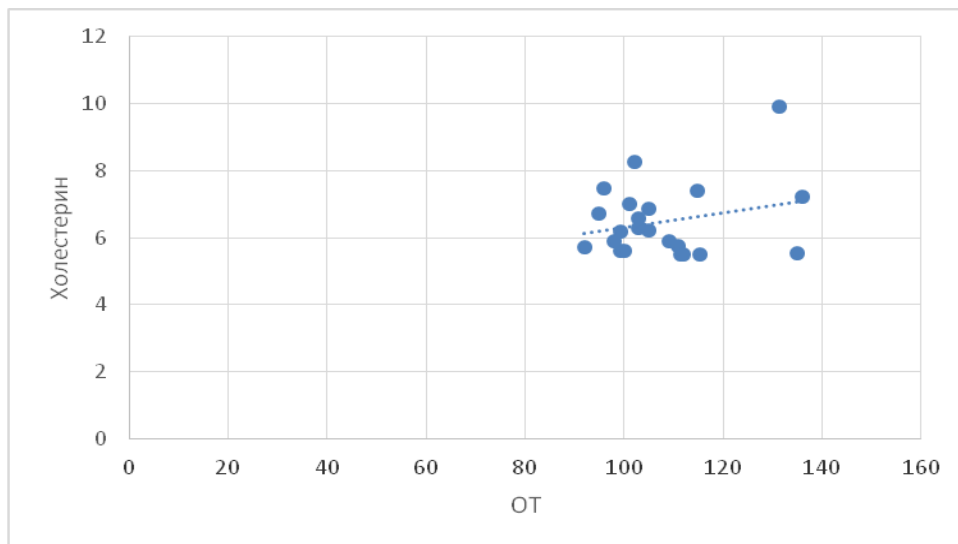


Рис. 6.5. Точкова модель взаємозв'язку між ОТ та показниками холестерину у пацієнтів ФІV

При оцінці кореляційного зв'язку між ОТ і рівнем тригліцеридів (ТГ) найвищу силу зв'язку було виявлено у пацієнтів із фенотипом IV, де коефіцієнт кореляції становив $r=0,25$. Графічне представлення кореляційного поля між ОТ і ТГ наочно ілюструє наявну залежність (рис.6.6).

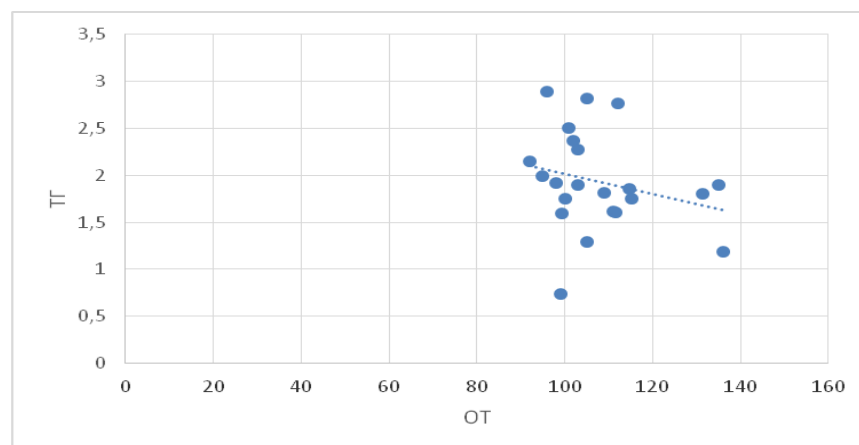


Рис. 6.6. Точкова модель взаємозв'язку між ОТ та показниками тригліцеридів у пацієнтів ФІV

Провівши регресійний та дисперсійний аналізи бачимо, що множинний $R= 0,25$ (коефіцієнт кореляції за модулем). Дисперсійний аналіз (ANOVA)

дозволяє перевірити модель на адекватність за допомогою критерію Фішера. Розраховуючи коефіцієнти моделі бачимо, що за умови якщо $p < 0.05$, тоді можемо вважати, що коефіцієнт статистично значимий.

Здійснивши вивід залишків, можемо зробити точковий прогноз, який виражено ілюструє зростання рівня тригліцеридів асоціюється із зростанням ОТ.

Вивчаючи взаємозв'язки між ОТ та індексом атерогенності у пацієнтів ФІВ на кореляційному полі бачимо графічне відображення даних (рис. 6.7).

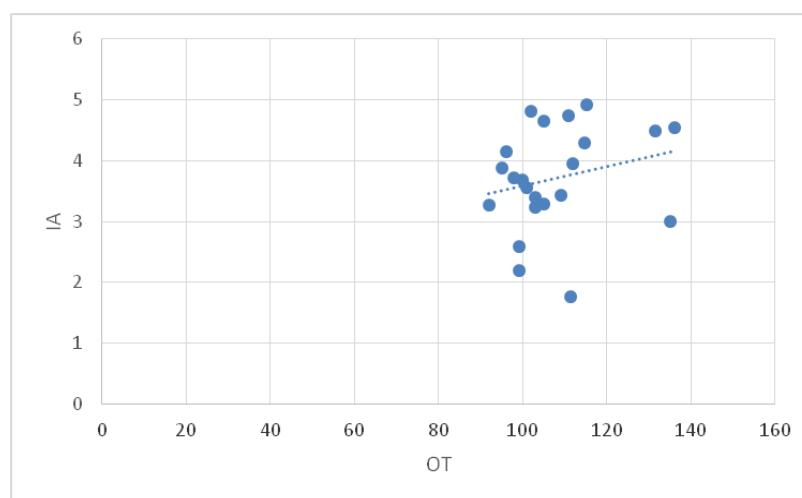


Рис. 6.7. Точкова модель взаємозв'язку між індексом атерогенності та ОТ у пацієнтів Ф ІВ

Провівши регресійний та дисперсійний аналізи, бачимо, що множинний $R = 0,23$ (коефіцієнт кореляції за модулем). Дисперсійний аналіз (ANOVA) дозволяє перевірити модель на адекватність за допомогою критерію Фішера. Значимість гіпотези = 0,023, що менше ніж 0,05, тобто можемо вважати дану модель адекватною за критерієм Фішера.

Розраховуючи коефіцієнти моделі бачимо, що за умови якщо $p < 0.05$, тоді можемо вважати, що коефіцієнт статистично значимий.

Здійснивши вивід залишків, можемо зробити точковий прогноз, який слабо виражено ілюструє що зростання рівня ІА асоціюється із зростанням ОТ. Таким чином, аналізуючи кореляційні зв'язки між ІМТ, ОТ і показниками

ліпідного обміну слід звертати більшу увагу на показники холестерину, ЛПНЩ, ЛПВЩ.

Вивчаючи взаємозв'язки між вісцеральним жиром та показниками ліпідного обміну було встановлено, що сила кореляційного зв'язку була найвищою між холестерином та ВЖ у пацієнтів ФІV, між ЛПВЩ і ВЖ у пацієнтів ФІІІ і ФІV (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Сила кореляційного зв'язку ВЖ та ліпідів крові у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння

Показники ліпідного обміну	Фенотип І (ВЖ)	Фенотип ІІ (ВЖ)	Фенотип ІІІ (ВЖ)	Фенотип ІV (ВЖ)
Холестерин	0,31	0,25	0,33	0,56
ЛПНЩ	0,14	0,12	0,15	0,15
ЛПВЩ	-0,17	-0,27	-0,62	-0,83
Тригліцериди	0,17	0,11	0,27	0,13
ІА	0,14	0,16	0,14	0,21

Наявна позитивна сила кореляції свідчить про можливий кореляційний зв'язок у пацієнтів між холестерином та ВЖ в усіх фенотипах ожиріння та пропорційно зростає з прогресуванням вісцерального ожиріння.

Вивчаючи взаємозв'язки між ВЖ та рівнем холестерину на кореляційному полі відображено лінійну залежність між рівнем холестерину та вісцеральним жиром у пацієнтів ФІV (рис. 6.8).

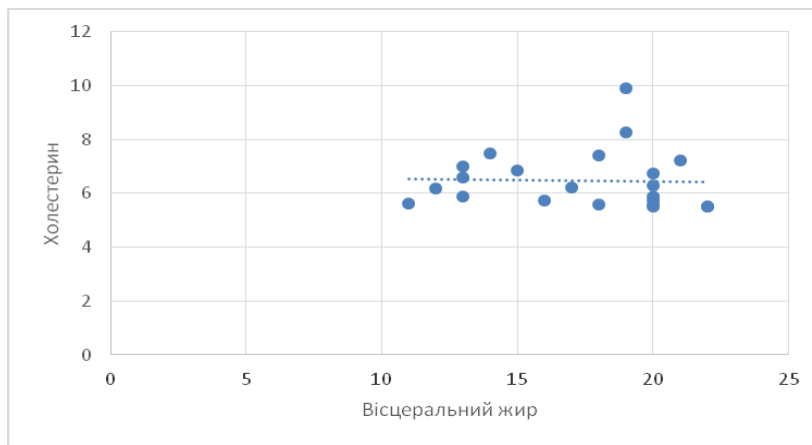


Рис. 6.8. Точкова модель взаємозв'язку між холестеринем та вісцеральним жиром у пацієнтів ФІV

Дисперсійний аналіз (ANOVA) дозволяє перевірити модель на адекватність за допомогою критерію Фішера. Значимість гіпотези = 0,012, що менше ніж 0,05, тобто можемо вважати дану модель адекватною за критерієм Фішера. Розраховуючи коефіцієнти моделі бачимо, що за умови якщо $p < 0.05$, тоді можемо вважати, що коефіцієнт статистично значимий.

Здійснивши вивід залишків, можемо зробити точковий прогноз, який слабо виражено ілюструє зростання рівня холестерину асоціюється із збільшенням відсотку вісцерального жиру.

При оцінці сили кореляції між рівнем ЛПНЩ, ІА, тригліцеридів та вісцеральним жиром у пацієнтів усіх фенотипів не було зафіксовано кореляційного зв'язку, окрім пацієнтів ФІІІ.

Вивчаючи силу кореляційного зв'язку між ЛПВЩ та вісцеральним жиром було виявлено негативний зворотній кореляційний зв'язок, сила якого зростала з прогресуванням вісцерального ожиріння. Найвища зворотня залежність була зафіксована у пацієнтів ФІV ($r = -0,83$).

Дисперсійний аналіз (ANOVA) дозволяє перевірити модель на адекватність за допомогою критерію Фішера. Значимість гіпотези = 0,007, що менше ніж 0,05, тобто можемо вважати дану модель адекватною за критерієм Фішера. Розраховуючи коефіцієнти моделі бачимо, що за умови якщо $p < 0.05$, тоді можемо вважати, що коефіцієнт статистично значимий.

Здійснивши вивід залишків, можемо зробити точковий прогноз, який ілюструє зниження ЛПВЩ асоційовано з підвищенням відсотку вісцерального жиру у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння.

6.3. Сила кореляційного зв'язку між антропометричними даними та прозапальними цитокінами у пацієнтів залежно від фенотипу ожиріння

Аналізуючи результати кореляційного зв'язку між ІМТ і показниками прозапальних цитокінів при різних фенотипах ожиріння, найвища сила кореляції була зафіксована при наявному вісцеральному ожирінні без метаболічних порушень (ФІІІ). Однак, ІЛ-6, ІЛ-8 не мають значущої ролі, а ІЛ-17 стабільно слабо корелює при всіх фенотипах ожиріння, середня сила кореляційного зв'язку встановлена у групі ФІІІ. Такий же аналіз підтверджують і показники NO (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Сила кореляційного зв'язку між ІМТ та прозапальними цитокінами у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння (r)

Прозапальні цитокіни	Фенотип I (ІМТ)	Фенотип II (ІМТ)	Фенотип III (ІМТ)	Фенотип IV (ІМТ)
ІЛ-6	0,17	0,07	0,53	0,05
ІЛ-8	0,12	0,07	0,66	0,12
ІЛ-17	0,2	0,18	0,32	0,22
NO	0,17	0,25	-0,34	-0,20

Вивчаючи взаємозв'язки між ІМТ та рівнем ІЛ-6 на кореляційному полі (рис. 6.9) бачимо графічне відображення даних з коефіцієнтом детермінації R=32%.

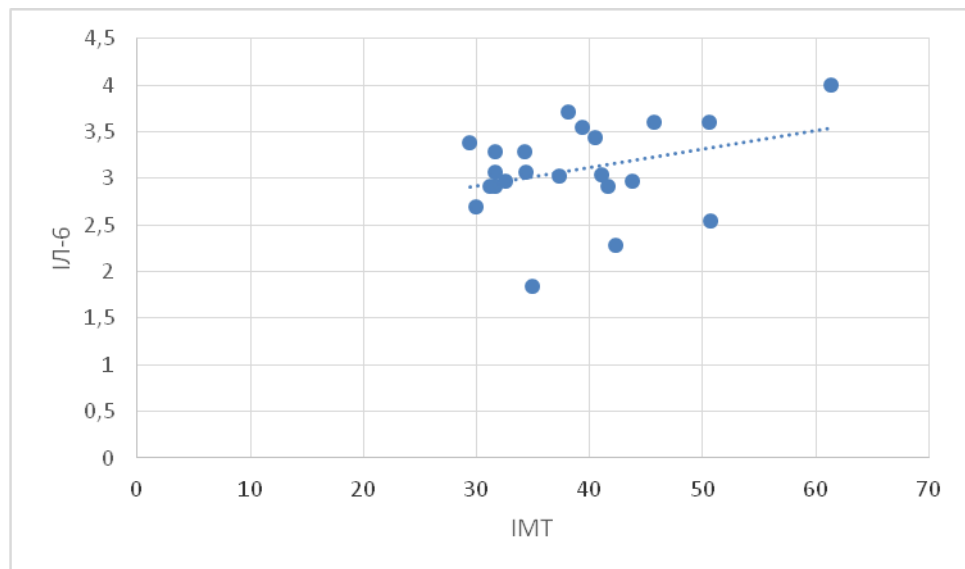


Рис. 6.9. Кореляційне поле між ІМТ та показниками ІЛ-6 у пацієнтів ФІІ

Провівши регресійний та дисперсійний аналізи, бачимо, що множинний $R = 0,53$ (коефіцієнт кореляції за модулем). Дисперсійний аналіз (ANOVA) дозволяє перевірити модель на адекватність за допомогою критерію Фішера. Значимість гіпотези = 0,004264, що менше ніж 0,05, тобто ми можемо вважати дану модель адекватною за критерієм Фішера.

Розраховуючи коефіцієнти моделі бачимо, що за умови якщо $p < 0.05$, тоді можемо вважати, що коефіцієнт статистично значимий.

Здійснивши вивід залишків, можемо зробити точковий прогноз, який слабо виражено ілюструє зростання ІМТ при асоціюється із зростанням рівня ІЛ-6.

