

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛАНЮШ ФЕДІР ВІКТОРОВИЧ

УДК: 616.2+616.1+616.3)-06.379-00864-056.52]-092-07-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПОРУШЕННЯ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ
ДІАБЕТ 2 ТИПУ**

22 ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

222 МЕДИЦИНА

Подається на здобуття ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень
Використання ідей, результатів і текстів інших
авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Ланюш Ф.В.

Науковий керівник:
Урбанович Аліна Мечиславівна,
докторка медичних наук, професорка

Львів - 2023

АНОТАЦІЯ

Ланюш Ф.В. Порухення харчової поведінки у хворих на цукровий діабет 2 типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2023.

Дисертаційна робота присвячена вивченню порушень харчової поведінки - компульсивного переїдання та синдрому нічного переїдання - у хворих на цукровий діабет 2 типу із ожирінням або надлишковою масою тіла, особливостям їх діагностики та можливих шляхів корекції на основі вивчення впливу цукрознижувальних препаратів на центральні механізми регуляції харчової поведінки.

Для досягнення поставленої мети та виконання завдань відповідно до дизайну дослідження робота виконувалась у декілька етапів. На першому етапі було проведено переклад та адаптацію англomовних версій «Опитувальника для встановлення компульсивного переїдання» та «Опитувальника для встановлення синдрому нічного переїдання» для україномовної популяції із подальшим застосуванням серед 327 осіб із ЦД 2 типу та ожирінням/надлишковою масою тіла для визначення поширеності компульсивного переїдання та синдрому нічного переїдання серед даної категорії осіб.

Наступним етапом було проведення антропометричних та лабораторних обстежень у пацієнтів основної групи I (n = 115), які підписали інформовану згоду щодо подальшої участі в дослідженні, та їх розподіл на дві досліджувані групи: група I-1 (n = 83) – пацієнти із цукровим діабетом 2 типу та ожирінням/надлишковою масою тіла без порушень харчової поведінки; група I-2 (n= 32) – пацієнти із цукровим діабетом 2 типу, ожирінням/надлишковою масою тіла та одним із порушень харчової поведінки (компульсивним переїданням чи синдромом нічного переїдання). У контрольну групу (n = 30) увійшли особи із ожирінням/надлишковою масою тіла без будь-яких порушень

вуглеводного обміну та без порушень харчової поведінки. Усім учасникам дослідження було проведено наступні антропометричні та лабораторні обстеження: вимірювання зросту та маси тіла, розрахунок індексу маси тіла та швидкості клубочкової фільтрації, визначення рівня глікованого гемоглобіну, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, креатиніну, сечовини, загального холестерину, лептину, греліну та периферійного серотоніну.

Останній етап дослідження включав розподіл осіб із порушеннями харчової поведінки ($n = 32$) на три досліджувані групи та рандомного призначення цукрознижувальних препаратів: група I-2A ($n = 10$) отримувала монотерапію метформіном; група I-2B ($n = 13$) – приймала подвійну терапію метформіном та дапагліфлозином; група I-2C ($n = 9$) застосовувала метформін та ліраглутид. Цей етап дослідження тривав 3 місяці, після чого усім учасникам повторно проводилося антропометричне обстеження, визначення лабораторних показників та анкетування для визначення порушень харчової поведінки.

При виконанні даної дисертаційної роботи основними завданнями були: визначити частоту та характер порушень харчової поведінки у хворих на цукровий діабет 2 типу із ожирінням/надлишковою масою тіла в популяції Західного регіону України; дослідити рівні лептину, греліну та периферійного серотоніну в даних осіб та їх взаємозв'язок із наявністю порушень харчової поведінки; визначити вплив зменшення маси тіла та цукрознижувальних препаратів на перебіг порушень харчової поведінки і гормонально-метаболічні показники.

За даними першого етапу дослідження у 18 % ($n = 59$) обстежених осіб із цукровим діабетом 2 типу та ожирінням/надлишковою масою тіла було встановлено компульсивне переїдання; у 13,1 % ($n = 43$) – синдром нічного переїдання. Співвідношення жінок до чоловіків із компульсивним переїданням становило 2,1 : 1; із синдромом нічного переїдання – 1,5 : 1. У 62,7 % ($n = 64$) осіб із порушеннями харчової поведінки напади переїдання розпочалися до встановлення цукрового діабету 2 типу. У 42,2 % опитаних перші епізоди переїдання розпочалися в дитячому віці, а 30,4 % перейняли харчові звички

своєї сім'ї. Стрес був тригерним фактором розвитку порушень харчової поведінки у 38,2 % осіб. Зазвичай респонденти віддавали перевагу простим вуглеводам під час нападів переїдання (29,4 %).

На наступному етапі, в який увійшли 115 осіб (83 – без порушень харчової поведінки, 32 – із порушеннями харчової поведінки), пацієнтам визначали антропометричні та лабораторні показники, зокрема, рівні лептину, греліну та периферійного серотоніну, а також порівнювали їхні результати із контрольною групою (n= 30). Медіана віку досліджуваної групи складала 57,0 (40 - 70) років, співвідношення жінок до чоловіків 72 : 43, середня тривалість цукрового діабету 2 типу – $10,4 \pm 6,8$ років. Медіана віку контрольної групи складала 45 (40 - 70) років, співвідношення жінок до чоловіків – 2,3 : 1.

За антропометричними та основними біохімічними показниками пацієнти основної групи I не відрізнялася від контрольної ($p > 0,05$), окрім показника HbA1c, який був статистично нижчий в осіб контрольної групи (HbA1c у пацієнтів досліджуваної групи I – $10,3 \pm 2,15$, в осіб контрольної групи - $4,6 \pm 0,8$; $p < 0,05$), що пояснюється відсутністю у цих учасників дослідження будь-яких порушень вуглеводного обміну.

Також на цьому етапі відбувся поділ пацієнтів основної групи I (n = 115): у групу I-1 увійшло 83 пацієнти без порушень харчової поведінки, у групу I-2 – 32 пацієнти із порушеннями харчової поведінки (компульсивним переїданням або синдромом нічного переїдання). При порівнянні пацієнтів двох досліджуваних груп за показниками маси тіла, індексу маси тіла, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, креатиніну, сечовини, швидкості клубочкової фільтрації та загального холестерину статистично значущої різниці виявлено не було ($p > 0,05$ для всіх показників). Рівень лептину був значущо вищий у пацієнтів із порушеннями харчової поведінки порівняно з пацієнтами без них ($7,8 \pm 4,3$ нг/мл vs $12,6 \pm 9$ нг/мл, $p < 0,05$) та учасниками контрольної групи ($9,2 \pm 5$ нг/мл, $p < 0,05$). Рівень греліну навпаки – був найнижчий у пацієнтів з порушеннями харчової поведінки порівняно із пацієнтами без даних порушень ($17,1 \pm 7,7$ нг/мл vs $24,6 \pm 15,8$ нг/мл, $p < 0,05$)

та учасниками контрольної групи ($23,9 \pm 7,2$ нг/мл, $p < 0,05$). Рівень периферійного серотоніну статистично не відрізнявся у пацієнтів двох досліджуваних та контрольної груп ($170,2 \pm 53,23$ нг/мл vs $172 \pm 33,9$ нг/мл vs $186 \pm 37,4$ нг/мл, $p > 0,05$).

Середній показник лептину у жінок незалежно від наявності ПХП становив $11,8 \pm 6,7$ нг/мл, у чоловіків – $9,1 \pm 4,81$ нг/мл, різниця в показниках статистично значуща ($p < 0,05$). Гендерна залежність рівня лептину пояснювалася тим, що незалежно від показника індексу маси тіла у жінок вищий відсоток жирової тканини порівняно з чоловіками, а естрогени, як основні статеві гормони у жінок, здатні підвищувати рівень лептину.

На даному етапі також була встановлена статистично значуща пряма кореляція лептину із масою тіла (у пацієнтів групи I-1 $r = 0,07$, $p < 0,05$; у пацієнтів групи I-2 $r = 0,44$, $p < 0,05$; в осіб контрольної групи $r = 0,27$, $p < 0,05$); лептину та ІМТ (у пацієнтів групи I-1 $r = 0,17$, $p < 0,05$; у пацієнтів групи I-2 $r = 0,54$, $p < 0,05$; в осіб контрольної групи $r = 0,39$, $p = 0,01$); лептину та креатиніну (у пацієнтів групи I-1 $r = -0,28$, $p < 0,05$); лептину та сечовини (у пацієнтів групи I-1 $r = 0,16$, $p < 0,05$; у пацієнтів групи I-2 $r = 0,67$, $p < 0,01$).

Позитивна кореляція між лептином і масою тіла та індексом маси тіла продемонструвала, що рівень лептину залежить від об'єму жирової тканини в організмі людини. Кореляція між лептином і креатиніном та сечовиною підкреслює вплив функціонального стану нирок на концентрацію вищезгаданого гормонального показника.

Крім того, була виявлена статистично значуща пряма кореляція між рівнем греліну та сечовиною (у пацієнтів групи I-1 $r = 0,36$, $p = 0,05$), а також статистично значуща негативна кореляція між периферичним серотоніном та рівнем HbA1c (у пацієнтів групи I-1 $r = -0,33$, $p < 0,05$), що пояснюється впливом периферійного серотоніну на секрецію інсуліну, стимульованого високим рівнем глюкози.

Після визначення усіх досліджуваних показників пацієнтам із порушеннями харчової поведінки рандомно була призначена терапія певним

класом цукрознижувальних препаратів: пацієнти групи I-2A (n = 10) отримували монотерапію метформіном, пацієнти групи I-2B (n = 13) приймали метформін в комбінації зі дапагліфлозином, пацієнти групи I-2C (n = 9) – терапію метформіном із ліраглутидом. Після 3-х місяців лікування усім пацієнтам повторно визначалися наступні показники: маса тіла, індекс маси тіла, HbA1c, алананамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, креатинін, сечовина, швидкість клубочкової фільтрації, загальний холестерин, лептин та грелін, а також проводилося повторне анкетування з метою оцінки ймовірного впливу призначеної терапії на компульсивне переїдання або синдром нічного переїдання. Рівень периферійного серотоніну повторно не визначався, оскільки на попередньому етапі не було виявлено статистично значущої різниці між його рівнями у пацієнтів досліджуваних групах залежно від наявності в них порушень харчової поведінки.

Було виявлено, що після лікування у пацієнтів групи I-2A маса тіла знизилася на 1,5 кг ($p > 0,05$), у пацієнтів групи I-2B - на 2,6 кг ($p < 0,05$), пацієнтів групи I-2C - на 6,3 кг ($p < 0,05$). Також в учасників групи I-2C індекс маси тіла знизився в середньому на $2,3 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,05$), в учасників групи I-2B - на $0,6 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,05$), а у пацієнтів групи I-2A – на $0,2 \text{ кг/м}^2$ ($p > 0,05$). Тобто найбільшому зниженню маси тіла в обстежених пацієнтів сприяла комбінація метформіну із дапагліфлозином або ліраглутидом.

Оскільки рівень лептину прямо пропорційно залежить від об'єму жирової тканини в організмі, відповідно найбільше зниження його рівня відбулося у пацієнтів групи I-2C – з $13,3 \pm 5,9 \text{ нг/мл}$ до $10,2 \pm 3,8 \text{ нг/мл}$ (в середньому на $3,1 \text{ нг/мл}$; $p < 0,05$). У пацієнтів груп I-2A та I-2B рівень лептину також зменшився (з $12,4 \pm 4,6$ до $11,7 \pm 4,3 \text{ нг/мл}$ та з $13,5 \pm 4,7$ до $12,9 \pm 4,8 \text{ нг/мл}$ відповідно), проте ці зміни не були статистично значущими ($p > 0,05$). Статистично значуще зниження рівня лептину після застосування ліраглутиду було наслідком зниження маси тіла та об'єму жирової тканини. Проте це також і ознака відновлення чутливості гіпоталамуса до дії лептину та усунення проявів лептинорезистентності.

При повторному вимірюванні рівня греліну було визначено, що у пацієнтів групи I-2A його рівень зріс на 0,8 нг/мл ($p > 0,05$); у пацієнтів групи I-2B – на 1,1 нг/мл ($p > 0,05$); у пацієнтів групи I-2C – на 5,3 нг/мл ($p < 0,05$). Тобто статистично значуще зростання рівня греліну відбулося лише в пацієнтів групи I-2C. Підвищення рівня греліну у пацієнтів групи I-2C свідчило про нормалізацію харчової поведінки після застосування ліраглутиду, оскільки у пацієнтів із порушеннями харчової поведінки відновилося фізіологічне відчуття голоду та супресувалися напади переїдання.

Після повторного заповнення опитувальників для встановлення наявності порушень харчової поведінки було встановлено, що у пацієнтів групи I-2A та I-2B результати не змінилися і у них продовжувалися напади компульсивного переїдання або синдром нічного переїдання. У пацієнтів групи I-2C 40 % осіб не демонстрували ознак компульсивного переїдання після 3-х місяців застосування ліраглутиду, а у 50 % учасників із попередньо встановленим синдромом нічного переїдання нормалізувалася харчова поведінка.

Резюмуючи вплив досліджуваних цукрознижувальних препаратів на перебіг порушень харчової поведінки у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та ожирінням/надлишковою масою тіла, можна стверджувати, що комбінація метформіну та ліраглутиду є найефективнішою для нормалізації харчової поведінки порівняно із комбінацією метформіну та дапагліфлозину або ж монотерапією метформіном. Це пов'язано із властивістю ліраглутиду прямо впливати на центр голоду та ситості у гіпоталамусі. Зниження рівня лептину та підвищення концентрації греліну є непрямими ознаками нормалізації харчової поведінки. Крім того, визначення рівня даних речовин в крові допомагає оцінити прогрес лікування пацієнтів із гіперфагічними порушеннями харчової поведінки.

Результати, отримані при виконанні даної дисертації, покращують наше розуміння щодо формування відчуття голоду та ситості в осіб із цукровим діабетом 2 типу та ожирінням/надлишковою масою тіла; поглиблюють знання щодо порушень харчової поведінки, які характерні для даних пацієнтів. Було

продемонстровано ефективність застосування ліраглутиду не тільки в якості цукрознижувальної терапії, а й ефективного інструменту для боротьби із переїданням та гіперфагічними порушеннями харчової поведінки. Результати дисертаційної роботи є теоретичним базисом для формування науково-обґрунтованих клінічних рекомендацій щодо менеджменту пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та супутніми порушеннями харчової поведінки.

Крім того, в ході виконання роботи було перекладено та адаптовано опитувальники для встановлення компульсивного переїдання та синдрому нічного переїдання для використання в україномовній популяції.

Результати наукової дисертації було впроваджено в лікувальний процес у КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний ендокринологічний центр», ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр», КНП «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр», ВСП «Університетська клініка» Дніпровського державного медичного університету, КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР. Крім того, результати дослідження були впроваджені у навчальний процес у Дніпровському державному медичному університеті, Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова, Тернопільському національному медичному університеті ім. І.Я. Горбачевського.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 12 наукових праць, із них: 6 статей, 2 з яких було опубліковано у журналах, що входять до науково-метричних баз Scopus та Web Of Science, 4 статті входять у перелік наукових фахових видань України; 5 тез; отримано 1 свідоцтво авторського права на твір.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ожиріння, надлишкова маса тіла, глікований гемоглобін, харчова поведінка, порушення харчової поведінки, лептин, грелін, серотонін, метформін, дапагліфлозин, ліраглутид.

ABSTRACT

Laniush F.V. Eating disorders in patients with type 2 diabetes. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree thesis in the field of study 22 Healthcare, Specialty - 222 Medicine. - Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2022.

This thesis is on the study of eating disorders – binge eating disorder and night eating syndrome - in type 2 diabetic patients with obesity or overweight, the specifics of their diagnosis and possible ways of treatment based on the study of the antidiabetic agents and their effects on the central mechanisms of eating behaviour.

In order to achieve the aim and goals of the study the thesis was making in several stages. At the first stage, the English versions of the "Binge eating screener-7" and the "Night Eating Questionnaire" were translated and adapted for the Ukrainian-speaking population, with further application in 327 people with type 2 diabetes and obesity/overweight to establish the prevalence of binge eating disorder and night eating syndrome in this category of people.

The next stage included anthropometric and laboratory examinations in patients of the main group I (n = 115), who signed an informed consent for further participation in the study, and dividing them into two study groups: group I-1 (n = 83) - patients with diabetes type 2 diabetes and obesity/overweight without eating disorders; group I-2 (n= 32) – patients with type 2 diabetes, obesity/overweight and one of the eating disorders (binge eating disorder or night eating syndrome). The control group (n = 30) included obese/overweight individuals without impaired glucose tolerance, diabetes, and eating disorders. All study participants underwent the following anthropometric and laboratory examinations: height and weight measurement, calculation of body mass index and glomerular filtration rate, glycated hemoglobin test, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine, urea, total cholesterol, leptin, ghrelin, and peripheral serotonin tests.

The last stage of the study included the dividing of people with eating disorders (n = 32) into three study groups and assignment of glucose-lowering drugs randomly: group I-2A (n = 10) received metformin; group I-2B (n = 13) received dual therapy with metformin and dapagliflozin; group I-2C (n = 9) used metformin and liraglutide. This stage of the study lasted 3 months, after which all participants were repeatedly examined with testing for biochemical parameters and questionnaires.