Найвища сила кореляційного зв'язку між ІМТ та рівнем ІЛ-8 була зафіксована у пацієнтів ФІІ. Вивчаючи взаємозв'язки на кореляційному полі (рис.6.10) бачимо графічне відображення даних з коефіцієнтом детермінації $R = 10\%$.

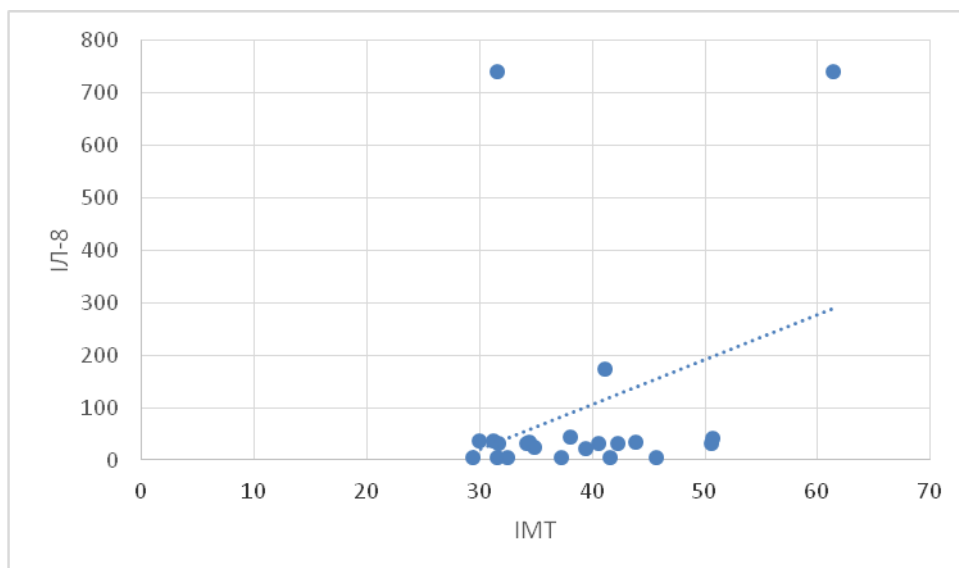


Рис. 6.10. Кореляційне поле між ІМТ та показниками ІЛ-8 у пацієнтів ФІІІ

Провівши регресійний та дисперсійний аналізи бачимо, що множинний $R = 0,66$ (коефіцієнт кореляції за модулем). Дисперсійний аналіз (ANOVA) дозволяє перевірити модель на адекватність за допомогою критерію Фішера. Значимість гіпотези $= 0,01$, що менше ніж $0,05$, тобто можемо вважати дану модель адекватною за критерієм Фішера.

Розраховуючи коефіцієнти моделі бачимо, що за умови якщо $p < 0.05$, тоді можемо вважати, що коефіцієнт статистично значимий.

Здійснивши вивід залишків, можемо зробити точковий прогноз, який слабо виражено ілюструє зростання ІМТ асоціюється із зростанням рівня ІЛ-8 у пацієнтів з ФІІІ.

При дослідженні взаємозв'язку між ІЛ-17 проти ІМТ у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння кореляційного зв'язку з пацієнтів усіх фенотипів було зафіксовано лише слабку силу кореляційного зв'язку у групах ФІ, ФІІ, ФІІІ. Середня сила кореляційного зв'язку була виявлена у групі ФІІІ при метаболічно здоровому ожирінні, $r = 0,32$.

При вивченні кореляційних зв'язків між рівнем NO-синтази та ІМТ, було відмічено обернений кореляційний зв'язок у пацієнтів ФІІІ ($r = -0,34$) та ФІІІІ ($r = -$

0,20), що свідчить, що при зростанні ІМТ відмічається тенденція до зниження рівня NO –синтази.

Оцінюючи силу кореляційного зв'язку між ОТ та ІЛ-6 було доведено середню силу лінійної кореляції в усіх фенотипах ожиріння, тоді як взаємозв'язок між ІЛ 8 та ОТ було зафіксовано у клінічній групі Ф ІІІ, що становить середню силу кореляції (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

Сила кореляційного зв'язку між ОТ та прозапальними цитокінами у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння (r)

Прозапальні цитокіни	Фенотип І (ОТ)	Фенотип ІІ (ОТ)	Фенотип ІІІ (ОТ)	Фенотип ІV (ОТ)
ІЛ-6	0,31	0,36	0,49	0,47
ІЛ-8	0,027	0,18	0,42	0,20
ІЛ-17	0,12	0,25	0,39	0,36
NO	0,27	0,21	-0,64	-0,80

Аналізуючи показники сили кореляційного зв'язку між ІЛ-17 та ОТ, виявлено помірний кореляційний зв'язок серед пацієнтів із фенотипами ФІІІ ($r=0,39$) та ФІV ($r=0,36$). Це свідчить про те, що із підвищенням ОТ зростає рівень ключового цитокіну ІЛ-17, який відіграє провідну роль у патогенезі інсулінорезистентності.

Дослідження взаємозв'язку між рівнем NO-синтази та показниками ОТ вказало на високу обернену силу лінійної кореляції в пацієнтів клінічних груп ФІІІ та ФІV. Також відзначено наявність кореляційного зв'язку між рівнем вісцерального жиру (ВЖ) і показниками прозапальних цитокінів у пацієнтів із різними фенотипами ожиріння.

Зокрема, при аналізі взаємозв'язку між ВЖ та ІЛ-6 встановлено, що сила кореляції підвищується зі збільшенням рівня вісцерального жиру. Щодо ІЛ-8 і

ВЖ, високий рівень лінійної кореляції зафіксовано у пацієнтів із фенотипами ФІІІ і ФІV, тоді як у пацієнтів ФІ і ФІІ цей зв'язок був слабшим.

Найвищі показники кореляції зафіксовано між рівнем ІЛ-17 та ВЖ у пацієнтів усіх фенотипів, що свідчить про пряму залежність концентрації ІЛ-17 від рівня вісцерального жиру (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

Сила кореляційного зв'язку між ВЖ та прозапальними цитокінами у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння (r)

Прозапальні цитокіни	Фенотип І (ВЖ)	Фенотип ІІ (ВЖ)	Фенотип ІІІ (ВЖ)	Фенотип ІV (ВЖ)
ІЛ-6	0,36	0,35	0,64	0,76
ІЛ-8	0,24	0,20	0,66	0,80
ІЛ-17	0,51	0,63	0,67	0,91
NO	0,10	0,32	-0,50	-0,72

Результати аналізу сили кореляції між рівнем ВЖ і рівнем NO показали, що у пацієнтів Ф ІІІ та Ф ІV сильний обернений кореляційний зв'язок, що доказово провокує ре моделювання стінки судин, запускаючи процеси атерогенезу.

Отже, вісцеральне ожиріння виступає головним предиктором інсулінорезистентності та кардіометаболічних порушень. Про це свідчить значний рівень кореляції між показниками глюкози натще, глікованого гемоглобіну, холестерину та ІА, особливо у пацієнтів із фенотипами ФІІІ та ФІV. Крім того, є підстави вважати, що ІЛ-17 у крові виконує роль тригерного цитокіну в запуску запальної реакції, яка спричиняє ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів із будь-яким фенотипом ожиріння. Це підтверджується високим рівнем кореляційного зв'язку.

Рівень NO-синтази є ключовим індикатором ризику ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з ФІІІ і ФІV, згідно з висновками регресійного та

дисперсійного аналізу. Створення моделей точкового прогнозу підкреслює значущість визначення факторів ризику для ефективної індивідуальної профілактики метаболічних порушень.

Результати дослідження, які представлені у даному розділі дисертації, оприлюднені у друкованих роботах [222, 227].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Проблема вивчення причин і механізмів порушення метаболічних процесів при метаболічному синдромі (МС) та цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2) є однією з найактуальніших у сучасній медицині. Це пов'язано з постійним зростанням поширеності дисметаболічних станів та їхнім значним впливом на здоров'я населення. Упродовж останніх десятиліть спостерігається зростання частки осіб із МС у загальній популяції, в основі якого лежить інсулінорезистентність, що спричиняє розвиток предіабету, ЦД2, ожиріння, подагри, дисліпідемії та артеріальної гіпертензії. В Україні, згідно з даними 10-го Діабетичного Атласу, зареєстровано понад 2,3 млн дорослих пацієнтів із ЦД2, причому за останнє десятиліття ця кількість подвоїлася. Особливу тривогу викликає те, що понад половина хворих дізнаються про порушення вуглеводного обміну лише під час встановлення діагнозу, хоча вже тоді у них наявні суттєві зміни обміну речовин і ризик серцево-судинних ускладнень — навіть за відсутності встановленого діагнозу цукрового діабету. Клінічні дані свідчать, що абдомінальне ожиріння — надмірне накопичення вісцеральної жирової тканини — є більш значущим предиктором розвитку МС, ЦД2, серцево-судинних захворювань і смертності, ніж надлишок підшкірного жиру. Відсоток вісцерального жиру прямо корелює зі ступенем інсулінорезистентності, рівнем кардіометаболічного ризику та наявністю ЦД2. Тому цей показник розглядається як перспективний прогностичний інструмент і клінічний маркер метаболічних порушень, властивих МС. Новітні клінічні дослідження підтверджують ефективність метаболічного фенотипування пацієнтів з ожирінням, яке включає як внутрішні параметри (інсулінова чутливість, профіль вуглеводного та ліпідного обміну), так і зовнішні ознаки (артеріальний тиск, рівень вісцерального жиру, окружність талії). Такий підхід дає змогу краще зрозуміти патофізіологічні механізми порушень метаболізму

та ідентифікувати осіб із високим ризиком розвитку МС. Це, у свою чергу, дозволяє оптимізувати профілактичні та лікувальні стратегії щодо кардіоваскулярних захворювань.

Тому метою дослідження стало на основі вивчення закономірностей змін вуглеводного обміну та стану серцево-судинної системи в залежності від фенотипу ожиріння, розробити нові підходи до прогнозу розвитку ризиків та шляхи їх профілактики.

Для цього була поставлена низка завдань: вивчити характеристику компонентів метаболічного синдрому та фактори ризику їх розвитку у населення Подільського регіону; оцінити стан вуглеводного обміну та наявність інсулінорезистентності в осіб з різними фенотипами ожиріння з метою розробки прогнозу як фактору ризику і шляху профілактики; вивчити основні показники ліпідного обміну та вмісту адипоцитокінів в осіб з різними типами ожиріння, як можливі показники при прогнозуванні ризиків розвитку метаболічного синдрому; вивчити маркери прозапальної системи: прозапальні цитокіни, NO-синтазу в осіб з різними типами ожиріння з метою розробки прогностичних діагностичних критеріїв функціонального стану серцево-судинної системи; вивчити функціональний стан серцево-судинної системи за результатами ЕКГ та стан функції ендотелію за даними прозапальних цитокінів в осіб з різними фенотипами ожиріння з метою розробки прогностичних критеріїв діагностики можливості профілактики розвитку серцево-судинних захворювань; розробити доведені критерії прогнозу, підходи профілактики розвитку цукрового діабету і серцево-судинних захворювань в залежності від фенотипу ожиріння, з метою виділення особливої групи спостереження в реальній клінічній практиці.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова "Взаємозв'язок між вуглеводним обміном, вітаміном Д3, інсулінорезистентністю та станом серцево-судинної системи в осіб з різними фенотипами ожиріння: генез, діагностика, профілактика" (№ держреєстрації 0120U101209). Здобувач є співвиконавцем

вказаної науково-дослідної роботи та виконавцем наукових досліджень щодо вивчення закономірностей змін вуглеводного обміну та стану серцево-судинної системи в залежності від фенотипу ожиріння.

У дисертаційній роботі використовувалися наступні методи дослідження – загальноклінічні методи: загальне обстеження пацієнтів, збір анамнезу та анкетування. Антропометричні методи включали вимірювання маси тіла, зросту, окружності талії, співвідношення талії до стегон та індексу маси тіла (ІМТ). Для оцінки складу тіла проводився біоімпедансний аналіз, який дозволяв визначити загальний та вісцеральний жировий прошарок, м'язову й кісткову масу, рівень гідратації та базальний обмін речовин. Функціональні методи охоплювали ЕКГ, а біохімічні — визначення показників ліпідного спектра крові, рівнів глікемії, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), концентрацій сечової кислоти, креатиніну, розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), а також активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ). Досліджували також вміст адипоцитокінів (лептин, адипонектин) і прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-17, NO-синтаза). Статистичні методи застосовувалися для оцінки достовірності отриманих результатів і побудови моделей прогнозування ризиків. Усі учасники дослідження були попередньо ознайомлені з його суттю та надали письмову добровільну згоду на участь відповідно до положень наказу МОЗ України №110 від 14 лютого 2012 року, який базується на принципах Гельсінської декларації. Згідно з першим етапом дослідження, що полягав у вивченні компонентів метаболічного синдрому та факторів ризику у мешканців Подільського регіону, було обстежено 1041 особу з різних районів (Теплицький, Хмільницький, Калинівський, Бершадський, Тростянецький, Ладизинський, Шаргородський, Немирівський, Чечельницький, Тульчинський, Липовецький, Козятинський). Із них 573 були жінками (55%), 468 — чоловіками (44,9%). Серед обстежених було виявлено такі фактори ризику розвитку метаболічних та серцево-судинних захворювань: інфаркт міокарда або інсульт перенесли 42 особи (4,46%), обтяжений спадковий анамнез щодо ЦД був у 398 осіб (42,2%), 446 пацієнтів (47,3%) приймали статини, що свідчить

про наявність дисліпідемії, артеріальну гіпертензію діагностували у 362 осіб (38,4%), надмірна маса тіла або ожиріння виявлені у 579 осіб (61,5%). Результати свідчать про наявність виражених змін з боку серцево-судинної системи, які часто супроводжуються порушенням обміну вуглеводів та ліпідів [223]. Це наштовхнуло на думку про можливу ключову роль ожиріння як провокуючого фактора ризику. Аналіз анкетних даних показав, що поширеність факторів ризику ЦД тісно пов'язана з масою тіла обстежених, що узгоджується з літературними даними про вплив вісцерального ожиріння на розвиток компонентів метаболічного синдрому. Тому було важливо визначити, якою мірою саме вісцеральне ожиріння впливає на виникнення серцево-судинних ускладнень. Серед осіб із надмірною вагою спадкову обтяженість мали 64 особи (25,7%), артеріальна гіпертензія виявлена у 49 (19,6%), дисліпідемія — у 87 (34,9%). У пацієнтів з ожирінням I ступеня обтяжений спадковий анамнез був у 103 (91,9%), артеріальна гіпертензія — у 90 (80,3%), дисліпідемія — у 104 (92,8%). При II ступені ожиріння обтяжений анамнез мали 131 (83,4%), гіпертензія — 141 (89,8%), дисліпідемія — 155 осіб (98,7%). У хворих з III ступенем ожиріння обтяжений спадковий анамнез виявлений у 48 (78,6%), гіпертензія — у всіх 61 пацієнта (100%), дисліпідемія — у 57 (93,4%). Отримані дані підтверджують концепцію кардіометаболічного континіуму, зокрема в осіб із надмірною вагою [218]. Варто відзначити, що наявність факторів ризику прогресування метаболічного синдрому спостерігається як у людей з надмірною вагою, так і в пацієнтів з різними ступенями ожиріння. Синдром інсулінорезистентності сприяє порушенню ліпідного балансу і є метаболічною передумовою розвитку неалкогольного стеатогепатозу печінки [219]. Водночас ступінь ожиріння не завжди прямо пропорційно впливає на частоту виявлення цих факторів. Це піднімає питання, які саме показники можуть бути ключовими у прогнозуванні ризиків та чи можливо використовувати їх у щоденній клінічній практиці для своєчасного виявлення пацієнтів із підвищеним ризиком. Під час аналізу антропометричних показників було встановлено, що в усіх пацієнтів клінічної групи значення окружності талії перевищували

нормативні межі. Згідно з науковими даними, цей показник є інформативним маркером наявності вісцерального ожиріння, яке виступає ключовим фактором ризику розвитку цукрового діабету. Саме вісцеральне ожиріння може запускати ланцюг метаболічних змін, що зрештою призводить до порушень вуглеводного обміну [10]. У 133 пацієнтів (14,1%) клінічної групи було зафіксовано порушення вуглеводного обміну: у 121 особи (12,8%) виявлено стан предіабету, а у 12 пацієнтів (1,2%) – вперше діагностовано цукровий діабет. Гендерний розподіл порушень показав, що предіабет спостерігався у 78 жінок (8,3%) та 43 чоловіків (4,5%), а нові випадки цукрового діабету були виявлені у 9 жінок (0,9%) та 3 чоловіків (0,3%).

Підвищена частота зустрічаємості порушень вуглеводного обміну у жінок можна пов'язати з віковими змінами, оскільки у жінок розпочинаються зміни метаболізму на тлі гормональних розладів та клімактеричного періоду, а саме поза 40 років склала група обстежених. З віком розпочинаються глибокі порушення метаболізму [220]. Таким чином, ми маємо більший відсоток встановленого факту порушеного вуглеводного обміну у жінок.

Після дослідження факторів ризику порушення вуглеводного обміну у Подільському регіоні було вивчено друге завдання: оцінити стан вуглеводного обміну та наявність інсулінорезистентності в осіб з різними фенотипами ожиріння з метою розробки прогнозу і шляхів профілактики. Відповідно до даних літератури доведено, що наявність загального ожиріння у більшості випадків є незалежним чинником ризику дисметаболічних станів, однак клінічні спостереження виявили ряд додаткових фенотипів ожиріння, які відрізняються за ступенем обмінних порушень і співвідношенням підшкірної та вісцеральної жирової тканини. На сьогодні все ширше використовують патофізіологічну класифікацію фенотипів ожиріння, яка об'єднує внутрішні та зовнішні ознаки: з одного боку, враховується комплекс біохімічних показників (характеристики вуглеводного, ліпідного обміну, чутливість до інсуліну), з іншого — співвідношення підшкірного і черевного жиру, рівень АТ. Основні фенотипи, які відображають можливі поєднання метаболічного профілю та

ступеня ожиріння: метаболічно здоровий з нормальною масою тіла; метаболічно нездоровий з нормальною масою тіла; метаболічно здорове ожиріння; метаболічно нездорове ожиріння [6, 138].

З метою виконання поставленого завдання дослідження серед обстежених з факторами ризику порушень вуглеводного обміну у Подільському регіоні було відібрано 88 пацієнтів з надлишковою масою тіла (25 чоловіків, віком $39,06 \pm 10,87$ років і 63 жінки віком $36,11 \pm 12,34$ років). Статистично достовірної різниці за віком між статтю не було доведено, ($p \geq 0,05$), відповідно у дослідженні використовували середній показник – $37,42 \pm 11,77$ років.

Було створено 4 клінічні групи, серед яких проведено порівняння антропометричних даних. Клінічні групи: фенотип I (ФІ) – метаболічно здорове ожиріння при нормальній вазі), фенотип II (ФІІ) – метаболічно нездорове ожиріння при нормальній вазі, фенотип III (ФІІІ) – метаболічно здорове ожиріння і фенотип IV (ФІV) – метаболічно нездорове ожиріння.

Нами було доведено, що ІМТ як показник надлишкової маси тіла та ступеня ожиріння не віддзеркалює тих важливих метаболічних порушень, які надалі умовно сприяють формуванню компонентів МС і як наслідок порушення вуглеводного, ліпідного обмінів та змін зі сторони серцево-судинної системи. Це і підтверджують дані літератури: про важливість саме метаболічного фенотипування, а не врахування ваги.

Отримані результати підтверджують дані літератури про такий метаболічний феномен «парадокс ожиріння», коли ІМТ підтверджує наявність ожиріння, але при цьому жодних метаболічних змін не відмічено [19]. У пацієнтів групи ФІІІ, в яких показники вуглеводного і ліпідного обмінів були в межах норми не зважаючи на підтверджене ожиріння по ІМТ. Показники рівня глікемії натще, постпрандіальної глікемії та глікованого гемоглобіну, результати ліпідограми входили у референтні норми, незважаючи на наявність ожиріння, та були вірогідно нижчими у порівнянні з пацієнтами групи ФІІ ($p \leq 0,05$). Але, чи є ця група захищена від розвитку ризиків ускладнень серцево-судинної системи.

Разом з тим, в осіб групи ФІІ з нормальним ІМТ відзначаються початкові зміни метаболічних показників, що можна співставити зі зростанням ОТ, коефіцієнтом ОТ/зросту та рівнем ВЖ як провідних маркерів інсулінорезистентності [127]. Ці показники збільшуються у пацієнтів групи ФІV виступаючи тригером розвитку у них метаболічних порушень з подальшим розвитком конкретних діагнозів. Що з цих показників є ведучим і достовірним при визначенні прогнозів необхідно було з'ясувати.

Нами було доведено, що при оцінці клінічного значення надлишкової ваги необхідно оцінювати ОТ, коефіцієнт ОТ/зросту, відсоток ВЖ, як важливі показники абдомінального ожиріння, що впливають на формування фенотипу ожиріння та прогресування інсулінорезистентності. Адже ступінь вісцерального ожиріння є основним предиктором подальшого розвитку інсулінорезистентності, порушення вуглеводного і ліпідного обмінів, що стає причиною кардіометаболічних порушень, які характерні для груп ФІІ і ФІV.

Наші дослідження довели, що саме відсоток ВЖ корелював зі змінами вуглеводного і ліпідного обмінів, а не рекомендоване визначення ОТ [222].

Аналізуючи результати обстежень ліпідних порушень при різних видах типів ожиріння край важливим критерієм порушення ліпідного обміну є тригліцеридоглюкозний індекс (ТГГІ) [124, 205], величина якого може бути маркером метаболічного стану та інсулінорезистентності [121]. ТГГІ є маркером для виявлення інсулінорезистентності та є прогностичним тестом прогнозування серцево-судинного ризику у пацієнтів з надлишкової масою тіла [198]. Розрахунок даного індексу є альтернативою більш складним дослідженням, таким як індекс НОМА (підтвердження інсулінорезистентності) та УЗД сонних артерій з метою визначення ризиків ССЗ [187]. Відомо, що наявність та ступінь загального і вісцерального ожиріння у хворих тісно пов'язана з дисліпідемією та ризиком ССЗ [178]. За змінами ліпідного спектру сироватки крові можна спрогнозувати розвиток і прогресування атерогенезу у хворих без явних клінічних проявів.

Тому, третім завданням дослідження стало вивчення основних показників ліпідного обміну та вмісту адипоцитокінів в осіб з різними типами ожиріння.

У пацієнтів ФІ не було встановлено достовірних відмінностей показників ліпідного профілю порівняно з референтними показниками, що підтверджують дані літератури про метаболічне здорове ожиріння при нормальній вазі незалежно від статі.

При аналізі результатів клінічної групи ФІІ значення загального холестерину ($5,99 \pm 0,61$ ммоль/л), тригліцеридів ($1,93 \pm 0,21$ ммоль/л), ЛПНЩ ($3,88 \pm 0,51$ ммоль/л) та індексу атерогенності ($3,96 \pm 0,68$) перевищували нормативні показники та достовірно відрізнялися від результатів групи ФІ, ($p \leq 0,05$). У пацієнтів ФІІІ показники ліпідного профілю не виходили за межі референтних норм, були достовірно нижчими порівняно з обстеженими групи ФІ, ($p \leq 0,05$). Результати ліпідного обміну пацієнтів ФІV з підтвердженим ожирінням за ІМТ ($33,09 \pm 2,07$ кг/м²) були очікуваними і підтверджували дані літератури про метаболічно нездорове ожиріння, оскільки усі фракції ліпідограми були достовірно вищими порівняно з пацієнтами клінічної групи ФІ та ФІІІ, ($p \leq 0,05$).

Співвідношення тригліцеридів до рівня глюкози (ТГГІ) перевищувало референтні норми у пацієнтів усіх фенотипів ожиріння та достовірно відрізнявся від показників контрольної групи, $p \leq 0,05$, що підтверджувало наявну інсулінорезистентність в усіх обстежених пацієнтів та підтверджувало дані мета-аналізу досліджень з включенням 105 тис. пацієнтів, що збільшення ТГГІ достовірно асоціювалося зі збільшеним ризиком ЦД2 (відношення шансів 3,53) [142]. Таким чином, встановлюючи критерії ризику розвитку метаболічних порушень має визначатися не конкретний показник ліпідограми, а співвідношення тригліцеридів до рівня глюкози, що впливають на виникнення ожиріння, метаболічного синдрому і ЦД2 [81].

Як показало наше дослідження, показник лептину зростає з прогресуванням надлишкової маси тіла і становив достовірну різницю між групою пацієнтів з метаболічно нездоровим ожирінням (ФІV) та клінічною

групою пацієнтів ФІ (метаболічно здорове ожиріння при надлишковій вазі) та ФІІ (метаболічно нездорове ожиріння при надлишковій вазі), $p \leq 0,05$. При порівнянні показників лептину крові кожного фенотипу ожиріння з групою контролю було зафіксовано достовірну різницю показників, $p \leq 0,05$.

Рівень адипонектину з прогресуванням вісцерального ожиріння був максимально наближений до середнього значення контрольної групи: $9,88 \pm 3,06$ мкг/мл у пацієнтів ФІ та $8,47 \pm 3,76$ мкг/мл у пацієнтів ФІV, достовірної різниці показників між даними фенотипами не було виявлено, $p \geq 0,05$. При порівнянні рівня адипонектину крові між пацієнтами групи ФІІ та ФІІІ, ФІV було встановлено достовірну різницю показників, $p \leq 0,05$. Порівнюючи з групою контролю, статистично вірогідна різниця показників за рівнем адипонектину була у пацієнтів ФІ, ФІІ, ФІІІ, ФІV, $p \leq 0,05$.

При проведенні кореляційного аналізу між показниками лептину та адипонектину в групах обстежених кореляційні зв'язки не встановлені ($r = -0,05$) [222]. Отримані результати прогнозовані і підтверджують дані літератури, що зі зростанням ІМТ (особливо за рахунок вісцерального жиру) спостерігається тенденція до підвищення лептину (як ознаки лептинорезистентності) і зниження адипонектину [102]. Відзначають, що частота гіперлептинемії, гіпоадипонектинемії була вищою у хворих на подагру, дісадипокімії асоціюють з тяжкістю захворювання [216]. Для підтвердження лептинорезистентності у пацієнтів відповідно до фенотипу ожиріння було розраховано співвідношення лептин/ІМТ та лептин/ТГ, які є достовірними критеріями лептинорезистентності у пацієнтів зі зміненою масою тіла [104].

Отримані результати були цілком протилежними до даних літературних джерел [132, 135], оскільки було очікувано, що у пацієнтів з вираженим вісцеральним ожирінням будуть вищі значення розрахункових відношень лептину, що відображають наявність лептинорезистентності. При дослідженні коефіцієнту лептин/ІМТ найвищий результат був у пацієнтів групи ФІ, ФІІ не дивлячись на відсутність ожиріння за показником ІМТ, що мало достовірну різницю при порівнянні з ФІІІ та групою контролю, $p \leq 0,05$. Коефіцієнт

лептин/ТГ (як провідний маркер лептинорезистентності) був найвищим у пацієнтів групи ФІІІ, порівняно з іншими фенотипами ожиріння та достовірно відрізнявся від ФІ, ФІІ, ФІІІІ та групою контролю, $p \leq 0,05$, не дивлячись на умовно метаболічно здорове ожиріння у пацієнтів групи ФІІІ, хоча системне запалення у пацієнтів даного фенотипу було достовірно вищим порівняно з іншими фенотипами ожиріння. Таким чином, саме співвідношення між лептином і тригліцеридами, лептином та ІМТ мають прогностичне значення для визначення розвитку ризику серцево-судинних змін.

Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання визнано запальними захворюваннями, роль інсулінорезистентності полягає в прямому і непрямому атерогенному впливі на стінки судин [215, 217]. Вивчення маркерів прозапальної системи: прозапальні цитокіни, NO-синтазу в осіб з різними типами ожиріння з метою розробки прогностичних діагностичних критеріїв функціонального стану серцево-судинної систем дало наступні результати.

Встановлено, що рівень серцево-судинного ризику при ожирінні значною мірою залежить як від особливостей розподілу жирової тканини, так і від стану ендотеліальної функції, оскільки саме ендотеліальна дисфункція є однією з перших ланок у розвитку серцево-судинної патології. Наукові дослідження підтверджують, що функціональний стан ендотелію відіграє ключову роль у підтриманні судинного гомеостазу, забезпечуючи належний кровообіг в органах як у нормі, так і при різних патологічних станах [44, 45]. Врахування важливої ролі ендотеліальної дисфункції при ожирінні дозволяє не лише глибше розуміти механізми формування серцево-судинної патології, але й прогнозувати розвиток серйозних захворювань, що мають велике соціальне значення, зокрема серцево-судинних недуг, які залишаються провідною причиною смертності [99]. У зв'язку з цим у дослідженні особливу увагу було приділено вивченню ендотеліальної функції судин як ключового елемента патогенезу серцево-судинних хвороб, запалення, ожиріння та цукрового діабету. Для оцінки стану ендотелію аналізували рівні прозапальних цитокінів – ІЛ-17, ІЛ-6, ІЛ-8, а також активність NO-синтази в крові. Відомо, що при

ожирінні спостерігається зниження секреції адипонектину, що спричиняє розвиток інсулінорезистентності та ініціює запальну відповідь організму через підвищення рівнів ІЛ-17 та інших цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8) [187, 190].