The main tasks of this thesis were: to establish the frequency of eating disorders in type 2 diabetic patients with obesity/overweight in the population of the Western region of Ukraine; to investigate the levels of leptin, ghrelin and peripheral serotonin in these individuals and their connection with eating disorders; to determine the effect of weight loss and glucose-lowering drugs on eating disorders and hormonal and metabolic indicators.

According to the results of the first stage, binge eating disorder was found in 18% (n = 59) of the examined people with type 2 diabetes and obesity/overweight; in 13.1% (n = 43) – night eating syndrome. The ratio of women to men with binge eating disorder was 2.1:1; with night eating syndrome – 1.5 : 1. In 62,7 % (n = 64) of people with eating disorders, overeating episodes began before the diagnosis of type 2 diabetes. In 42.2% of respondents, the first episodes of overeating began in childhood, and 30.4% adopted their family's eating habits. Stress was a trigger factor for the development of eating disorders in 38,2% of people. Respondents usually preferred simple carbohydrates during binge eating episodes (29.4%).

At the next stage, which included 115 people (83 without eating disorders, 32 with eating disorders), we checked anthropometric and laboratory parameters, including the levels of leptin, ghrelin, and peripheral serotonin, and their results were compared with the control group (n = 30). The median age of the main group was 57.0 (40 - 70) years, the ratio of women to men was 72:43, the average duration of type 2 diabetes was 10.4 ± 6.8 years. The median age of the control group was 45 (40-70), the ratio of women to men was 2.3:1.

According to anthropometric and biochemical parameters, the patients of the main group I did not differ from the control group ($p > 0.05$), except for the HbA1c indicator, which was statistically lower in the people of the control group (HbA1c in the patients of the main group I – 10.3 ± 2.15 , in individuals of the control group - 4.6 ± 0.8 ; $p < 0.05$), which is explained by the absence of impaired glucose tolerance and diabetes in these participants.

Also at this stage, patients of the main group I ($n = 115$) were divided into group I-1 that included 83 patients without eating disorders, and group I-2 - 32 patients with eating disorders (binge eating disorder or night eating syndrome). When comparing patients of the two studied groups body weight, body mass index, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine, urea, glomerular filtration rate and total cholesterol statistically significant did not differ ($p > 0.05$ for all indicators). Leptin levels were significantly higher in patients with eating disorders compared to patients without them (7.8 ± 4.3 ng/ml vs 12.6 ± 9 ng/ml, $p < 0.05$) and control group participants ($9, 2 \pm 5$ ng/ml, $p < 0.05$). On the contrary, the level of ghrelin was the lowest in patients with eating disorders compared to patients without them (17.1 ± 7.7 ng/ml vs 24.6 ± 15.8 ng/ml, $p < 0.05$) and control participants group (23.9 ± 7.2 ng/ml, $p < 0.05$). The level of peripheral serotonin was not statistically different in patients of the two study and control groups (170.2 ± 53.23 ng/ml vs 172 ± 33.9 ng/ml vs 186 ± 37.4 ng/ml, $p > 0.05$).

The average level of leptin in women, regardless of eating disorders, was 11.8 ± 6.7 ng/ml, in men - 9.1 ± 4.81 ng/ml, the difference is statistically significant ($p < 0.05$). The gender difference of the leptin level was explained by the fact that, regardless of the body mass index, women have a higher percentage of adipose tissue compared to men, and estrogens, as the main sex hormones in women, can increase the content of leptin.

At this stage, a statistically significant direct correlation of leptin with body weight was also established (in patients of group I-1 $r = 0.07$, $p < 0.05$; in patients of group I-2 $r = 0.44$, $p < 0.05$; in individuals of the control group $r = 0.27$, $p <$

0.05); leptin and BMI (in patients of group I-1 $r = 0.17$, $p < 0.05$; in patients of group I-2 $r = 0.54$, $p < 0.05$; in participants of the control group $r = 0.39$, $p = 0.01$); leptin and creatinine (in patients of group I-1 $r = -0.28$, $p < 0.05$); leptin and urea (in patients of group I-1 $r = 0.16$, $p < 0.05$; in patients of group I-2 $r = 0.67$, $p < 0.01$).

The direct correlation between leptin and body weight and body mass index demonstrated that leptin levels depend on the amount of adipose tissue in the human body. The correlation between leptin and creatinine and urea emphasizes the influence of the functional state of the kidneys on the content of leptin.

In addition, a statistically significant direct correlation between the level of ghrelin and urea was found (in patients of group I-1 $r = 0.36$, $p = 0.05$), as well as a statistically significant negative correlation between peripheral serotonin and the level of HbA1c (in patients of group I-1 $r = -0.33$, $p < 0.05$), which is explained by the effect of peripheral serotonin on insulin secretion stimulated by a high level of glucose.

After checking of all studied indicators, patients with eating disorders were randomly assigned therapy with a certain class of glucose-lowering agents: group I-2A patients ($n = 10$) received metformin, group I-2B patients ($n = 13$) received metformin in combination with dapagliflozin, patients of group I-2C ($n = 9$) - metformin with liraglutide. After 3 months of treatment, the following indicators were rechecked: body weight, body mass index, HbA1c, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine, urea, glomerular filtration rate, total cholesterol, leptin and ghrelin. The content of peripheral serotonin was not checked again, because at the previous stage no statistically significant difference was found between its levels in patients of the studied groups.

It was found that after treatment the body weight in group I-2A decreased by 1.5 kg ($p > 0.05$), in patients of group I-2B - by 2.6 kg ($p < 0.05$), and in patients of group I-2C - by 6.3 kg ($p < 0.05$). Also, in the participants of the I-2C group the body mass index decreased on average by 2.3 kg/m² ($p < 0.05$), in the participants of the I-2B group - by 0.6 kg/m² ($p < 0.05$), and in patients of group I-2A - by 0.2

kg/m² ($p > 0.05$). That is, the combination of metformin with dapagliflozin or liraglutide cause the greatest decrease in body weight in the examined patients.

Since the level of leptin is directly proportional to the amount of adipose tissue in the body, accordingly, the largest decrease in its level occurred in patients of group I-2C - from 13.3 ± 5.9 ng/ml to 10.2 ± 3.8 ng/ml (on average by 3.1 ng/ml; $p < 0.05$). In patients of groups I-2A and I-2B, leptin level also decreased (from 12.4 ± 4.6 to 11.7 ± 4.3 ng/ml and from 13.5 ± 4.7 to 12.9 ± 4.8 ng/ml, respectively), but these changes were not statistically significant ($p > 0.05$).

A statistically significant decrease in leptin content after liraglutide was due to a decrease in body weight and adipose tissue volume. However, this is also a sign of recovery of hypothalamus sensitivity to the action of leptin and reduction in leptin resistance.

Ghrelin level in patients of group I-2A increased by 0.8 ng/ml ($p > 0.05$); in patients of group I-2B - by 1.1 ng/ml ($p > 0.05$); in patients of group I-2C - by 5.3 ng/ml ($p < 0.05$). That is, a statistically significant increase in the level of ghrelin occurred only in patients of group I-2C. An increase in its content indicated the recovery of physiological eating behavior after the use of liraglutide, since in patients with eating disorders the physiological hunger was restored and overeating attacks were suppressed.

After refilling the questionnaires to determine eating disorders, it was found that the results of patients in groups I-2A and I-2B did not change and they continued to have episodes of binge eating disorder or night eating syndrome. In patients of group I-2C, 40% of individuals did not show signs of binge eating disorder after 3 months of liraglutide use, and 50% - of night eating syndrome normalized their eating behavior.

Summarizing the effects of glucose-lowering drugs on eating disorders in patients with type 2 diabetes and obesity/overweight, it can be stated that the combination of metformin and liraglutide is the most effective for recovery of food cravings compared to the combination of metformin and dapagliflozin or metformin monotherapy. This is due to the ability of liraglutide to directly affect

the center of hunger and satiety in the hypothalamus. A decrease in the level of leptin and an increase in the content of ghrelin are the signs of the recovery of eating behavior. In addition, determining the level of these adipocines in the blood helps to assess the progress of hyperphagic eating disorders treatment.

The results of this thesis improve our understanding of how hunger and satiety are formed in individuals with type 2 diabetes and obesity/overweight; deepen our knowledge on eating disorders. Liraglutide demonstrated not only positive effects as a glucose-lowering agent, but also as a tool to reduce overeating and hyperphagic eating disorders. The results of this thesis are a theoretical basis for the formation of scientifically based clinical recommendations for the management of patients with type 2 diabetes and associated eating disorders.

In addition, questionnaires for assessment of binge eating disorder and night eating syndrome were translated and adapted for the use in the Ukrainian-speaking population.

The results of the thesis were implemented into the treatment process in Lviv Regional State Clinical Treatment and Diagnostic Endocrinology Center, Chernivtsi Regional Endocrinology Center, Vinnytsia Regional Clinical High-Endocrinology Center, University Hospital of Dnipro State Medical University, and Ternopil Regional Hospital; and into the study process in Dnipro State Medical University, National Pirogov Memorial Medical University, Horbachevsky Ternopil National Medical University.