Нами встановлено, що ІЛ-17 був підвищеним у пацієнтів усіх фенотипів ожиріння, і можна висловити гіпотезу згідно даних літератури, що він є основним тригерним фактором у запуску запальної реакції розвитку ендотеліальної дисфункції, який в подальшому активує продукцію ІЛ-6, ІЛ-8, активуючи розвиток запалення [199]. Було зафіксовано цікавий факт, що показник ІЛ-17 був достовірно вищим у пацієнтів ФІІІ ($3,09 \pm 0,47$ нг/мл) порівняно з ФІ ($2,09 \pm 1,15$ нг/мл), ($p \leq 0,05$) [221]. Порівнюючи показники ІЛ-17 кожного фенотипу ожиріння з групою контролю ($0,47 \pm 0,31$ пг/мл), було виявлено достовірну різницю даних, $p \leq 0,05$.

Найвища активність прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та ІЛ-8) також була зафіксована при наявному вісцеральному ожирінні без метаболічних порушень у групі ФІІІ: ІЛ-6 – $3,28 \pm 1,52$ пг/мл, ІЛ-8 – $96,55 \pm 20,30$ пг/мл.

Рівень NO-синтази фіксували незначно підвищеною в групах ФІ ($323,73 \pm 99,24$ нг/мл) та ФІІ ($405,23 \pm 145,68$ нг/мл) і значно високою в групах ФІІІ ($428,246,89$ нг/мл) і ФІV ($555,68 \pm 210,62$ нг/мл), порівнюючи з референтним показником ($512 \pm 92,8$ нг/л) групи контролю. Це підтверджує важливість метаболічного фенотипування ожиріння, оскільки пацієнти без явних метаболічних змін вже мають зміни на клітинному рівні, відповідно до наших результатів дослідження.

При вивченні функціонального стану серцево-судинної системи у пацієнтів клінічної групи ФІ не було зафіксовано порушення ритму та провідності. Показники АТ відповідали референтним нормам. В обстежених групи ФІІ у 12 пацієнтів було діагностовано гіпертрофію лівого шлуночка.

На ЕКГ це проявлялося збільшенням амплітуди хвилі R у "лівих" відведеннях (I, aVL та V4-V6) та збільшенням глибини S у "правих" відведеннях (III, aVR, V1-V3), у 16 пацієнтів (76%) цієї групи спостерігали підвищення артеріального тиску (САТ – $145,51 \pm 15,05$ мм рт. ст, ДАТ –

85,07±8,42 мм рт. ст.). Ці показники були вірогідно вищими у порівнянні з групою ФІ ($p \leq 0,05$). У 3 пацієнтів групи ФІІІ було діагностовано за результатом ЕКГ неповну блокаду правої ніжки пучка Гіса, що відображалося на ЕКГ розширенням QRS до 120 мсек, розширенням та поглибленням S у лівих відведеннях I, aVL, V5 – V6. При вимірюванні АТ показники САТ і ДАТ у пацієнтів групи ФІІІ не виходили за межі референтних значень. У 20 пацієнтів групи ФІV за результатами ЕКГ було підтверджено гіпертрофію лівого шлуночка. Показники АТ в усіх обстежених цієї групи відповідали артеріальній гіпертензії, рівень САТ ($136,09 \pm 10,69$ мм рт.ст.) і ДАТ ($82,52 \pm 6,31$ мм рт.ст.) та достовірно відрізнялися від ФІ, ФІІІ ($p \leq 0,05$). Аналіз стажу артеріальної гіпертензії у пацієнтів ФІІ – $4,82 \pm 1,13$ р., тоді як у пацієнтів з метаболічно нездоровим ожирінням тривалість артеріальної гіпертензії становила $6,31 \pm 0,41$ р. За результатами дослідження було доведено, що зміни функціонального стану серцево-судинної системи були відповідні до фенотипу ожиріння, що підтверджувало дані літературних джерел [76].

Згідно шостого завдання було досліджено показники сили кореляції між антропометричними даними та показниками вуглеводного, ліпідного обмінів та прозапальних цитокінів.

Аналізуючи показники ІМТ, ВЖ, ОТ та дані вуглеводного і ліпідного обмінів, найвища сила кореляції встановлена у пацієнтів ФІІІ, ФІV. Отримані результати підтверджують дані літератури, той факт, що вісцеральне ожиріння має вплив на прогресування складових метаболічного синдрому.

Аналізуючи результати кореляційного зв'язку між ІМТ і показниками прозапальних цитокінів при різних фенотипах ожиріння, зафіксували найвищу силу кореляції при наявному вісцеральному ожирінні без метаболічних порушень (ФІІІ). Однак, ІЛ-6, ІЛ-8 не мають значущої ролі, а ІЛ-17 стабільно слабо корелює при всіх фенотипах ожиріння, середня сила кореляційного зв'язку встановлена у групі ФІІІ.

Аналогічну картину підтверджують і показники NO-синтази. Отримані результати узгоджуються з даними наукової літератури, згідно з якими ІЛ-17 є

ключовим цитокіном, що запускає запальні процеси, які, в свою чергу, спричиняють розвиток ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння. Це підтверджується і в нашому дослідженні, де виявлено наявність кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-17 та ознаками ендотеліальної дисфункції у всіх обстежених осіб [211]. Розроблені моделі індивідуального прогнозування засвідчують як значущість, так і практичну доцільність їх використання для виявлення факторів ризику з метою персоналізованої профілактики метаболічних порушень.

Отримані результати стали основою для виділення антропометричних та гормонально-метаболічних критеріїв у пацієнтів із різними фенотипами ожиріння. Визначення таких критеріїв відкриває перспективу для розробки індивідуалізованих підходів до клініко-лабораторної діагностики зазначених порушень, а також формування персоналізованих стратегій корекції метаболічних змін. Це є важливим напрямом подальших досліджень, спрямованих на удосконалення лікування пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну та підвищеним серцево-судинним ризиком.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі подано теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі, яке полягає у встановленні розвитку ризиків змін стану серцево-судинної системи в залежності від фенотипу ожиріння. На основі вивчення компонентів метаболічного синдрому і факторів ризиків, стану обмінних процесів та функції ендотелію у осіб з різними фенотипами ожиріння зробили наступні висновки.

1. Аналіз компонентів метаболічного синдрому і факторів ризику їх розвитку у осіб Подільського регіону показав, що ведучим компонентом є надлишкова вага та ожиріння. Частота зустрічаємості факторів ризику розвитку цукрового діабету 2 типу і серцево-судинних захворювань зафіксовано більше у чоловіків, ніж у жінок (66,9 % проти 43,3 %), дані порушень вуглеводного обміну встановлено більше у жінок (9,2 % проти 4,8% - у чоловіків). Співвідношення ІМТ до об'єму талії мало високу кореляційну силу ($r=0,74$). Кореляційні зв'язки між об'ємом талії і рівнем глікемії ($r=0,94$) були вище, ніж ІМТ і показниками глікемії.

2. При вивченні антропометричних показників в залежності від фенотипу ожиріння встановлено збільшення відсотку вісцерального жиру порівняно з здоровими особами у всіх групах, що вказує на наявність інсулінорезистентності, незалежно від ІМТ. Достовірно більшим відсоток вісцерального жиру був в групах ФІІІ і ФІV ($19,40 \pm 5,87\%$ і $17,40 \pm 3,44\%$, $p \leq 0,05$). Стан вуглеводного обміну достовірно відрізнявся в групах ФІІ і ФІV (глікогемоглобін – $5,72 \pm 0,10\%$ і $5,80 \pm 0,20\%$, $p \leq 0,05$), що вказує на наявність метаболічних змін у пацієнтів цих груп. Різниця показників вуглеводного обміну не залежала від ІМТ (глікогемоглобін $5,40 \pm 0,36\%$ при ІМТ менше 30 кг/м^2 і $5,56 \pm 0,30\%$ при ІМТ більше 30 кг/м^2).

3. Показники ліпідного обміну достовірно відрізнялись між групами пацієнтів ФІ і ФІІ, ФІІІ і ФІV та не залежали від ІМТ. Встановлено достовірну

різницю тригліцеридо/глюкозного співвідношення залежно від ІМТ ($4,19 \pm 0,52\%$ при ІМТ менше 30 кг/м^2 і $6,39 \pm 0,77$ при ІМТ більше 30 кг/м^2), що вказує на важливість цього тесту при прогнозуванні змін серцево-судинної системи.

4. Порівнюючи результати опитувальників SCORE2 та QRISK-3 у пацієнтів з різними фенопитами ожиріння, встановлено, що співвідношення ризиків серцево-судинних захворювань вдвічі вище за опитувальником QRISK-3, особливо в групах ФІІ і ФІІІІ.

5. Аналіз показників функції жирової тканини свідчить про більший рівень лептину ($16,69 \pm 4,02 \text{ нг/мл}$) в групі ФІІІІ у порівнянні із показниками ($3,20 \pm 4,23 \text{ нг/мл}$) в групі ФІІ і протилежно зниження рівня адипонектину (від $9,88 \pm 3,06 \text{ мкг/мл}$ до $8,47 \pm 3,76 \text{ мкг/мл}$), що вказує на виражену лептинорезистентність і є маркером системного запалення. Коефіцієнти лептинорезистентності (співвідношення лептину до тригліцеридів, адипонектину до лептину) мали більш виражене значення, ніж співвідношення лептин/ІМТ.

6. Порівнюючі показники прозапальних цитокінів і NO-синтетази в групах хворих з різними фенотипами ожиріння, встановлено, що рівень ІЛ-8 і ІЛ-6 найвищі в групі ФІІІІ ($96,55 \pm 20,32 \text{ пг/мл}$ і $3,28 \pm 1,52 \text{ пг/мл}$), відповідно, при високому рівні ІЛ-17 ($3,09 \pm 0,47 \text{ пг/мл}$), який індукує експресію запальних цитокінів. Можна стверджувати, що група пацієнтів ФІІІІ з умовно метаболічно здоровим ожирінням є найбільш вразливою до ризиків розвитку патологічних змін серцево-судинної системи.

7. Вивчення сили кореляційних зв'язків між кількістю вісцерального жиру у пацієнтів та показниками вуглеводного, ліпідного обмінів, рівнем прозапальних цитокінів довело наявність сильного зв'язку саме в групі пацієнтів ФІІІІ, що підтверджує високі ризики розвитку серцево-судинних змін.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для раннього встановлення і профілактики груп осіб з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань як складових метаболічного синдрому, рекомендується визначення кількості вісцерального жиру та співвідношення об'єму талії до зросту.

2. У діагностиці наявності інсулінозеристентності та ризиків змін в серцево-судинній системі, рекомендовано враховувати показники співвідношення рівнів тригліцеридів до глюкози крові, а також рівнів лептину до тригліцеридів, співвідношення адипонектину до лептину і рівень ІЛ-17.

3. У пацієнтів з ожирінням при відсутності метаболічних порушень є необхідність визначати ІЛ-17 для стратифікації серцево-судинних ризиків.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20-S42. doi: 10.2337/dc24-S002.
2. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khattab M, Ashour NA, Zaid RT, et al. Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed Pharmacother*. 2023;168:115734. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115734.
3. Ling C, Bacos K, Rönn T. Epigenetics of type 2 diabetes mellitus and weight change — a tool for precision medicine? *Nat Rev Endocrinol*. 2022; 18, 433–448.
4. Pujia R, Tarsitano M, Arturi F, De Lorenzo A, Lenzi A, Pujia A, Montalcini T. Advances in phenotyping obesity and in its dietary and pharmacological treatment: a narrative review. *Front. Nutr*. 2022; 9: 804719.
5. Wu YL, Lin ZJ, Li CC, Lin X, Shan SK, Guo B, et al. Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. *Sig Transduct Target Ther*. 2023; 8 (1): 98.
6. Xu Z, Liu Y, Yan C, Yang R, Xu L, Guo Z. Measurement of visceral fat and abdominal obesity by single-frequency bioelectrical impedance and CT: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2021 Oct 11; 11 (10): e048221.
7. Alizadeh S. Metabolic phenotypes of obese, overweight, and normal weight individuals and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Endocrinol. Metab*. 2019; 63 (4): 427–437.
8. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020; 63: 221–228. doi:10.2337/dci19-0066.
9. Chiang KM, Tsay YC, Vincent Ng TC, Yang HC, Huang YT, Chen CH, Pan WH. Is Hyperuricemia, an Early-Onset Metabolic Disorder, Causally Associated with

Cardiovascular Disease Events in Han Chinese? *J Clin Med*. 2020 Aug 12; 8 (8): 1202.

14. Nagao H, Nishizawa H, Tanaka Y, Fukata T, Mizushima T, Furuno M, et al. Hypoxanthine secretion from human adipose tissue and its increase in hypoxia. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 26: 1168–1178.

15. Lee BJ, Nam J, Kim JY. Predictors of metabolic abnormalities in phenotypes that combined anthropometric indices and triglycerides. *BMC. Complement Altern Med*. 2016; 16 (59): 1–12.

16. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2021 Mar; 1391 (1): 20–34.

17. Joseph AM, Janssen JL. New Insights into the Role of Insulin and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis in the Metabolic Syndrome. *Int. J. Mol. Sci*. 2022, 23 (15), 8178.

18. Yildiz M, Isik E, Yavas Z, Keskin M, et al. Clinical and hormonal profiles correlate with molecular characteristics in patients with 11 β -hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2021. 106 (9): e3714–e3724.

19. Toyoda Y, Cho SK, Tasic V, Pavelcová K, Bohatá J, Suzuki H, et al. Identification of a dysfunctional exon-skipping splice variant in GLUT9/SLC2A9 causal for renal hypouricemia type 2. *Front Genet*. 2023 Jan 17; 13: 1048330.

20. Taniguchi T, Ashizawa N, Matsumoto K, Saito R, Motoki K, Sakai M, Chikamatsu N, Hagihara C, Hashiba M, Iwanaga T. Pharmacological Evaluation of Dotinurad, a Selective Urate Reabsorption Inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2020 Oct; 371 (1): 162–170.

20. Zhang Q, Li GQ, Zhong Y, Wang J, Wang AN, Zhou X, Mao XM. Empagliflozin improves chronic hypercortisolism-induced abnormal myocardial structure and cardiac function in mice. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020 Nov 25; 11: 2040622320974833.