Publications. 12 scientific works on the topic of the thesis were published, including: 6 articles, 2 of which were published in journals included in the scientific-metric databases Scopus and Web Of Science; 5 abstracts,; 1 copyright certificate for the work.

Keywords: diabetes, obesity, overweight, glycated hemoglobin, eating behavior, eating disorders, leptin, ghrelin, serotonin, metformin, dapagliflozine, liraglutide.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ланюш Ф, Урбанович А. Фізіологічні особливості лептину у хворих із цукровим діабетом 2-го типу та порушеннями харчової поведінки. Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. 2020; 3/4(91): 20–25. <https://doi.org/10.25040/ecpb2020.03-04.020> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).
2. Ланюш Ф, Урбанович А. Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання (NEQ) — валідація та адаптація для української популяції. Ендокринологія. 2021;26(3):311-318. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2021.26-3.311> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).
3. Urbanovych A, Laniush F. The role of appetite-controlling hormones in the development of eating disorders in diabetic 2 patients. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2022; 35(2) 86 88. <https://doi.org/10.2478/cipms-2022-0016> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).
4. Ланюш Ф, Урбанович А. Вплив ліраглутиду на перебіг порушень харчової поведінки у хворих на цукровий діабет 2 типу. Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. 2021; 3/4(93): 33–38. <https://doi.org/10.25040/ecpb2021.03-04.033> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).

Опубліковані наукові праці апробаційного характеру:

5. Урбанович А, Ланюш Ф. Роль греліну та серотоніну в контролі харчової поведінки у хворих на ожиріння та цукровий діабет 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020; 16(2), 145-151. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.2.2020.20130> (Здобувачем проведено аналіз наукової літератури, підготовка статті до публікації).
6. Ланюш, Ф, Урбанович, А. Порушення харчової поведінки у хворих на цукровий діабет 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2020; 3, 119-125. <https://doi.org/10.21856/j-PER.2020.3.15> (Здобувачем проведено аналіз наукової літератури, підготовка статті до публікації).
7. Ланюш Ф, Урбанович А. Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання. Свідectво про реєстрацію авторського права на твір № 111239. 2022 січ. 24.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

8. Laniush F, Urbanovych A. Liraglutide improves binge-eating and increases ghrelin levels in obese diabetic 2 patients. In materials of European Congress of Endocrinology; 2022 May 21-24; Milan, Italy. *Endocrine Abstracts*; Vol. 81; Bioscientifica. (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації).
9. Ланюш Ф. Рівень лептину у хворих на цукровий діабет 2 типу як маркер розвитку порушень харчової поведінки. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО; 2021; Чернівці. Чернівці; 2021, с. 64. (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації).
10. Ланюш Ф. Особливості хворих із цукровим діабетом 2 типу, ожирінням та компульсивним переїданням. Збірник матеріалів науково-практичної

конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (в онлайн режимі); 2021 бер. 26; Київ. Київ; 2021, с.68-69. (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації).

11.Урбанович А, Ланюш Ф, Суслик Г, Макаровська Р. Грелін – новий маркер розвитку порушень харчової поведінки у хворих на цукровий діабет 2 типу. Тези науково-практичної конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології», Двадцяті Данилевські читання; 2021 бер. 4-5; Харків. Харків; 2021, с. 38-39. (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації).

12.Ланюш Ф, Дунець Ю. Ефективність використання шкали компульсивного переїдання у хворих на цукровий діабет 2 типу. Тези за матеріалами XV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 2021 лист. 19; Запоріжжя. Запоріжжя; 2021, с. 411. (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації).

ЗМІСТ

Перелік скорочень, умовних позначень, символів, одиниць і термінів	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1. ПОРУШЕННЯ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ (огляд літератури)	28
1.1. Види порушень харчової поведінки.	29
1.2. Особливості перебігу порушень харчової поведінки у хворих на цукровий діабет 2 типу із ожирінням/надлишковою масою тіла.	33
1.3. Роль лептину, греліну та серотоніну у формуванні харчової поведінки.	35
1.4. Сучасні методи діагностики порушень харчової поведінки.	42
1.5. Вплив цукрознижувальних препаратів на ожиріння/надлишкову масу тіла та харчову поведінку.	44
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	53
2.1. Дизайн дослідження.	53
2.2. Клінічна характеристика учасників дослідження.	55
2.3. Методи встановлення гіперфагічних порушень харчової поведінки.	57
2.4. Антропометричні та лабораторні методи.	58
2.5. Статистичні методи.	65
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ	67
3.1. Валідація та адаптація опитувальників для встановлення компульсивного переїдання та синдрому нічного переїдання.	67
3.2. Епідеміологічні та анамнестичні особливості встановлення порушень харчової поведінки в осіб із цукровим діабетом 2 типу.	70
3.3. Результати опитувальників для діагностики гіперфагічних порушень харчової поведінки.	73
РОЗДІЛ 4. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ НАЯВНІСТЮ ПОРУШЕНЬ	79

ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ ТА РІВНЯМИ ЛЕПТИНУ, ГРЕЛІНУ І ПЕРИФЕРІЙНОГО СЕРОТОНІНУ	
4.1. Рівні лептину та його кореляційні зв'язки в осіб із гіперфагічними порушеннями харчової поведінки.	79
4.2. Рівні греліну та його кореляційні зв'язки в осіб із гіперфагічними порушеннями харчової поведінки.	88
4.3. Вміст периферійного серотоніну та його кореляційні зв'язки в осіб із гіперфагічними порушеннями харчової поведінки.	91
РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ АНТИДІАБЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА РІВНІ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ПЕРЕБІГ ПОРУШЕНЬ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ	94
5.2. Результати опитувальників для визначення гіперфагічних порушень харчової поведінки після лікування.	94
5.1. Вплив цукрознижувальних препаратів на антропометричні, біохімічні та гормонально-метаболичні показники в осіб із компульсивним переїданням та синдромом нічного переїдання.	105
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	113
ВИСНОВКИ	128
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	130
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	131
ДОДАТКИ	159

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

АГ	-	Артеріальна гіпертензія
АЛТ	-	Аланінамінотрансфераза
АРА	-	American Psychiatric Association (Американська психіатрична асоціація)
арГПП-1	-	Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1
АСТ	-	Аспартатамінотрансфераза
АТ	-	Артеріальний тиск
ВООЗ	-	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГПП-1	-	Глюкагоноподібний пептид-1
ГМ	-	Головний мозок
ЗХС	-	Загальний холестерин
ІМТ	-	Індекс маси тіла
інЗКТГ-2	-	Інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу
ІР	-	Інсулінорезистентність
КП	-	Компульсивне переїдання
МОЗ	-	Міністерство охорони здоров'я
НМТ	-	Надлишкова маса тіла
ОВКП	-	Опитувальник для встановлення компульсивного переїдання
ОСНП	-	Опитувальник для встановлення синдрому нічного переїдання
ПХП	-	Порушення харчової поведінки
СНП	-	Синдром нічного переїдання
ХП	-	Харчова поведінка
ЦД	-	Цукровий діабет

ЦЗП	- Цукрознижувальні препарати
ЦНС	- Центральна нервова система
ШКФ	- Швидкість клубочкової фільтрації
HbA1c	- Глікований гемоглобін
ADA	- American Diabetes Association (Американська діабетологічна асоціація)
DSM-5	- Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition (Діагностичний та статистичний посібник з психічних розладів, 5-е видання)
EASD	- European Association for the Study of Diabetes (Європейська асоціація з вивчення діабету)
FDA	- Food and Drug Administration (Управління з продовольства і медикаментів США)
IDF	- International Diabetes Federation (Міжнародна діабетична асоціація)
αMSH	- α -melanocyte-stimulating hormone (α -меланоцит-стимулюючий гормон)
AgRP	- Agouti-related peptide (агуті-пов'язаний пептид)
LEAP2	- Печінково-експресований антимікробний пептид 2
NPY	- Neuropeptide Y (нейропептид Y)
POMC	- Proopiomelanortin (проопіломеланокортин)

ВСТУП

Актуальність теми. Цукровий діабет (ЦД) – одне з найпоширеніших хронічних захворювань у світі. ЦД визнаний Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) неінфекційною епідемією. Згідно з даними Міжнародної діабетичної асоціації (IDF) станом на 2021 рік у світі нараховувалося близько 537 млн хворих на дане захворювання, кількість яких за прогнозами ВООЗ у 2045 році становитиме 700 млн. Згідно з даними Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) кількість хворих на ЦД в Україні становить близько 1,3 млн [233]. Дослідження STEPS продемонструвало, що лише 44,3% людей з підвищеним рівнем глюкози або діагностованим ЦД в Україні приймають цукрознижувальні препарати (ЦЗП), що свідчить про низьку прихильність населення до лікування цього захворювання [213].