21. Favero V, Cremaschi A, Parazzoli C, Falchetti A, Gaudio A, Gennari L, Scillitani A, et al. Pathophysiology of Mild Hypercortisolism: From the Bench to the Bedside. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 8; 23 (2): 673.
22. Zynych OV, Shuprovich AA, Kushnaryova NM, Prybyla OV. Indices of body composition and uric acid metabolism as markers of metabolic phenotype in normouricemic type 2 diabetic man. *Clin Endocrinol*. 2020; 72 (4): 50–60.
23. Rocha EP, Vogel M, Stanik J, Pietzner D, Willenberg A, Körner A, Kiess W. Serum Uric Acid Levels as an Indicator for Metabolically Unhealthy Obesity in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2018; 90 (1): 19–27.
24. Lee MK, Han K, Kim MK, Koh ES, Kim ES, Nam GE, Kwon HS. Changes in metabolic syndrome and its components and the risk of type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2020 Feb 11; 10 (1): 2313.
25. Hashimoto Y, Tanaka M, Okada H, Senmaru T, Hamaguchi M, Asano M, et al. Metabolically Healthy Obesity and Risk of Incident CKD. *CJASN* Apr 2015; 10 (4): 578–583.
26. Jalal DI. Hyperuricemia, the kidneys, and the spectrum of associated diseases: a narrative review. *Curr Med Res Opin*. 2016 Nov; 32 (11): 1863-1869.
27. Benn CL, Dua P, Gurrell R, Loudon P, Pike A, Storer RI, Vangjeli C. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Front Med (Lausanne)*. 2018 May 31; 5: 160.
28. Bartlett J, Predazzi IM, Williams SM, Bush WS, Kim Y, Havas S, et al. Is Isolated Low High-Density Lipoprotein Cholesterol a Cardiovascular Disease Risk Factor? New Insights From the Framingham Offspring Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016; 9 (3): 206–212.
29. Vadakedath S, Kandi V. Probable Potential Role of Urate Transporter Genes in the Development of Metabolic Disorders. *Cureus*. 2018 Mar 28; 10 (3): 2382.
30. Ghazizadeh H, Yaghooti-Khorasani M, Khodabandeh AK, Hasanzadeh E, Sahranavard T, Banihashem-Rad SH et al. Reference intervals for routine

biochemical markers and body mass index: A study based on healthcare center database in northeastern Iran. *IUBMB Life*. 2021 Feb; 73 (2): 390–397.

31. Zheng X, Wei Q, Long J, Gong L, Chen H, Luo R, et al. Gender-specific association of serum uric acid levels and cardio-ankle vascular index in Chinese adults. *Lipids Health Dis*. 2020 Apr 11; 17 (1): 80.

32. Chang CC, Wu CH, Liu LK, Chou RH, Kuo CS, Huang PH, Chen LK, Lin SJ. Association between serum uric acid and cardiovascular risk in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Taiwan I-Lan Longitudinal Aging Study. *Sci Rep*. 2018 Mar 27; 8 (1): 5234.

33. Cota E Souza LA, D'Angelo GCO, da Silva GN, Lima AA. Uric acid level in climacteric women and its association with clinical and metabolic parameters. *Sci Rep*. 2020 May 25; 13 (1): 8475.

34. Furuhashi M. New insights into purine metabolism in metabolic diseases: role of xanthine oxidoreductase activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020 Nov 1; 319 (5): E827–E834.

35. Tsushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, Nakatsuji H, Sekimoto R, Nagao H, Shirakura T, Kato K, Imaizumi K, Takahashi H, Tamura M, Maeda N, Funahashi T, Shimomura I. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J Biol Chem*. 2019 Sep 20; 288 (38): 27138–27149.

36. Pasquali R, Vicennati V, Cacciari M, Pagotto U. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obesity and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2019 Nov; 1083: 111–28.

37. Spindler M, Palombo M, Zhang H, Thiel CM. Dysfunction of the hypothalamic-pituitary adrenal axis and its influence on aging: the role of the hypothalamus. *Sci Rep*. 2023 Apr 27; 13 (1): 6866.

38. Joseph JJ, Wang X, Diez Roux AV, Sanchez BN, Seeman TE, Needham BL, Golden SH. Antecedent longitudinal changes in body mass index are associated with diurnal cortisol curve features: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Metabolism*. 2017 Mar; 68: 95–107.

39. Paredes S, Ribeiro L. Cortisol: the villain in metabolic syndrome? *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2014 Jan-Feb; 60 (1): 84–92.
40. Mir N, Chin SA, Riddell MC, Beaudry JL. Genomic and Non-Genomic Actions of Glucocorticoids on Adipose Tissue Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 7; 22 (16): 8503.
41. Tirabassi G, Muscogiuri G, Colao A, Balercia G. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis increases central body fat accumulation in males affected by diabetes mellitus and late-onset hypogonadism. *Endocr Pract*. 2019 Apr; 22 (4): 427–33.
42. Munteanu C. Hydrogen Sulfide and Oxygen Homeostasis in Atherosclerosis: A Systematic Review from Molecular Biology to Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023 May 6;24(9):8376. doi: 10.3390/ijms24098376.
43. Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May; 96 (5): 1223–36.
44. Jichitu A, Bungau S, Stanescu AM, Vesa CM, Toma MM, Bustea C, Iurciuc S, Rus M, Bacalbasa N, Diaconu CC. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular s Concurrent diseases: pathophysiological linkage, diagnosis and therapeutic treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Apr 12;11(4):689. DOI: 10.3390/diagnostics11040689.
45. Bacalbasa N, Diaconu CC. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular s Concurrent diseases: pathophysiological linkage, diagnosis and therapeutic treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Apr 12;11(4):689. DOI: 10.3390/diagnostics11040689.
46. Limberg JK, Soares RN, Padilla J. Role of the Autonomic Nervous System in the Hemodynamic Response to Hyperinsulinemia-Implications for Obesity and Insulin Resistance. *Curr Diab Rep*. 2022 Apr; 22 (4): 169–175.
47. Young BE, Greaney JL, Keller DM, Fadel PJ. Sympathetic transduction in humans: recent advances and methodological considerations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021 Mar 1; 320 (3): H942–H953.

48. Arfianti A., Pok S., Barn V., Haigh W.G., Yeh M.M., Ioannou G.N., Teoh N.C.H., Farrell G.C. Exercise retards hepatocarcinogenesis in obese mice independently of weight control. *J. Hepatol.* 2020;73:140–148. DOI: 10.4093/dmj.2015.39.1.10.
49. Li J X, Cummins CL. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions. *Nat Rev Endocrinol.* 2022; 18: 540–557.
50. Lam JC, Shields GS, Trainor BC, Slavich GM, Yonelinas AP. Greater lifetime stress exposure predicts blunted cortisol but heightened DHEA responses to acute stress. *Stress Health.* 2019 Feb; 35 (1): 15–26.
51. Pickering RT, Lee MJ, Karastergiou K, Gower A, Fried SK. Depot Dependent Effects of Dexamethasone on Gene Expression in Human Omental and Abdominal Subcutaneous Adipose Tissues from Obese Women. *PLoS One.* 2016 Dec 22; 11 (12): e0167337.
52. Mochón-Benguigui S, Carneiro-Barrera A, Dote-Montero M, Castillo MJ, Amaro-Gahete FJ. Sleep and Anabolic/Catabolic Hormonal Profile in Sedentary Middle-Aged Adults: The FIT-AGEING Study. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 25; 23 (23): 14709.
53. Klinge CM, Clark BJ, Prough RA. Dehydroepiandrosterone Research: Past, Current, and Future. *Vitam Horm.* 2018; 108: 1–28.
54. Clark BJ, Prough RA, Klinge CM. Mechanisms of Action of Dehydroepiandrosterone. *Vitam Horm.* 2018; 108: 29–73.
55. Zouhal H, Jayavel A, Parasuraman K, Hayes LD, Tourny C, Rhibi F, et al. Effects of Exercise Training on Anabolic and Catabolic Hormones with Advanced Age: A Systematic Review. *Sports Med.* 2022 Jun; 52 (6): 1353–1368.
56. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2021; 44 (Supplement 1): S15–S33 44. doi: 10.2337/dc21-S002.
57. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type

2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary. *Endocr Pract.* 2017 Feb; 23 (2): 207–238.

58. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan; 43 (Suppl 1): S4–S6.

59. Borse SP, Chhipa AS, Sharma V, Singh DP, Nivsarkar M. Management of Type 2 Diabetes: Current Strategies, Unfocussed Aspects, Challenges, and Alternatives. *Med Princ Pract.* 2021; 30 (2): 109–121.

60. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Mar; 97 (3): 1020–31.

61. Polidori D, Sanghvi A, Seeley RJ, Hall KD. How Strongly Does Appetite Counter Weight Loss? Quantification of the Feedback Control of Human Energy Intake. *Obesity (Silver Spring).* 2019 Nov; 24 (11): 2289–2295.

62. Zarzour A, Kim HW, Weintraub NL. Epigenetic Regulation of Vascular Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Jun; 39 (6): 984–990.

63. Wu YL, Lin ZJ, Li CC, Lin X, Shan SK, Guo B, et al. Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. *Sig Transduct Target Ther.* 2023; 8 (1): 98.

64. Корпачев ВВ, Прибила ОВ, Корпачева-Зиных ОВ, Кушнарева НН, Гурина НМ, Ковальчук АВ. Антропометрические, гормональные и биохимические маркеры метаболических фенотипов у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* 2016; № 1–2 (24).

65. Dhana K, Koolhaas CM, van Rossum EF, Ikram MA, Hofman A, Kavousi M, Franco OH. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the Elderly Population. *PLoS One.* 2016 Apr 21; 11 (4): e0154273.

66. Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab.* 2018 Dec; 30 (6): 569–72.

67. Calori G, Lattuada G, Piemonti L, Garancini MP, Ragona F, Villa M, Mannino S, Crosignani P, Bosi E, Luzi L, Ruotolo G, Perseghin G. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care*. 2018 Jan; 34 (1): 210–5.
68. Worm D, Madsbad S, Hansen DL. Metabolic Health in Severely Obese Subjects: A Descriptive Study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019 Mar; 17 (2): 115–119.
69. Tang A, Coster ACF, Tonks KT, Heilbronn LK, Pocock N, Purcell L, et al. Samocha-Bonet D. Longitudinal Changes in Insulin Resistance in Normal Weight, Overweight and Obese Individuals. *J Clin Med*. 2019 May 8; 8 (5): 623.
70. Gomez-Huelgas R, Ruiz-Nava J, Santamaria-Fernandez S, Vargas-Candela A, Alarcon-Martin AV, Tinahones FJ, Bernal-Lopez MR. Impact of Intensive Lifestyle Modification on Levels of Adipokines and Inflammatory Biomarkers in Metabolically Healthy Obese Women. *Mediators Inflamm*. 2019 Apr 9; 2019: 4165260.
71. Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Jun; 23 (9): 956–66.
72. Goossens GH. The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. *Obes. Facts*. 2021; 10 (3): 207–215.
73. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, Sowers MR. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*. 2019 Aug 11; 168 (15): 1617–24.
74. Stidsen JV, Henriksen JE, Olsen MH, Thomsen RW, Nielsen JS, Rungby J, et al. Pathophysiology-based phenotyping in type 2 diabetes: A clinical classification tool. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 Jul; 34 (5): e3005.

75. Ward LC. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. *Eur J Clin Nutr.* 2019; 73 (2): 194–9.
76. Farzad H. Prognostic significance of the Complex "Visceral Adiposity Index" vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 20.
77. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A. Visceral Adiposity Index. A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diab. Care.* 2010; 33 (4): 920–922.
78. Lee S, Lacy M, Jankowich M, Correa A, Wu W. Association between obesity phenotypes of insulin resistance and risk of type 2 diabetes in african americans: The Jackson Heart Study. *JClin. Transl Endocrinol.* 2019; 19: 100210. doi: 10.1016/j.jcte.2019.100210.
79. Sumsuzzman D, Choi J, Khan Z, Kamenos G, Hong Y, Soon N, et al. Melatonin Maintains Anabolic-Catabolic Equilibrium and Regulates Circadian Rhythm During Osteoarthritis Development in Animal Models: A Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology.* 2021: 714974. 10.3389/fphar.2021.714974.
80. Sampath Kumar A, Arun Maiya G, Shastry BA, Vaishali K, Maiya S, Umakanth S. Correlation between basal metabolic rate, visceral fat and insulin resistance among type 2 diabetes mellitus with peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Syndr.* 2019; 13 (1): 344–348.
81. DeLany J, Kelley D, Hames K, Jakicic J, Goodpaster B. High energy expenditure masks low physical activity in obesity. *Int J Obes (Lond).* 2019 Jul;37(7):1006-11. doi: 10.1038/ijo.2012.172. Epub 2012 Oct 23.
82. Titov V.N., Shirinsky V.P. Insulin resistance: the conflict between biological settings of energy metabolism and human lifestyle (a glance at the problem from evolutionary viewpoint). *Diabetes mellitus.* 2019; 19 (4): 286–294. (In Russ.)
83. Kleber ME, Delgado GE, März W. LDL receptor traffic: in the fast lane. *Eur Heart J* 2020; 41 (9, 1): 1054–1056.

84. Bartlett J, Predazzi IM, Williams SM, Bush WS, Kim Y, Havas S, et al. Is Isolated Low High-Density Lipoprotein Cholesterol a Cardiovascular Disease Risk Factor? New Insights from the Framingham Offspring Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019; 9 (3): 206–212.
85. Bonilha I, Luchiari B, Nadruz W, Sposito AC. Very low HDL levels: clinical assessment and management. *Arch Endocrinol Metab*. 2023; 67 (1): 3–18.
86. Dube S, Norby BJ, Pattan V, Carter RE, Basu A, Basu R. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 activity in subcutaneous adipose tissue in humans: implications in obesity and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan; 100 (1): E70-6.
87. Schorr M, Lawson EA, Dichtel LE, Klibanski A, Miller KK. Cortisol Measures Across the Weight Spectrum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Sep;100(9):3313-21. doi: 10.1210/JC.2015-2078. Epub 2015 Jul 14.
88. Shukla R, Basu A, Manda B, et al. 11 β Hydroxysteroid dehydrogenase – 1 activity in type 2 diabetes mellitus: a comparative study. *BMC Endocr. Disord.* – 2019. – V. 19, № 15.
89. Aschner P. New IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Oct; 132: 169–170.
90. Lubaki F, Omole O, Francis J. Glycaemic control among type 2 diabetes patients in sub-Saharan Africa from 2012 to 2022: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2022; 14: 134.
91. Aschner P, Gagliardino JJ, Mbanya JC, Ilkova H, Shestakova M. Persistent Poor Glycaemic Control in Individuals With Type 2 Diabetes in Developing Countries: 12 Years of Real-World Evidence of the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS). *Diabetologia*. 2020; 63: 711–21.
92. Gerhardt J, Dine S, Foster D, Lodolo A, McIntire A, Peters M, et al. Development of a pharmacist-managed protocol for the transition from intravenous to subcutaneous insulin in critically ill adults. *Am J Health-System Pharm*, 2022; 79 (Suppl 3): S 65–S73.