Кількість пацієнтів із ЦД зростає за рахунок підвищення захворюваності на ЦД 2 типу. В середньому ЦД 2 типу складає 85-90 % від усіх форм діабету [101].

Відомо, що 80 % хворих із ЦД 2 типу мають надлишкову масу тіла (НМТ) або ожиріння [145]. Ожиріння належить до найпоширеніших метаболічних захворювань у світі. В Європі поширеність НМТ та ожиріння становить 59 % з вищою поширеністю серед чоловіків (63 %), ніж серед жінок (54 %) [116]. В Україні за даними ВООЗ поширеність осіб з ожирінням/НМТ станом на 2016 рік була 58,4 % [116]. Згідно з Міжнародним атласом ожиріння до 2035 року 1,9 млрд населення світу страждатимуть від цього захворювання [116].

Основним типом ожиріння є аліментарно-конституційне, яке виникає внаслідок перевищення кількості спожитих калорій над їх потребою, тобто вирішальними факторами надмірного відкладання жирової тканини в даному випадку є переїдання та низька фізична активність [117].

Центральна регуляція харчової поведінки (ХП) реалізується завдяки активації або супресії проопіломеланокортинових (РОМС) нейронів та нейропептиду Y/агуті-пов'язаного пептиду (NPY/AgRP) у гіпоталамусі.

Стимуляція рецепторів POMC призводить до виділення ними α -меланоцитстимулюючого гормону (α -MSH), який, зв'язуючись із власними рецепторами у вентромедіальних ядрах гіпоталамуса, зумовлює відчуття насичення та пригнічує ХП [136]. Активація утворення та секреції NPY/AgRP в аркутанних ядрах гіпоталамуса призводить до протилежного ефекту: збільшення відчуття голоду та позитивної ХП [181].

До гормональних сполук, рецептори до яких найбільш активно експресуються у центрах голоду/ситості, відносяться лептин, грелін та серотонін [80, 109, 182].

Одним з факторів розвитку ожиріння є порушення харчової поведінки (ПХП), які складають групу психічно обумовлених синдромів, пов'язаних з порушенням прийому їжі та сприйняття власного тіла і його форми, що призводить до погіршення фізичного та психосоціального здоров'я [6]. Одними з видів ПХП, які найчастіше зустрічаються у пацієнтів із НМТ/ожирінням, є компульсивне переїдання (КП) [99] та синдром нічного переїдання (СНП) [64].

КП – це ПХП, яке характеризується частими епізодами вживання об'єктивно великої кількості їжі та асоціюється з негативними психологічними та соціальними наслідками, проте не супроводжується компенсаторною поведінковою реакцією, що відрізняє даний вид ПХП від нервової булімії [6]. Поширеність КП серед загальної популяції складає від 1,9 до 2,8 % [99], у пацієнтів із ожирінням – від 10 до 20 % [99], а серед пацієнтів із ЦД 2 типу поширеність коливається від 2,5 % [41] до 25,6 % [99]. Пацієнти із ЦД 2 типу та КП відрізняються від тих, хто має лише ЦД, зокрема, вони молодшого віку [98], мають вищий ІМТ [41] та більш виражені симптоми депресії [139].

СНП характеризується порушенням режиму прийому їжі, тобто $\geq 25\%$ добового раціону вживається після вечірнього прийому їжі і/або виникає щонайменше 2 епізоди на тиждень прийому їжі вночі відразу після пробудження [6]. Поширеність СНП серед загальної популяції складає приблизно 1 % [51], у пацієнтів із ожирінням – від 6 до 16 % [52]. Особи, які хворіють на ЦД 2 типу та СНП, мають вищий індекс маси тіла (ІМТ) та

відмічають, що проблеми з вагою у них розпочалися раніше, ніж в осіб без ПХП [134].

Вивчення впливу лептину, греліну та серотоніну на регуляцію ХП дозволить краще зрозуміти патогенез розвитку ПХП у хворих на ЦД 2 типу, покращити діагностику даних розладів та підвищити якість життя даної категорії пацієнтів за рахунок покращення стану компенсації вуглеводного та ліпідного обмінів. А дослідження ефективності різних ЦЗП надасть змогу підібрати найбільш оптимальну терапію, яка дозволить досягти глікемічних цілей та нормалізації ХП.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Дисертаційна робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького і є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Патологія дихальної, серцево-судинної та травної систем у хворих з цукровим діабетом та ожирінням: особливості патогенезу, діагностики та лікування» (державний реєстраційний № 0116U004505), (2015 – 2019); “Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті” (державний реєстраційний № 0120U002142), (2020 – 2024). Дисертант є співвиконавцем науково-дослідної роботи.

Мета дослідження - оптимізація ранньої діагностики та лікувальної тактики ПХП у хворих на ЦД 2 типу із різними ступенями ожиріння/НМТ на підставі комплексного вивчення клінічних проявів, гормонально-метаболічних показників та взаємозв'язку між ними.

Завдання дослідження:

1. Визначити частоту та характер ПХП у хворих на ЦД 2 типу з ожирінням/НМТ.
2. Дослідити рівні лептину, греліну та периферійного серотоніну у хворих на ЦД 2 типу та їх кореляції із ПХП.

3. Визначити вплив зменшення маси тіла на ПХП та гормонально-метаболічні показники у пацієнтів із ЦД 2 типу.
4. Оцінити вплив ЦЗП на ПХП та гормонально-метаболічні показники у хворих на ЦД 2 типу.

Об'єкт дослідження: порушення харчової поведінки у хворих на ЦД 2 типу, поєднані із ожирінням/НМТ, їхній клінічний перебіг та лікування.

Предмет дослідження: клінічні прояви, метаболічні та гормональні маркери ПХП у хворих на ЦД 2 типу з ожирінням/НМТ; результати опитувальників для виявлення ПХП.

Методи дослідження:

- загальноклінічні – для визначення стану пацієнтів: збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження із вимірюванням антропометричних показників (зросту та маси тіла), встановлення ІМТ.
- Біохімічні – визначення рівнів загального холестерину (ЗХС), аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), креатиніну та сечовини, концентрації глюкози плазми крові натще та постпрандіальної.
- Імуноферментні - визначенням глікованого гемоглобіну (HbA1c) та показників лептину, греліну та периферійного серотоніну.
- Статистичні – розрахунок середніх величин та їх стандартних відхилень, медіани, непарного t-критерія, кореляційних зв'язків.

Наукова новизна отриманих результатів.

1. Вперше проведено визначення поширеності КП та СНП в осіб із ЦД2Т та ожирінням/НМТ в Західному регіоні України. Зокрема, після опитування 327 осіб із ЦД 2 типу та ожирінням/НМТ було виявлено, що 18 % респондентів страждають від КП, а 13,1 % - від СНП. У 62,7 % осіб ПХП розвинулися до початку ЦД 2 типу, а у 42,2 % - у дитячому або підлітковому віці. У 38,2 % тригерним фактором початку ПХП став стресовий фактор. Перейняли харчові звички своєї сім'ї 30,4 %. А під час нападів переїдання третина респондентів віддавали перевагу простим вуглеводам.

2. Продемонстровано, що ЦД 2 типу не впливає на рівень лептину, а більше значення має наявність ожиріння/НМТ, а також гіперфагічних ПХП.

3. Доведено, що периферичний серотонін прямо корелює із рівнем HbA1c через збільшення секреції інсуліну.

4. Визначено, що в осіб із ПХП індекс лептин/грелін вищий порівняно з пацієнтами без згаданих порушень.

5. Показано, що дапагліфлозин позитивно впливає на масу тіла, проте не має позитивного ефекту на показники лептину та греліну.

6. Доведено ефективність застосування ліраглутиду в комбінації з метформіном для зменшення нападів переїдання у хворих із КП та СНП.

Практичне значення одержаних результатів. Проведено переклад та адаптацію «Опитувальника для визначення компульсивного переїдання» (ОВКП) та «Опитувальника для встановлення синдрому нічного переїдання» (ОСНП) для україномовної популяції, які можуть використовуватися лікарями загальної практики-сімейної медицини, терапевтами та ендокринологами і дозволяють вчасно виявити КП та СНП під час консультації пацієнтів. Було встановлено ефективність ліраглутиду в комбінації із метформіном для лікування ПХП в осіб із ЦД 2 типу із ожирінням/НМТ, що дозволить ефективніше використовувати дану комбінацію препаратів не лише для глікемічного контролю, а й для впливу на ХП.

Результати дослідження впроваджено у роботу КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний ендокринологічний центр», ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр», КНП «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр», ВСП «Університетська клініка» Дніпровського державного медичного університету, КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР.

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі кафедр ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри ендокринології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова,

ендокринології Дніпровського державного медичного університету, внутрішньої медицини №1 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем спільно з науковим керівником обрано тему дисертації, визначено мету та завдання, складено план дослідження. Дисертантом особисто проведений інформаційно-патентний пошук, аналіз україномовної та іншомовної літератури з окресленої проблематики. Спільно з науковим керівником було перекладено та адаптовано опитувальники для використання в україномовній популяції. Опитування та анкетування респондентів та клінічне обстеження хворих виконувалось автором особисто. Здобувачем проведено аналіз, узагальнення отриманих результатів, статистичну обробку даних, написано розділи дисертації, сформульовано основні положення та висновки дисертаційної роботи. У друкованих працях, виконаних у співавторстві, здобувачу належали набір клінічного матеріалу, опрацювання та аналіз результатів, оформлення статей. Спільно з науковим керівником розроблені рекомендації для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу, ожирінням/НМТ та ПХП, забезпечено їх впровадження у клінічну практику роботи органів охорони здоров'я.

Апробація матеріалів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи були представлені та обговорювалися на 24-ому Європейському конгресі ендокринологів (European Congress of Endocrinology, Milan, Italy, 2022), симпозіумі «Current issues of clinical medicine» (Virtual, 2021).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, із них: 6 статей, 2 з яких було опубліковано у журналах, що входять до науково-метричних баз Scopus та Web of Science, 4 статті – у журналах, що входять до наукових фахових видань України; 5 тез; отримано 1 свідоцтво авторського права на твір.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальненні результатів, загальних висновків,

практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Обсяг загального тексту дисертації складає 181 сторінок, з них основного тексту – 130 сторінок. Робота ілюстрована 24 таблицями та 27 рисунками. Список використаних джерел містить 234 найменувань, з них латиницею 226.

РОЗДІЛ 1

ПОРУШЕННЯ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ (огляд літератури)

Порушення харчової поведінки (ПХП) – це група психічно обумовлених синдромів, пов'язаних з порушенням вживання їжі та сприйняттям власного тіла і його форми, що призводять до погіршення фізичного та психосоціального здоров'я [6]. Існують різні типи ПХП, серед яких виділяють: нервову анорексію, нервову булімію, КП, інші уточнені типи ПХП (в тому числі СНП) та інші не уточнені ПХП [6].

Відомо, що ПХП зустрічаються у 3 рази частіше серед пацієнтів із ЦД 2 типу в порівнянні із загальною популяцією. Найпоширенішими видами ПХП серед даної категорії пацієнтів є КП та СНП [50,64]. Це пов'язано з тим, що особи із ЦД 2 типу переважно мають ожиріння або ж НМТ. Відповідно, це вказує на позитивний енергетичний баланс через вживання надмірної кількості калорій та/або низьку фізичну активність [117]. Тобто пацієнти із ЦД 2 типу є групою ризику розвитку гіперфагічних ПХП. Крім того, КП та СНП можуть призводити до розвитку ЦД 2 типу внаслідок постійного переїдання та збільшення маси жирової тканини.

Як КП, так і СНП відносяться до так званих гіперфагічних ПХП, тобто в їхній основі лежить надмірне вживання їжі, яке не відповідає енергетичним потребам організму людини. Це негативно впливає на стан глікемічного контролю, ліпідного обміну, а також поглиблює депресивні розлади, характерні для ПХП [37, 82, 134, 142].

1.1. Види порушень харчової поведінки

Американська психіатрична асоціація (American Psychiatric Association, APA) виділяє наступні типи ПХП [6]:

1. Нервова анорексія.
2. Нервова булімія.
3. КП.
4. Інші уточнені типи ПХП (в тому числі СНП).
5. Інші не уточнені типи ПХП.

Найчастішим ПХП у світі є КП із поширеністю 1,9-2,8 % у загальній популяції [99]. У жінок поширеність вища (2,3 %) порівняно з чоловіками (0,3 %) [99]. Серед пацієнтів із ЦД 2 типу поширеність КП коливається від 2,5 до 25,6 %, що пояснюється зміною критеріїв постановки діагнозу згідно Діагностичного та статистичного посібника з психіатричних розладів 5 перегляду (DSM-5) порівняно із його попередньою версією [82].

У 2013 році APA виділила КП як окремий вид ПХП, критеріями якого є [166]:

А. Повторні епізоди переїдання, які характеризуються двома наступними ознаками:

1. Вживання об'єктивно великої кількості їжі протягом певного періоду часу (наприклад, 2-х годин), яка є надмірною для більшості людей за таких самих умов.
2. Відчуття втрати контролю над собою під час цих епізодів (наприклад, неможливість зупинитися або контролювати, що та скільки людина споживає).

В. Епізоди переїдання характеризуються хоча б 3 з 5 наступних ознак:

1. Вживання їжі під час нападів швидше, ніж зазвичай.
2. Вживання їжі доти, поки не настане відчуття дискомфорту від переповнення шлунку.
3. Переїдання навіть тоді, коли відсутнє фізичне відчуття голоду.
4. Вживання їжі наодинці через відчуття сорому;

5. Відчуття огиди або ж провини до себе чи депресивний настрій після епізоду переїдання.

С. Виражений дистрес через переїдання.

Вищеописані напади переїдання повинні виникати щонайменше 1 раз на тиждень впродовж останніх 3 місяців та не супроводжуватися компенсаторною поведінкою (використанням проносних засобів, діуретиків, стимуляції блювання). КП класифікується за важкістю залежно від кількості епізодів переїдання впродовж тижня: легкий (1-3 епізоди на тиждень), середньої важкості (4-7 епізодів на тиждень), тяжкий (8-13 епізодів на тиждень) та дуже тяжкий (> 14 епізодів на тиждень) перебіг [45].

Згідно з класифікацією APA, СНП належить до категорії «Інших уточнених порушень харчової поведінки» [166]. До діагностичних критеріїв, які включає даний синдром, належать: вживання > 25 % їжі від добового раціону після вечері або щонайменше 2 випадки на тиждень вживання їжі вночі; усвідомлення цих епізодів; та принаймні 3 з 5 наступних ознак: ранкова анорексія; нестримне бажання їсти у проміжку між вечерею і сном або ж вночі; переконаність в тому, що вживання їжі допоможе заснути або повернутися до сну; безсоння; гірший настрій зранку порівняно з іншими періодами доби [4].

Поширеність СНП у загальній популяції становить від 0,5 до 1,5 %, в осіб із НМТ/ожирінням 6-16 %, а у тих, хто звертається до спеціалістів із метаболічної хірургії, до 55 % [51]. Висока варіабельність поширеності СНП у загальній та клінічній популяціях, ймовірно, відображає використання різних критеріїв для постановки діагнозу, оскільки в деяких дослідженнях використовували лише вечірню гіперфагію як критерій діагнозу, а в інших - синдром розглядали повністю, використовуючи усі запропоновані критерії.

Етіологія СНП - мультифакторіальна, включаючи біологічні, психологічні та соціальні фактори [162]. Існують обмежені дані щодо генетичних чинників: у декількох дослідженнях було показано, що у родичів першої лінії у 4,9 рази частіше розвивався СНП, ніж у контрольній групі [118].

Розглядаючи інші біологічні фактори, деякі дослідники вказували на ймовірно роль серотонінергічної системи у виникненні СНП. Ця гіпотеза базується на результатах досліджень, в ході яких пацієнти отримували селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну. Ця група препаратів відновлювала регулярність циркадних ритмів прийому їжі, впливаючи на супрахізматичне ядро стовбура мозку, таким чином синхронізуючи цикли сну та вживання їжі. Крім того, роль серотонінового транспортера у патогенезі СНП була продемонстрована з використанням фотонної емісійної комп'ютерної томографії: у пацієнтів із СНП відбувався вищий рівень захоплення серотонінового транспортера у середньому мозку, правій та лівій скроневих частках порівняно з контрольною групою. Це вказувало на те, що знижена постсинаптична доступність серотоніну в осіб із СНП зумовлена вищим рівнем його транспортера [152, 191].

Велика кількість досліджень із застосуванням візуалізаційних обстежень у пацієнтів із ожирінням та ПХП продемонструвала порушене функціонування тих частин головного мозку (ГМ), які пов'язанні із відчуттям смаку, чутливістю до винагороди, самоконтролем, пригніченням та сном. Зокрема, особам із СНП не вистачало когнітивного та поведінкового самоконтролю, а також у них розвивалося сильніше відчуття винагороди після того, як вони щось з'їдять увечері або вночі [120, 162].

СНП часто супроводжується психіатричною коморбідністю, зокрема, порушенням настрою та тривогою [119, 157, 186, 187, 189]. Ще під час перших досліджень було виявлено, що в осіб із даним ПХП починав розвиватися великий депресивний розлад та низька самооцінка, коли вони намагалися дотримуватися дієтичних рекомендацій для усунення симптомів переїдання [74]. Крім того, настрої в осіб із СНП погіршувалися у вечірню пору доби та покращувалися зранку [187].