93. Terada T, Boulé NG, Forhan M, Prado CM, Kenny GP, Prud'homme D, Ito E, Sigal RJ. Cardiometabolic risk factors in type 2 diabetes with high fat and low muscle mass: At baseline and in response to exercise. *Obesity (Silver Spring)*. 2021 May; 25 (5): 881–891.
94. Wang Q, Zheng D, Liu J, Fang L, Li Q. Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is an important determinant associated with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019 Aug 14; 12: 1399–1407.
95. Dahlen EM, Tengblad A, Lanne T, Clinchy B, Ernerudh J, Nystrom FH, Ostgren CJ. Abdominal obesity and low-grade systemic inflammation as markers of subclinical organ damage in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2021; 40 (1): 76–81.
96. Kohara K. Sarcopenic obesity in aging population: current status and future directions for research. *Endocrine*. 2021; 45 (1): 15–25.
97. Furtado R, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019 May 28;139 (22): 2516–2527.
98. Magavern E, Khong TK. Effect of dapagliflozin on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Drug Ther Bull*. 2021 Feb; 59 (2): 22–23.
99. Dar S, Siddiqi A, Alabduladhem T, Mustafa A, Sarfraz R, Talha Maniya, et al. Effects of novel glucose-lowering drugs on the lipid parameters: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg*. 2022; 77 (5): 103633.
100. Briand F, Mayoux E, Brousseau E, Burr N, Urbain I, Costard C, et al. Empagliflozin, via Switching Metabolism Toward Lipid Utilization, Moderately Increases LDL Cholesterol Levels Through Reduced LDL Catabolism *Diabetes* 2019; 68 (7): 2032–2038.
101. Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, Yamamoto S, Tomoyasu M, Osamura A, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 16: Article number 8.

102. Ogita M, Miyauchi K, Miyazaki T, Naito R, Konishi H, Tsuboi S, et al. Low high-density lipoprotein cholesterol is a residual risk factor associated with long-term clinical outcomes in diabetic patients with stable coronary artery disease who achieve optimal control of low-density lipoprotein cholesterol. *Heart Vessels*. 2014; 29: 35.
103. Yu J, Sun H, Zhu J, Wei X, Shi H, Shen B, et al. Asymptomatic Hyperuricemia and Metabolically Unhealthy Obesity: A Cross-Sectional Analysis in the Tianning Cohort. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021; 14: 1367–1374.
104. Aresta C, Soranna D, Giovanelli L, Favero V, Parazzoli C, Gennari L, et al. Endocrine Practice When to suspect hidden hypercortisolism in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Endocr. Pract.* 2021, 27, 1216–1224.
105. Adingupu DD, Göpel SO, Grönros J, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin improves coronary microvascular function and cardiac contractility in prediabetic ob/ob(-/-) mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18: 16.
106. Li C, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 15.
107. Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 45.
108. Rakic D, Jakovljevic V, Jovic N, Bicanin Ilic M, Dimitrijevic A, Vulovic T, Arsenijevic P, et al. The Potential of SGLT-2 Inhibitors in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: The Current Status and Future Perspectives. *Biomedicines*. 2023; 11 (4): 998.
109. Tan S, Ignatenko S, Wagner F, Dokras A, Seufert J, Zwanziger D, Dunschen K, et al. Licogliflozin versus placebo in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, phase 2 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Nov; 23 (11): 2595–2599.

110. Naureen Z, Cristoni S, Donato K, Medori MC, Samaja M, Herbst KL, et al. Metabolomics application for the design of an optimal diet. *J Prev Med Hyg.* 2022 Oct 17; 63 (2 Suppl 3): E142–E149.

111. Гуріна НМ, Корпачев ВВ, Корпачева-Зінич ОВ, Шупрович АА, Кушнарѡва НМ, Прибила ОВ, Шишкань-Шишова КО. Порушення обміну сечової кислоти та ліпідів у хворих на цукровий діабет 2-го типу як прояв конституційно-метаболичного фенотипу (частина 2). *Ендокринологія*, 2016; 21 (1): 10–15.

112. Комариця ОЙ, Радченко ОМ, Боровець МО. Адипоцитокіни лептин та резистин у хворих на цукровий діабет і артеріальну гіпертензію залежно від наявності супутнього метаболично-асоційованого стеатозу печінки. *Проблеми ендокринної патології*. 2023; 80(3): 55-60. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PER.2023.3.07>.

113. Комариця О.Й., Радченко О.М., Москва Х.А., Боровець М.О. Зміни кишкової мікробіоти у пацієнтів з метаболично-асоційованим стеатозом печінки. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2023;19(6):419-423. DOI: 10.22141/2224-0721.19.6.2023.1309.

114. Радченко ОМ, Урбанович АМ, Комариця ОЙ, Сяська Л.В., Боровець М.О. Стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболичною дисфункцією ендокринного генезу. *Ендокринологія*. 2023;28(4): 327-334. DOI: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-4.327>.

115. Ahmed S, Elgizouli M, Kilpatrick ES, Morris TJ. Familial hypercholesterolaemia with high triglycerides: A diagnostic challenge *Ann Clin Biochem.* 2024;45632241289275. doi: 10.1177/00045632241289275.

116. Albareda M, Rodriguez-Espinosa J, Murugo M, de Leiva A, Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia*.2000;43:1507-1511.

117. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khattab M, Ashour NA, Zaid RT, et al Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify

potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed Pharmacother.* 2023;168:115734. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115734.

118. Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, Clément K. *Gastroenterology. Metabolism and Metabolic Disorders and the Microbiome: The Intestinal Microbiota Associated With Obesity, Lipid Metabolism, and Metabolic Health-Pathophysiology and Therapeutic Strategies* 2021;160(2):573-599. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.05

119. Asgharnezhad M, Joukar F, Fathalipour M, Khosousi M, Hassanipour S, Pourshams A, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus and non-diabetic: A cross-sectional study in north of Iran. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(3):2236-40. doi: 10.1016/j.dsx.2019.05.028

120. Athyros VG, Doumas M, Imprialos KP, Stavropoulos K, Georgiou E, Katsimardou A, Karagiannis A. *Diabetes and lipid metabolism Hormones (Athens).* 2018;17(1):61-67. doi: 10.1007/s42000-018-0014-8

121. Auzanneau M, Reinauer C, Ziegler J, Golembowski S, de Beaufort C, Schöttler H, et al. Diabetes care and outcomes of pediatric refugees and migrants from Ukraine and Syria/Afghanistan with type 1 diabetes in German-speaking countries *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1403684. doi: 10.3389/fendo.2024.1403684

122. Badmus OO, Hillhouse SA, Anderson CD, Hinds TD, Stec DE. Molecular mechanisms of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD): functional analysis of lipid metabolism pathways *Clin Sci (Lond).* 2022;136(18):1347-1366. doi: 10.1042/CS20220572

123. Bany Bakar R, Reimann F, Gribble FM. The intestine as an endocrine organ and the role of gut hormones in metabolic regulation *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20(12):784-796. doi: 10.1038/s41575-023-00830-y

124. Baydar O, Kilic A, Okcuoglu J, Apaydin Z, Can MM. The Triglyceride-Glucose Index, a Predictor of Insulin Resistance, Is Associated With Subclinical Atherosclerosis. *Angiology.* 2021;72(10):994-1000. doi: 10.1177/ 00033197211007719

125. Belete D, Kassaw D, Andualem T. Factors among Diabetic Patients Visiting Debre Tabor Referral Hospital, Northwest Ethiopia, 2021: A Cross-Sectional Study *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2023;2023:5077706. doi: 10.1155/2023/5077706
126. Birajdar SV, Mazahir F, Alam MI, Kumar A, Yadav AK. Repurposing and clinical attributes of antidiabetic drugs for the treatment of neurodegenerative disorders. *Eur J Pharmacol.* 2023Dec15;961:176117. doi:10.1016/j.ejphar.2023.176117
127. Binet Q, Loumaye A, Preumont V, Thissen JP, Hermans MP, Lanthier N. Non-invasive screening, staging and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) in type 2 diabetes mellitus patients: what do we know so far ? *Acta Gastroenterol Belg.* 2022;85(2):346-357. doi: 10.51821/85.2.977
128. Cai J, Zhang S, Wu R, Huang J. Association between depression and diabetes mellitus and the impact of their comorbidity on mortality: Evidence from a nationally representative study. *J Affect Disord.* 2024;354:11-18. doi: 10.1016/j.jad.2024.03.003
129. Camilleri M. Upper gastrointestinal manifestations of diabetes. In: Vella A, editor. *Clinical dilemmas in diabetes*, second edition. Wiley-Blackwell; 2021: 269-79. doi: 10.1002/9781119603207.ch22
130. Cando LFT, Quebral EPB, Ong EP, Catral CDM, Relador RJL, Velasco AJD, et al. Current status of diabetes mellitus care and management in the Philippines. *Diabetes Metab Syndr.* 2024;18(2):102951. doi: 10.1016/j.dsx.2024.102951
131. Chan WK, Petta S, Nouredin M, Goh GBB, Wong VW. Diagnosis and non-invasive assessment of MASLD in type 2 diabetes and obesity *Aliment Pharmacol Ther.* 2024;59 Suppl 1:S23-S40. doi: 10.1111/apt.17866
132. Сміян С.І., О.Ю. Маховська Сироваткові рівні цитокінів та адипоцитокінів у пацієнтів з подагною та їх зв'язок із коморбідністю. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2023;(1): 176-185. doi:10.11603/1811-2471.2023

133. Chaney A. Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease *Nurs Clin North Am.* 2021;56(4):543-552. doi: 10.1016/j.cnur.2021.07.009
134. Chen L, Qiu W, Sun X, Gao M, Zhao Y, Li M, et al. Novel insights into causal effects of serum lipids and lipid-modifying targets on cholelithiasis *Gut.* 2024;73(3):521-532. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330784
135. Chen Y, Guan M, Wang R, Wang X. Relationship between advanced lung cancer inflammation index and long-term all-cause, cardiovascular, and cancer mortality among type 2 diabetes mellitus patients: NHANES, 1999-2018 *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Nov 28;14:1298345. doi: 10.3389/fendo.2023.1298345
136. Cheng H, Zhu W, Zhu M, Sun Y, Sun X, Jia D, et al. Meta-analysis: Interleukin 6 gene -174G/C polymorphism associated with type 2 diabetes mellitus and interleukin 6 changes. *J Cell Mol Med.* 2021;25(12):5628-5639. doi: 10.1111/jcmm.16575
137. Cherpaz M, Meugnier E, Seillier G, Pozzi M, Pierrard R, Leboube S, et al. Myocardial transcriptomic analysis of diabetic patients with aortic stenosis: key role for mitochondrial calcium signaling *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):239. doi: 10.1186/s12933-024-02329-5
138. Chew NWS, Pan XH, Chong B, Chandramouli C, Muthiah M, Lam CSP. Type 2 diabetes mellitus and cardiometabolic outcomes in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024;211:111652. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111652
139. Chhabra A, Grover S, Vij A, Singh AP. Gallbladder disease in type-2 diabetes mellitus patients. *Int J Med and Dent Sci.* 2013;2(1):7-15. doi: 10.18311/ijmds/2013/19815
140. Cloete L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management *Nurs Stand.* 2022;37(1):61-66. doi: 10.7748/ns.2021.e11709
141. Cozma MA, Dobrică EC, Shah P, Shellah D, Găman MA, Diaconu CC. Implications of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients with Acute Cholangitis: A

Systematic Review of Current Literature Healthcare (Basel). 2022;10(11):2196. doi: 10.3390/healthcare10112196

142. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review Intern Emerg Med. 2024;19(2):275-293. doi: 10.1007/s11739-023-03374-w

143. Dietze G. [Importance of the liver in diabetes mellitus] Med Klin. 1980. PMID: 7003331

144. Dodds WJ, Groh WJ, Darweesh R M. et al. Sonographic measurement of gallbladder volume. Am. J. Roentgenol. 1985;145:1009-1011

145. Du W, Wang Y, Song C, Tian Z, Liu Y, Shen W. Diabetes Mellitus Mediates the Relationship Between Atherogenic Index of Plasma and Gallstones: A Population-Based Cross-Sectional Study Diabetes Metab Syndr Obes. 2024;17:317-332. doi: 10.2147/DMSO.S449562

146. Dutta S, Shah RB, Singhal S, Dutta SB, Bansal S, Sinha S, Haque M. Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes Drug Des Devel Ther. 2023;17:1907-1932. doi: 10.2147/DDDT.S409373

147. Ekelund C, Dereke J, Nilsson C, Landin-Olsson M. Are soluble E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1 potential predictors for the development of diabetic retinopathy in young adults, 15-34 years of age? A Swedish prospective cohort study PLoS One. 2024;19(6):e0304173. doi: 10.1371/journal.pone.0304173

148. En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, Fu CE, Lim LKE, Heng ZEQ, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis Gut. 2023;72(11):2138-2148. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330110

149. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024;81(3):492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031

150. Fang X, Cao J, Tao Z, Yang Z, Dai Y, Zhao L. Hydroxytyrosol attenuates ethanol-induced liver injury by ameliorating steatosis, oxidative stress and hepatic inflammation by interfering STAT3/iNOS pathway Redox Rep. 2023;28(1):2187564. doi: 10.1080/13510002.2023.2187564
151. Feng X, Wu S, Ke B, Liang Y. Elevated TyG index associated with increased prevalence of gallstones in a United States cross-sectional study Front Public Health. 2024;12:1351884. doi: 10.3389/fpubh.2024.1351884
152. Gondek TM, Kiejna A, Cichoń E, Kokoszka A, Bobrov A, de Girolamo G, et al. Anxiety disorders as predictors of suicidality in people with type 2 diabetes mellitus: Findings of a study in six European countries Psychiatr Pol. 2024;58(1):7-24. doi: 10.12740/PP/161864.
153. Hajam YA, Rani R, Ganie SY, Sheikh TA, Javaid D, Qadri SS, et al. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives Cells. 2022;11(3):552. doi: 10.3390/cells11030552
154. Harborg S, Kjærgaard KA, Thomsen RW, Borgquist S, Cronin-Fenton D, Hjorth CF. New Horizons: Epidemiology of Obesity, Diabetes Mellitus, and Cancer Prognosis J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(4):924-935. doi: 10.1210/clinem/dgad450
155. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023)]. Wien Klin Wochenschr. 2023;135(Suppl 1):7-17. doi: 10.1007/s00508-022-02122-y
156. He Q, Wu L, Deng C, He J, Wen J, Wei C, You Z. Diabetes mellitus, systemic inflammation and overactive bladder Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1386639. doi: 10.3389/fendo.2024.1386639
157. Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, Hien TT, Kang KW, Kim KC, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. FASEB J. 2014 Jul; 28 (7): 3197–204.
158. Aziz N, Jamil.RT. Biochemistry, Xanthine Oxidase. [Updated 2020 Sep 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021. Jan. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545245/>.

159. Wang CH, Zhang C, Xing XH. Xanthine dehydrogenase: An old enzyme with new knowledge and prospects. *Bioengineered*. 2016; 7 (6): 395–405.
160. Antonini-Canterin F, Di Nora C, Pellegrinet M, Vrizz O, La Carrubba S, Carerj S, et al. Effect of uric acid serum levels on carotid arterial stiffness and intima-media thickness: A high resolution Echo-Tracking Study [Internet]. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2019 Mar; 89 (1).
161. He Y, Shi L. Anthropometric indicators and cardiovascular diseases risk in pre-diabetic and diabetic adults: NHANES 1999-2018 cross-sectional analysis *Exp Gerontol*. 2024;194:112516. doi: 10.1016/j.exger.2024.112516
162. Hemat Jouy S, Mohan S, Scichilone G, Mostafa A, Mahmoud AM. Adipokines in the Crosstalk between Adipose Tissues and Other Organs: Implications in Cardiometabolic Diseases *Biomedicines*. 2024;12(9):2129. doi: 10.3390/biomedicines12092129
163. Ho G, Ali A, Takamatsu Y, Wada R, Masliah E, Hashimoto M. Diabetes, inflammation, and the adiponectin paradox: Therapeutic targets in SARS-CoV-2 *Drug Discov Today*. 2021;26(8):2036-2044. doi: 10.1016/j.drudis.2021.03.013
164. Holt RIG, Cockram CS, Ma RCW, Luk AOY. Diabetes and infection: review of the epidemiology, mechanisms and principles of treatment *Diabetologia*. 2024;67(7):1168-1180. doi: 10.1007/s00125-024-06102-x
165. Hu H, Shao W, Liu Q, Liu N, Wang Q, Xu J, et al. Gut microbiota promotes cholesterol gallstone formation by modulating bile acid composition and biliary cholesterol secretion *Nat Commun*. 2022;13(1):252. doi: 10.1038/s41467-021-27758
166. Huanan C, SangsangL, Amoah AN et al. Relationship between triglyceride glucose index and the incidence of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: a retrospective cohort study in China. *BMJ Open* 2020;10:e039804. doi:10.1136/bmjopen-2020-039804
167. Janghorbani M, Amini M. Utility of serum lipid ratios for predicting incident type 2 diabetes: the Isfahan Diabetes Prevention Study *Diabetes. Metab Res Rev*. 2016;32(6):572-80. doi: 10.1002/dmrr.2770

168. Kane JP, Pullinger CR, Goldfine ID, Malloy MJ. Dyslipidemia and diabetes mellitus: Role of lipoprotein species and interrelated pathways of lipid metabolism in diabetes mellitus *Curr Opin Pharmacol*. 2021;61:21-27. doi: 10.1016/j.coph.2021.08.013
169. Kim KS, Hong S, Han K, Park CY. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and all cause death in patients with type 2 diabetes mellitus: nationwide population based study. *BMJ*. 2024;384:e076388. doi: 10.1136/bmj-2023-076388
170. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. *Endocr Rev*. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus 2016;37(3):278-316. doi: 10.1210/er.2015-1137
171. Komarytsia O, Radchenko O, Borovets M., Strilchuk L., Stadnik S. Changes in the cytokine profile in patients with a combination of type 2 diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease and hepatic steatosis under conditions of obesity. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2023; 30(4):460–465. DOI:<https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1373>
172. Koshino A, Schechter M, Sen T, Vart P, Neuen BL, Neal B, et al. Interleukin-6 and Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: New Insights From CANVAS Diabetes Care. 202;45(11):2644-2652. doi: 10.2337/dc22-0866
173. Leeds JS, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. Lower gastrointestinal symptoms are associated with worse glycemic control and quality of life in type 1 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000514. doi: 10.1136/bmjdr-2018-000514
174. LeFort KR, Rungratanawanich W, Song BJ. Contributing roles of mitochondrial dysfunction and hepatocyte apoptosis in liver diseases through oxidative stress, post-translational modifications, inflammation, and intestinal barrier dysfunction. *Cell Mol Life Sci*. 2024;81(1):34. doi: 10.1007/s00018-023-05061-7
175. Li N, Tan H, Xie A, Li C, Fu X et al. Value of the triglyceride glucose index combined with body mass index in identifying non-alcoholic fatty liver disease in patients

with type 2 diabetes. BMC Endocr Disord.2022;22(1):101.doi:10.1186/s12902-022-00993-w

176. Li X, Zhang Y, Xing X, Li M, Liu Y, Xu A, Zhang J. Podocyte injury of diabetic nephropathy: Novel mechanism discovery and therapeutic prospects. Biomed Pharmacother. 2023;168:115670. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115670

177. Liao Q, Chen Y, Peng Q, Li C. Relationship between triglyceride-glucose index and gallstones risk: a population-based study. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1420999. doi: 10.3389/fendo.2024.1420999

178. Ling Q, Chen J, Liu X, Xu Y, Ma J, Yu P, et al. The triglyceride and glucose index and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A dose-response meta-analysis Front Endocrinol (Lausanne).2023;13:1043169.doi:10.3389/fendo.2022.1043169

179. Liu C, Liang D, Xiao K, Xie L. Association between the triglyceride-glucose index and all-cause and CVD mortality in the young population with diabetes Cardiovasc Diabetol. 2024;23(1):171. doi: 10.1186/s12933-024-02269-0

180. Lu S, Xie Q, Kuang M, Hu C, Li X, Yang H, et al. Lipid metabolism, BMI and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in the general population: evidence from a mediation analysis. J Transl Med. 2023;21(1):192. doi: 10.1186/s12967-023-04047-0

181. Maksymets T, Sorochka-Sirko M, Bondarenko O, Karpysyn N, Bochar O, Bochar V, Sklyarov E. Analysis the metabolic status of patients with coronary artery disease and nonalcoholic fatty liver disease depending on body mass index. Wiad Lek. 2023;76(1):41-45. doi: 10.36740/WLek202301105.

182. Nuli R, Azhati J, Cai J, Kadeer A, Zhang B, Mohemaiti P. Metagenomics and Faecal Metabolomics Integrative Analysis towards the Impaired Glucose Regulation and Type 2 Diabetes in Uyghur-Related Omics J Diabetes Res. 2019;2019:2893041. doi: 10.1155/2019/2893041

183. Pereira S, Cline DL, Glavas MM, Covey SD, Kieffer TJ. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism Endocr Rev. 2021;42(1):1-28. doi: 10.1210/endrev/bnaa027

184. Portincasa P, Khalil M, Mahdi L, Perniola V, Idone V, Graziani A, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: From Pathogenesis to Current Therapeutic Options *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5640. doi: 10.3390/ijms25115640
185. Psaltis E, Zaitoun AM, Neal KR, Lobo DN. Immunohistochemical inflammation in histologically normal gallbladders containing gallstones *World J Surg.* 2024;48(7):1662-1673. doi: 10.1002/wjs.12219
186. Radchenko OM, Komarytsia OJ, Borovets MO, Ivasivka RS, Guta RR. Proinflammatory interleukins 2, 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with hypertension and diabetes mellitus depending on the presence of metabolic-associated liver steatosis. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2024;20(3):200-203. DOI: 10.22141/2224-0721.20.3.2024.1389
187. Raimi TH, Dele-Ojo BF, Dada SA, Fadare JO, Ajayi DD et al. Triglyceride-Glucose Index and Related Parameters Predicted Metabolic Syndrome in Nigerians. *Metab Syndr Relat Disord.* 2021;19(2):76-82. doi: 10.1089/met.2020.0092
188. Rodrigues RM, He Y, Hwang S, Bertola A, Mackowiak B, Ahmed YA, et al. E-Selectin-Dependent Inflammation and Lipolysis in Adipose Tissue Exacerbate Steatosis-to-NASH Progression via S100A8/9. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2022;13(1):151-171. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.08.002
189. Ruan W, Zhou X, Li J, Liu H, Wang T, Zhang G, Lin K. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular health: Evidence of causal relationships in a European ancestry population *ESC Heart Fail.* 2024;11(5):3105-3119. doi: 10.1002/ehf2.14877
190. Scicali R, Di Pino A, Ferrara V, Urbano F, Piro S, Rabuazzo AM, Purrello F. New treatment options for lipid-lowering therapy in subjects with type 2 diabetes *Acta Diabetol.* 2018;55(3):209-218. doi: 10.1007/s00592-017-1089-4
191. Sechovcová H, Mahayri TM, Mrázek J, Jarošíková R, Husáková J, Wosková V, Fejfarová V. Gut microbiota in relationship to diabetes mellitus and its late complications with a focus on diabetic foot syndrome: A review *Folia Microbiol (Praha).* 2024;69(2):259-282. doi: 10.1007/s12223-023-01119-y

192. Vilariño-García T, Polonio-González ML, Pérez-Pérez A, Ribalta J, Arrieta F, Aguilar M, et al. Role of Leptin in Obesity, Cardiovascular Disease, and Type 2 Diabetes *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2338. doi: 10.3390/ijms25042338
193. Wu J, Guo J. Is weight-adjusted waist index more strongly associated with diabetes than body mass index and waist circumference?: Results from the database large community sample study *PLoS One*. 2024;19(9):e0309150. doi: 10.1371/journal.pone.0309150
194. Xu X, Gao J, Sun J, Liu R, Chen W. The role of metabolic factors in the association between obesity and cholelithiasis: A two-step, two-sample multivariable mendelian randomization study *Clinics (Sao Paulo)*. 2024;79:100520. doi: 10.1016/j.clinsp.2024.100520
195. Yamagata K, Mizumoto T, Yoshizawa T. The Emerging Role of SIRT7 in Glucose and Lipid Metabolism *Cells*. 2023;13(1):48. doi: 10.3390/cells13010048
196. Yan P, Zhang L, Yang C, Zhang W, Wang Y, Zhang M, et al. Observational and genetic analyses clarify the relationship between type 2 diabetes mellitus and gallstone disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;14:1337071. doi: 10.3389/fendo.2023.1337071
197. Yan Z, Xu Y, Li K, Liu L. Association between high-density lipoprotein cholesterol and type 2 diabetes mellitus: dual evidence from NHANES database and Mendelian randomization analysis *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1272314. doi: 10.3389/fendo.2024.1272314
198. Yao Y, Shen Y. Cross-talk between gut microbiota and liver steatosis: Complications and therapeutic target *Open Life Sci*. 2023;18(1):20220699. doi: 10.1515/biol-2022-0699
199. Yao Y, Wang B, Geng T, Chen J, Chen W, Li L. The association between TyG and all-cause/non-cardiovascular mortality in general patients with type 2 diabetes mellitus is modified by age: results from the cohort study of NHANES 1999-2018 *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):43. doi: 10.1186/s12933-024-02120-6
200. Yin JL, Yang J, Song XJ, Qin X, Chang YJ, Chen X, et al. Triglyceride-glucose index and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews with

meta-analyses of observational studies Cardiovasc Diabetol. 2024;23(1):177. doi: 10.1186/s12933-024-02241-y

201. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis J Hepatol. 2019;71(4):793-801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021

202. Yuan S, Gill D, Giovannucci EL, Larsson SC. Obesity, Type 2 Diabetes, Lifestyle Factors, and Risk of Gallstone Disease: A Mendelian Randomization Investigation Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(3):e529-e537. doi: 10.1016/j.cgh.2020.12.034

203. Yuge H, Okada H, Hamaguchi M, Kurogi K, Murata H, Ito M, Fukui M. Triglycerides/HDL cholesterol ratio and type 2 diabetes incidence: Panasonic Cohort Study 10 Cardiovasc Diabetol. 2023;22(1):308. doi: 10.1186/s12933-023-02046-5

204. Milyca K. M. Мультидисциплінарний підхід до терапії метаболічного синдрому та ожиріння як запоруки ефективності їхнього лікування [Multidisciplinary approach to the therapy of metabolic syndrome and obesity as the key to the effectiveness of their treatment]. Сімейна медицина – Family Medicine, 2018-4(60), 38-40. doi: 10.15622/0912-8134.2018.69371

205. Sadlyak, O. V. Endothelium as a regulator of immune, inflammatory and free-radical processes mediated by the L-arginine-nitric oxide system. Medical chemistry, 2023(4), 96-99. doi: 10.11603/1811-2471.2023.113521

206. Stefan, N., Fritsche, A., Schick, F., & Haring, H. Phenotypes of prediabetes and stratification of cardiometabolic risk. The Lancet, 2018- 4(9), 789-798. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00082-6

207. Zhang N, Xiang Y, Zhao Y, Ji X, Sang S et al. Association of triglyceride-glucose index and high-sensitivity C-reactive protein with asymptomatic intracranial arterial stenosis: A cross-sectional study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;28;31(11):3103-3110. doi: 10.1016/j.numecd.2021.07.009

208. Zhao N, Yu X, Zhu X, Song Y, Gao F, Yu B, Qu A. Diabetes Mellitus to Accelerated Atherosclerosis: Shared Cellular and Molecular Mechanisms in Glucose and

Lipid Metabolism J Cardiovasc Transl Res. 2024;17(1):133-152. doi: 10.1007/s12265-023-10470-x

209. Zhao Y, Quan E, Zeng T, Huang Z, Luo Y, Peng , et al. Type 1 diabetes, its complications, and non-ischemic cardiomyopathy: a mendelian randomization study of European ancestry. Cardiovasc Diabetol. 2024;23(1):31.doi: 10.1186/s12933-023-02117-7

210. Mitchenko, O. I., & Romanov, V. Y. Оптимізація лікування та корекція серцевосудинного ризику у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом [Treatment optimization and correction of cardiovascular risk in patients with hypertension and metabolic syndrome]. Український медичний часопис – Ukrainian Medical Journal, 2018- 2(106), 667-670. doi: 10.1021/3402-3137.2018.23.15

211. Jorge M.L., de Oliveira V.N., Resende N.M. et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus // Metabolism. — 2018. — Vol. 60, № 9. — P. 1244–1252. doi: 10.1016/j.metabol.2018.01.006.

212. Smiyan S.I., Makhovska O.Yu. Serum cytokine and adipokine levels in patients with gout their association with comorbidity. Achievements of clinical and experimental medicine.2023 (1), 176–185. doi:10.11603/1811-2471.2023.v.113732

213. Meera K. S. Endothelial dysfunction and oxidative stress in hypertension. Asian. J. Med.Res. 2022 (3): 84–89. doi: 10.1016/j.ab.2019.113535

214. Urbanovich A.M. The role of leptin in the pathogenesis of diseases characterized by insulin resistance. Experimental and clinical physiology and biochemistry.2020(1): 57 – 63. doi 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201300

215. Півторак К, Щербенюк Н, Півторак Н. Роль ендотеліальної дисфункції та інсулінорезистентності у розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки. Перспективи та інновації науки. 2025. 2(48): 1917 – 1936. doi:10.52058/2786-4952-2025-2(48)-1917-1935

216. Орлова І, Станіславчук М. Клінічне значення адипокінового профілю (лептину й адипонектину) у хворих на подагру. *Pain, joints, spine*. 2023;13(2):108-115. doi: 10.22141/pjs.13.2.2023.373.