СНП більш поширений серед осіб із НМТ чи ожирінням, тому депресивний розлад може бути пов'язаний із дистресом внаслідок збільшеної маси тіла. Проте ця гіпотеза була спростована в дослідженні Marshall H.M. et al.

(2004), де у двох груп пацієнтів (із ІМТ < 25 кг/м² та > 30 кг/м²) не було виявлено статистично значущої різниці щодо наявності симптомів депресії. Отже, зміни настрою у даної категорії пацієнтів виникали саме через наявність СНП [127].

Багато дослідників вказували на те, що в осіб із СНП часто розвивався тривожний розлад, особливо за умов лікування у них ожиріння. Саме тому вечірня напруга та/або занепокоєння перед сном були включені до діагностичних критеріїв цього ПХП. Це підтверджується результатами досліджень, в яких вимірювали рівень кортизолу в слині та кортизол плазми крові у ранкові години: обидва показники були значно підвищені в осіб із СНП порівняно з особами без нього [20]. Отже, стрес відігравав головну роль в ініціації СНП. Це підтверджують опитування пацієнтів із цим типом ПХП, оскільки 74% із них повідомляли, що нічні напади переїдання у них розпочалися під час стресового періоду в житті [190].

Порушення сну в осіб із СНП є важливою частиною цього ПХП. Зокрема, безсоння є одним із його діагностичних критеріїв. Близько 2/3 пацієнтів повідомляли про психологічний дистрес та/або порушення сну [148]. Особи із СНП мали проблеми із засинанням та часто прокидалися посеред ночі [125]. Усі ці пацієнти мали значно більше проблем зі сном порівняно із особами лише з ожирінням [184]. 63 % учасників дослідження повідомляли про те, що вони прокидалися серед ночі хоча б один раз [52]. Тривалість нічних прокидань серед осіб СНП відрізнялася в різних дослідженнях: в одному дослідженні це продовжувалося більше 1 години, в іншому – 11-15 хв [25, 125]. Цікавим є той факт, що особи з СНП, які щось з'їли під час епізоду нічного прокидання, засинали швидше, ніж люди без СНП, які теж перекусили [125]. Це вказувало на зв'язок між потребою вживання їжі та нічним прокиданням у випадках СНП. До того ж, 69 % осіб із СНП вірили, що вони не зможуть повторно заснути, якщо щось не з'їдять [203].

1.2. Особливості перебігу порушень харчової поведінки у хворих на цукровий діабет 2 типу із надлишковою масою тіла та ожирінням

Більшість дослідників повідомляли про вищу захворюваність на КП у пацієнтів із ЦД 2 типу. Поширеність КП у цих осіб коливалася від 2,5 до 25,6 % [82]. Це пояснюється різними критеріями для постановки діагнозу, якими користувалися дослідники, оскільки у DSM-5 критерієм для встановлення КП є хоча б один епізод на тиждень протягом 3 місяців, а у DSM-4 необхідно було 2 епізоди на тиждень протягом 3 місяців. До того ж, КП є фактором ризику розвитку ЦД 2 типу [165].

Пацієнти, які хворіють на ЦД 2 типу та КП, мають певні особливості. Зокрема, у них коротший анамнез ЦД та вищий ІМТ у порівнянні із особами без КП [92, 151]. Особливостями менеджменту пацієнтів із КП та ожирінням є те, що їм особливо важко нормалізувати масу тіла та підтримувати її на цільовому рівні [1, 96]. Це пов'язано із труднощами в дотриманні дієтичних рекомендацій та вибору продуктів при нападах КП [5], оскільки найчастіше під час епізодів переїдання особи із КП обирали харчові продукти із високим вмістом жирів та вуглеводів [38, 96].

Також КП утруднює ведення пацієнтів із ЦД 2 типу, що стосується передусім досягнення оптимального глікемічного контролю. В одному з досліджень одноденне вживання висококалорійної їжі із високим вмістом жирів зменшувало чутливість інсуліну на 28% порівняно із контрольною групою. Тому кожний епізод КП призводив до поступової втрати чутливості до інсуліну та прогресування інсулінорезистентності (ІР) [63].

В дослідженні Kenardy J. et al. (2001), яке включало 215 пацієнтів із ЦД 2 типу, було продемонстровано позитивну кореляцію наявності КП із поганим глікемічним контролем, який оцінювався за рівнем HbA1c [98]. Більше того, учасники дослідження, які хворіли на КП, були молодшими за тих, хто не мав цього ПХП [86, 98]. Початок ЦД 2 типу в молодому віці підвищував ризик

кардіоваскулярної та загальної смертності. Тому автори дослідження рекомендували проведення скринінгу на ЦД 2 типу всім особам із КП незалежно від віку [177].

Певні дослідження продемонстрували відсутність статистично значущої різниці рівнів HbA1c у пацієнтів з та без КП [41]. У дослідженні Celik S. et al. (2015), яке включало 152 пацієнтів з ЦД 2 типу, рівні HbA1c були однакові як в осіб з КП, так і без нього. Проте рівень депресії, який оцінювали за допомогою Шкали Бека, був значно вищий в осіб із ЦД 2 типу та КП [35]. Abraham T.M. et al. (2014) проводили скринінг 3551 особи для виявлення ПХП та визначили, що в учасників із КП рівень глікемії натще був вищим на 0,4 ммоль/л, а частота ІР та метаболічного синдрому була значно вищою порівняно з особами без КП [1]. Rapelbaum M. et al. (2019) дослідили, що наявність ПХП (зазвичай КП) була предиктором поганого глікемічного контролю у пацієнтів із ЦД 2 типу, проте цей вплив зникав при досягненні нормальних показників ІМТ [155].

Відомо, що КП негативно впливає на перебіг метаболічного синдрому. Зокрема, в дослідженні Hudson J.I. et al. (2010) було продемонстровано, що КП було незалежно пов'язане із дисліпідемією та ≥ 2 іншими компонентами метаболічного синдрому [92].

У дослідженні Procaccini C. et al. (2017) було показано, що існує група імунних медіаторів, які відрізняються в осіб з ожирінням в залежності від наявності чи присутності супутнього КП, що демонструє вплив цього ПХП на імунну систему [164].

Загалом, СНП зумовлює набір маси тіла внаслідок надмірного вживання калорій вночі [37, 134, 142]. Саме тому, це ПХП розглядається як фактор ризику розвитку НМТ, ожиріння та ЦД 2 типу [64, 91]. Хоча не всі особи із СНП мають ожиріння чи НМТ, цей синдром частіше розвивається при ожирінні із поширеністю 6 - 16 % [51]. Симптоми СНП передують розвитку ожиріння у 40 - 52 % [51, 118, 127, 195]. У дослідженні Gluck M.E. et al. (2008) було показано, що в учасників, які надмірно переїдали ввечері або ж вночі, збільшилася маса тіла в порівнянні із особами без СНП (6,2 vs 1,7 кг) [75].

Однак в літературі існують суперечливі дані щодо впливу СНП на ІМТ. Зокрема в дослідженні McCuen-Wurst C. et al. (2018) було показано, що особи із СНП віком від 31 до 60 років мали вищий ІМТ, ніж учасники без ПХП. Однак в люди молодого віку ІМТ не залежав від того, чи хворіли вони на СНП [129].

Наявність СНП у пацієнтів із ЦД 2 типу негативно впливає на стан глікемічного контролю, варіабельність глікемії впродовж доби та розвиток ускладнень ЦД. Це робить складнішим лікування цих пацієнтів, оскільки у них вищі рівні HbA_{1c}, артеріального тиску (АТ) та ІМТ порівняно із особами, які не хворіють на це ПХП. Крім того, збільшення маси тіла та ЦД 2 типу розвинулися в цих осіб в молодшому віці [75, 91].

1.3. Роль лептину, греліну та серотоніну у формуванні харчової поведінки

Основними гормональними регуляторами ХП є лептин та грелін. Лептин є адипокіном, який володіє анорексогенними властивостями. Він складається із 167 амінокислот, та виробляється адипоцитами жирової тканини [131]. У фізіологічних умовах лептин пригнічує продукцію інсуліну, діючи на гіпоталамічні центри та безпосередньо на β -клітини підшлункової залози. Своєю чергою інсулін, впливаючи на адипоцити, стимулює синтез лептину. Це встановлює рівновагу між концентраціями лептину та інсуліну [200]. Проте, у випадку ІР, яка присутня в осіб із ЦД 2 типу, відбувається порушення зв'язків між центральними лептиновими рецепторами в гіпоталамусі та його концентрацією в крові, що проявляється гіперлептинемією [217, 232].