217. Соколова А, Пушкар'єв В, Соколова Л, Пушкар'єв В, Тронько М. Патогенетична основа лікування метформіном ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з цукровим діабетом (огляд літератури та власних даних). *Int J Endocrinol*. 2024, 20(3): 204–217. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.3.2024.1391>

218. Kuzminova N, et al. Peculiarities of lipid metabolism disorders in normotensive persons with burdened heredity for hypertension and patients with stage II hypertension. *World Med and Biol*. 2024, 20.90: 078-082. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2024-4-90-78-82>

219. Romaniv T, Skrypnyk N. The relationship of dyslipidemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *ScienceRise: Med Sci*, 2023, 6 (57): 19-23. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.297369>

220. Секрет Т.В., Власенко МВ. Особливості вуглеводного і ліпідного обмінів залежно від фенотипу ожиріння. *Ендокринологія*. 2024;29(1):17-24. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.17.

221. Секрет Т.В., Власенко М.В. Ендотеліальна дисфункція у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2024; 20(5): 383-388. DOI:10.22141/2224-0721.20.5.2024.1424.

222. Секрет Т.В., Власенко М.В. Кореляційні зв'язки та моделі прогнозування ризику розвитку порушень вуглеводного обміну та серцево-судинних захворювань у пацієнтів з надлишковою масою тіла. *Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова*. 2024;28(3): 420-424. DOI:10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-08.

223. Секрет Т.В. Стан вуглеводного обміну в Подільському регіоні. *Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова*. 2024;28(1): 97-103. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-17.

224. Секрет Т.В., Власенко М.В., Шевчук Н.А., Тимощук К.С. Стан вуглеводного обміну залежно від фенотипу ожиріння. Матеріали науково-практичної конференції Матеріали науково-практичної конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології», Харків, 4-5 березня 2021, С. 122-123.

225. Секрет Т.В., Власенко М.В. Вивчення компонентів метаболічного синдрому, факторів ризику, стану вуглеводного обміну у населення Подільського регіону. Матеріали науково-практичної конференції «Медицина наука – 2021», Полтава, 3 грудня 2021, С. 20-21.

226. Секрет Т.В. Коморбідний пацієнт у практиці ендокринолога. Матеріали наукової конференції «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку», Харків, березень-травень 2023, С. 62-64.

227. Секрет Т.В. Вплив великих факторів ризику на стан вуглеводного обміну. Materials of International scientific conference «Prospects of modern science and education», Stockholm, Sweden, 7-10 лютого 2023, С. 333-334.

228. Sekret T.V. Carbohydrate metabolism according to obesity phenotype. Materials of International scientific conference «Promising scientific researches of Eurasian scholars 2023», USA, вересень 2023, С. 40-42.

229. Секрет Т.В., Шевчук Н.А. Стан вуглеводного обміну і фенотип ожиріння. Матеріали науково-практичної конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології», Харків, 21-22 березня 2024, С. 90-92.

230. Секрет Т.В., Власенко М.В. Функціональний стан ендотелію у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння. Матеріали науково-практичної конференції «Ендокринна патологія у віковому аспекті», Харків, 21-22 листопада 2024, С. 175-176.

231. Секрет Т.В. Вуглеводний обмін та фенотипи ожиріння. Матеріали XVIII наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021», Вінниця, 15-17 квітня 2021, С. 551-552.

ДОДАТКИ

Додаток А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Секрет, Т.В., Власенко, М.В. (2024) Особливості вуглеводного і ліпідного обмінів залежно від фенотипу ожиріння. *Ендокринологія*, 29(1), 17-24. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.17

Власенко М.В. – дизайн дослідження

2. Секрет, Т.В., Власенко, М.В. (2024) Ендотеліальна дисфункція у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння. *Міжнародний ендокринологічний журнал*, 20(5), 383-388. DOI: 10.22141/2224-0721.20.5.2024.1424

Власенко М.В. – організація методології дослідження

3. Секрет, Т.В., Власенко, М.В. (2024) Кореляційні зв'язки та моделі прогнозування ризику розвитку порушень вуглеводного обміну та серцево-судинних захворювань у пацієнтів з надлишковою масою тіла. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 28(3), 420-424. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-08

Власенко М.В. – аналіз та узагальнення результатів

4. Секрет, Т.В. (2024) Стан вуглеводного обміну в Подільському регіоні. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 28(1), 97-103. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-17

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

5. Секрет Т.В. Вуглеводний обмін та фенотипи ожиріння. *Матеріали XVIII наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021»*, Вінниця, 15-17 квітня 2021, С. 551-552. (Тези)

6. Секрет Т.В., Власенко М.В., Шевчук Н.А., Тимощук К.С. Стан вуглеводного обміну залежно від фенотипу ожиріння. *Матеріали науково-практичної конференції Матеріали науково-практичної конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології»*, Харків, 4-5 березня 2021, С. 122-123. (Тези)

Власенко М.В. – формулювання наукового напрямку;

Шевчук Н.А. – лабораторна діагностика;

Тимощук К.С. – приймала участь в оформленні тез;

7. Секрет Т.В., Власенко М.В. Вивчення компонентів метаболічного синдрому, факторів ризику, стану вуглеводного обміну у населення Подільського регіону. *Матеріали науково-практичної конференції «Медицина наука – 2021»*, Полтава, 3 грудня 2021, С. 20-21. (Тези)

Власенко М.В. – організація дослідження;

8. Секрет Т.В. Коморбідний пацієнт у практиці ендокринолога. *Матеріали наукової конференції «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку»*, Харків, березень-травень 2023, С. 62-64. (Тези)

9. Секрет Т.В. Вплив великих факторів ризику на стан вуглеводного обміну. *Materials of International scientific conference «Prospects of modern science and education»*, Stockholm, Sweden, 7-10 лютого 2023, С. 333-334. (Тези)

10. Sekret T.V. Carbohydrate metabolism according to obesity phenotype. *Materials of International scientific conference «Promising scientific researches of Eurasian scholars 2023»*, USA, вересень 2023, С. 40-42. (Тези)

11. Секрет Т.В., Шевчук Н.А. Стан вуглеводного обміну і фенотип ожиріння. *Матеріали науково-практичної конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології»*, Харків, 21-22 березня 2024, С. 90-92. (Тези)

Шевчук Н.А. – лабораторна діагностика

12. Секрет Т.В., Власенко М.В. Функціональний стан ендотелію у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння. *Матеріали науково-практичної*

конференції «Ендокринна патологія у віковому аспекті», Харків, 21-22 листопада 2024, С. 175-176. (Тези)

Власенко М.В. – організація методології дослідження

Апробація результатів дисертації:

XVIII науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021» (Вінниця, 2021) – публікація, усна доповідь;

науково-практичному конгресі ВІМСО (Чернівці, 2021) – публікація, усна доповідь;

XIX науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2022» (Вінниця, 2022) – публікація, усна доповідь;

International scientific conference “Prospects of modern science and education» (Stockholm, Sweden, 2023) – публікація;

науково-практична конференція «Цукровий діабет – дивимося в обличчя» (Вінниця, 2023) – публікація, усна доповідь;

науково-практичній конференції молодих вчених «Молодіжна наука-2024» (Вінниця, 17.05.2024) – публікація, усна доповідь;

International scientific conference «Global science and education in the modern realities`2024» (США, 2024) – публікація.

Додаток Б1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи



2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Визначення фенотипу ожиріння у пацієнтів з надлишковою масою тіла.

Автор: асистент кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти ім. Б.О. Зелінського Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Секрет Тетяна Вікторівна

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Джерела інформації: Секрет Т.В., Власенко МВ. Особливості вуглеводного і ліпідного обмінів залежно від фенотипу ожиріння. Ендокринологія. 2024;29(1):17-24. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.17.

Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження: кафедра ендокринології НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ, вул. Євгена Чикаленка, 22.

Актуальність дослідження: ранній скринінг пацієнтів з надлишковою масою тіла допоможе завчасно попередити розвиток захворювань, асоційованих з інсулінорезистентністю.

Форма впровадження: впроваджено в педагогічний процес при читанні лекцій та на практичних заняттях по темі: «Діагностика ожиріння» студентам 4 та 6 курсів медичних факультетів.

Суть впровадження оптимізація знань і практичних навичок з діагностики ожиріння.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 12 від 26.02.25

Початок впровадження: 4.09.2023 – 28.03.2024 рр.

Зауваження та пропозиції: немає

Соціально-економічний ефект: ранній скринінг осіб з надлишковою масою тіла допоможе попередити розвиток метаболічно-нездорового ожиріння.

Відповідальна за впровадження:

д.мед.н., професор кафедри ендокринології
НМУ ім. О.О. Богомольця

Юлія КОМІСАРЕНКО

Додаток Б2



«Затверджую»
Медичний директор
ТОВ «ЦТМ«ПОКЛИК»
Руденко А. А.
«17» березня 2025р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Визначення функціонального стану серцево-судинної системи у пацієнтів з надлишковою масою тіла залежно від фенотипу ожиріння.

Автор: асистент кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти ім. Б. О. Зелінського Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова Секрет Тетяна Вікторівна.

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Джерела інформації: Секрет Т. В., Власенко М. В. Ендотеліальна дисфункція у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2024;20(5):383-388. DOI: 10.22141/2224-0721.20.5.2024.1424.

Назва (підрозділу), де відбулось впровадження: ТОВ «Центр Телеметричної Медицини «ПОКЛИК».

Актуальність дослідження: оптимізація ранньої діагностики порушень ритму і провідності у пацієнтів з надлишковою масою тіла.

Форма впровадження: впроваджено в лікувальну роботу ТОВ «ЦТМ«ПОКЛИК».

Суть впровадження: скринінг пацієнтів з надлишковою масою тіла з факторами ризику серцево-судинних захворювань.

Обговорено та затверджено на Медичній раді ТОВ «ЦТМ«ПОКЛИК» 17.01.2025р.

Початок впровадження: з 18.01.2025р.

Зауваження та пропозиції: немає

Соціально-економічний ефект: скринінг пацієнтів з факторами ризику до серцево-судинних захворювань сприятиме ранній діагностиці, покращить клінічну ефективність ведення пацієнтів вказаної категорії та призведе до економічно-ефективнішого розподілу коштів закладу охорони здоров'я.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор
ТОВ «ЦТМ«ПОКЛИК»

Анастасія РУДЕНКО

Додаток БЗ

«Затверджую»

Директору КНП «ВОКЕЦ
Вінницької обласної ради»

Підпису П.Г.
« 5 листопада 2024 р. »


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Скринінг пацієнтів з надлишковою масою тіла залежно від фенотипу ожиріння

Автор: асистент кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти ім. Б.О. Зелінського Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Секрет Тетяна Вікторівна.

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Джерела інформації: Секрет Т.В. Стан вуглеводного обміну в Подільському регіоні. Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова. 2024;28(1): 97-103. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-17.

Назва (підрозділу), де відбулось впровадження: КНП «Вінницький обласний клінічний ендокринологічний центр Вінницької обласної ради», лабораторія, поліклінічне відділення, центр ожиріння 21010, м. Вінниця, вул. Діонісія Міклера, 34

Актуальність дослідження: оптимізація ранньої діагностики порушень вуглеводного обміну у пацієнтів з надлишковою масою тіла.

Форма впровадження: впроваджено в лікувальну роботу КНП «ВОКЕЦ ВОР»

Суть впровадження: скринінг пацієнтів з надлишковою масою тіла з факторами ризику цукрового діабету.

Обговорено та затверджено на засіданні лікарів КНП «ВОКЕЦ ВОР» 10.11.23

Початок впровадження: 14.11.2023 – 28.03.2024 рр.

Зауваження та пропозиції: немає

Соціально-економічний ефект: ранній скринінг пацієнтів з факторами ризику до цукрового діабету допоможе вчасно надати рекомендації щодо попередження даної патології.

Відповідальний за впровадження:
Медичний директор
КНП «ВОКЕЦ ВОР»



Семенюк І.В.

Додаток Б4

«Затверджую»

Директору КНП
«ВОКМРЦВВРЗНВОР»
Голодюк С.М.
« 3 » вересня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Визначення рівня ІЛ-17 у пацієнтів з ожирінням без метаболічних порушень.

Автор: асистент кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти ім. Б.О. Зелінського Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Секрет Тетяна Вікторівна.

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Джерела інформації: Секрет Т.В., Власенко М.В. Ендотеліальна дисфункція у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2024;20(5):383-388. DOI: 10.22141/2224-0721.20.5.2024.1424.

Назва (підрозділу), де відбулось впровадження: КНП «Вінницький обласний клінічний медичний реабілітаційний центр ветеранів війни та радіаційного захисту населення Вінницької обласної ради».

Актуальність дослідження: оптимізація ранньої діагностики серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ожирінням без метаболічних порушень.

Форма впровадження: впроваджено в лікувальну роботу КНП «ВОКМРЦВВРЗНВОР»

Суть впровадження: скринінг пацієнтів з ожирінням з факторами ризику серцево-судинних захворювань. Обговорено та затверджено на засіданні лікарів КНП «ВОКМРЦВВРЗНВОР» 03.09.24

Початок впровадження: 04.09.2023 – 28.03.2024 рр.

Зауваження та пропозиції: немає

Соціально-економічний ефект: ранній скринінг пацієнтів з ожирінням допоможе оптимізувати рекомендації щодо ведення таких пацієнтів та знизити ризики серцево-судинних ускладнень.

Відповідальний за впровадження:

В.р. Медичний директор
КНП «ВОКМРЦВВРЗНВОР»

Корзун Т.Б.

Марія Віра ІВ'!

Додаток В

Шкала FINDRISK

(для розрахунку ризику розвитку цукрового діабету)

ПІБ _____

№	Критерій	Бал
1	Вік	
2	ІМТ	
3	ОТ	
4	Як часто їсте овочі/фрукти?	
5	Чи робите фізичні навантаження (ходьба в середньому темпі по 30 хв щодня, не менше 3 год протягом тижня)?	
6	Чи приймаєте ліки для зниження АТ?	
7	Чи був у Вас будь-коли цукор крові вище норми (профогляд, під час хвороби, при вагітності)?	
8	Чи маєте Ви родичів з ЦД 1 чи 2 типу?	
9	Сума балів	
10	Ступінь ризику розвитку цукрового діабету	

Дата _____

Підпис дослідника _____