Роль лептину в контролі ХП пов'язана із його безпосереднім впливом на гіпоталамус, що призводить до гальмування процесів стимуляції прийому їжі та підвищення енерговитрат організму. Це відбувається завдяки тому, що лептин здатний підвищувати активність проопіломеланокортинових (РОМС) нейронів, що викликає експресію та секрецію α -меланоцитстимулюючого гормону (α -MSH). Він активує вентромедіальні ядра гіпоталамуса, що спричиняє відчуття

ситості. Крім того, α -MSH знижує виділення нейропептиду Y/агуті-пов'язаного пептиду (NPY/AgRP), які належать до стимуляторів голоду. В сукупності це призводить до негативної ХП [131, 201]. На рис. 1.1 схематично зображено вплив лептину на центр голоду і ситості в гіпоталамусі.

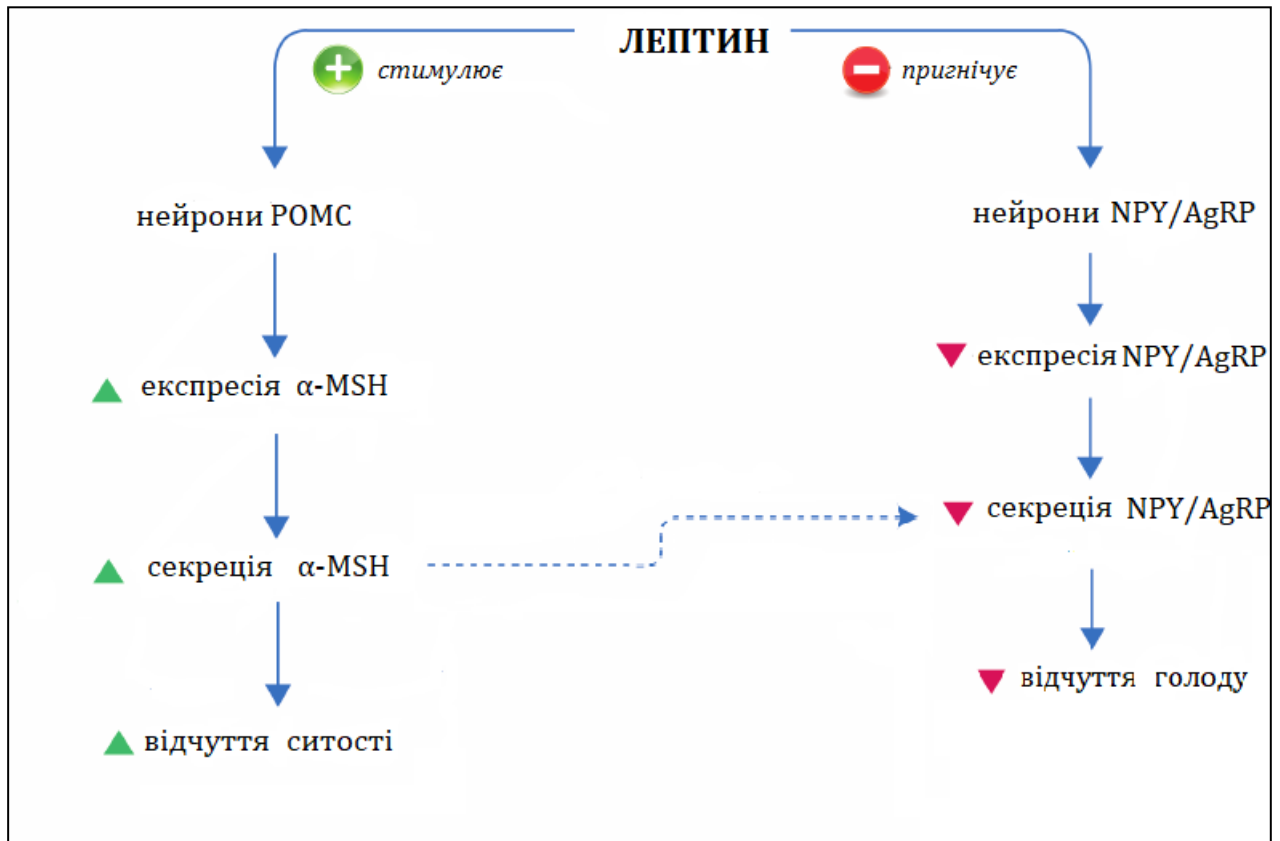


Рис.1.1. Вплив лептину на центр голоду та ситості у гіпоталамусі

Гіперлептинемія притаманна як хворим на ЦД 2 типу, так і здоровим особам із НМТ/ожирінням, що пояснюється виникненням лептинорезистентності [108]. Відомо, що лептин, окрім впливу на неспецифічне запалення, ангіогенез, атеро- та ангіосклероз, бере участь у розвитку та прогресуванні ІР та ЦД 2 типу [97, 229].

Існують докази, що в осіб, які хворіли на нервову анорексію, рівень лептину знижений через малу кількість жирової тканини. Низькі рівні лептину спостерігалися і у пацієнтів із булімією, які мають нормальну масу тіла, що може вказувати на залежність рівня лептину не лише від кількості жирової

тканини [219]. В осіб із КП знижений рівень лептину може бути пояснений відсутністю відчуття ситості, що призводить до переїдання [2, 140]. Проте інші дослідники вказували на те, що у пацієнтів із КП рівень лептину є підвищений [46, 201, 231, 228, 229]. У дітей, в яких діагностували гіперфагічні ПХП, спостерігали також високий рівень цього гормону [135].

Концентрація лептину в крові змінюється залежно від прийому їжі: його постпрандіальний рівень має підвищуватися, адже таким чином він проявляє свою обмежувальну дію на ХП. Дослідження Baskaran C. et al. (2016) продемонструвало, що в осіб, які хворіли на КП, вміст цього гормону не залежав від прийому їжі, тобто був відсутній його антианорексогенний ефект [16].

Іншою гормональною сполукою, здатною впливати на ХП, є грелін, 28-амінокислотний пептид, який належить до орексогенних гормонів і стимулює відчуття голоду [104]. Він продукується клітинами слизової оболонки фундального відділу шлунку та є ендогенним лігандом рецепторів-секретагогів соматотропного гормону. Основною фізіологічною роллю греліну є підтримка сталого рівня глюкози крові під час голодування. Зв'язуючись та активуючи рецептори соматотропного гормону, грелін викликає підвищення його секреції, що активує глюконеогенез та підвищує рівень глікемії в організмі [224].

Грелін також володіє іншими ефектами: він активує систему винагороди в головному мозку при вживанні їжі, алкоголю та наркотичних речовин; модулює допамінергічні та серотонінергічні шляхи в центральній нервовій системі (ЦНС), які відповідають за виникнення імпульсивності, що може вказувати на його роль у виникненні ПХП [154, 181].

Відомо, що грелін відіграє важливу роль у метаболізмі глюкози та інсуліну: після його введення в організм людини різко підвищується рівень глікемії та погіршується глюкозотолерантність [27]. Такий ефект виникає через вплив цього гормону на різні ланки метаболізму глюкози. Зокрема, грелін блокує виділення інсуліну β -клітинами підшлункової залози, стимулює секрецію глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) L-клітинами тонкого

кишківника, модулює виділення глюкагону α -клітинами та соматостатину δ -клітинами підшлункової залози, підвищує секрецію соматотропного гормону гіпофізу [123]. Крім того, грелін впливає і на адипогенез: він підвищує диференціацію та проліферацію преадипоцитів в адипоцити та підвищує накопичення жирової тканини в організмі [171].

Концентрація греліну в плазмі крові залежить від прийому їжі. Виявлено, що рівень греліну підвищується в середньому на 78 % впродовж 1-2 годин до прийому їжі та знижується до мінімального рівня протягом однієї години після їжі, що доводить його роль в ініціації прийому їжі [42, 43, 70].

Існує 2 фракції греліну: ацетильована та дезацетильована. Грелін під дією грелін-О-ацетилтрансферази проходить посттрансляційне ацетилювання та перетворюється в ацетильовану форму, яка володіє високою афінністю до рецепторів соматотропного гормону та проявляє орексогенні властивості [81, 218]. Ацетильований грелін підвищує частоту прийому їжі, масу тіла та рівень глюкози в крові [26, 123, 144, 198].

Дезацетильована форма греліну має низьку афінність до рецепторів соматотропного гормону та володіє протилежними ефектами: вона покращує постпрандіальну глікемію, особливо в осіб з високим препрандіальним рівнем ацетильованого греліну, та потенційно володіє антидіабетогенним ефектом [55, 144].

Біологічна дія греліну реалізується за рахунок активації нейронів NPY/AgRP, що викликає підвищення їхньої експресії та секреції в ГМ. До того ж, AgRP блокує POMC рецептори та запобігає з'єднанню α -MSH з ними. Цей подвійний ефект призводить до підвищення відчуття голоду. На рис. 1.2 схематично зображено ефект греліну на центри ситості та голоду в гіпоталамусі.

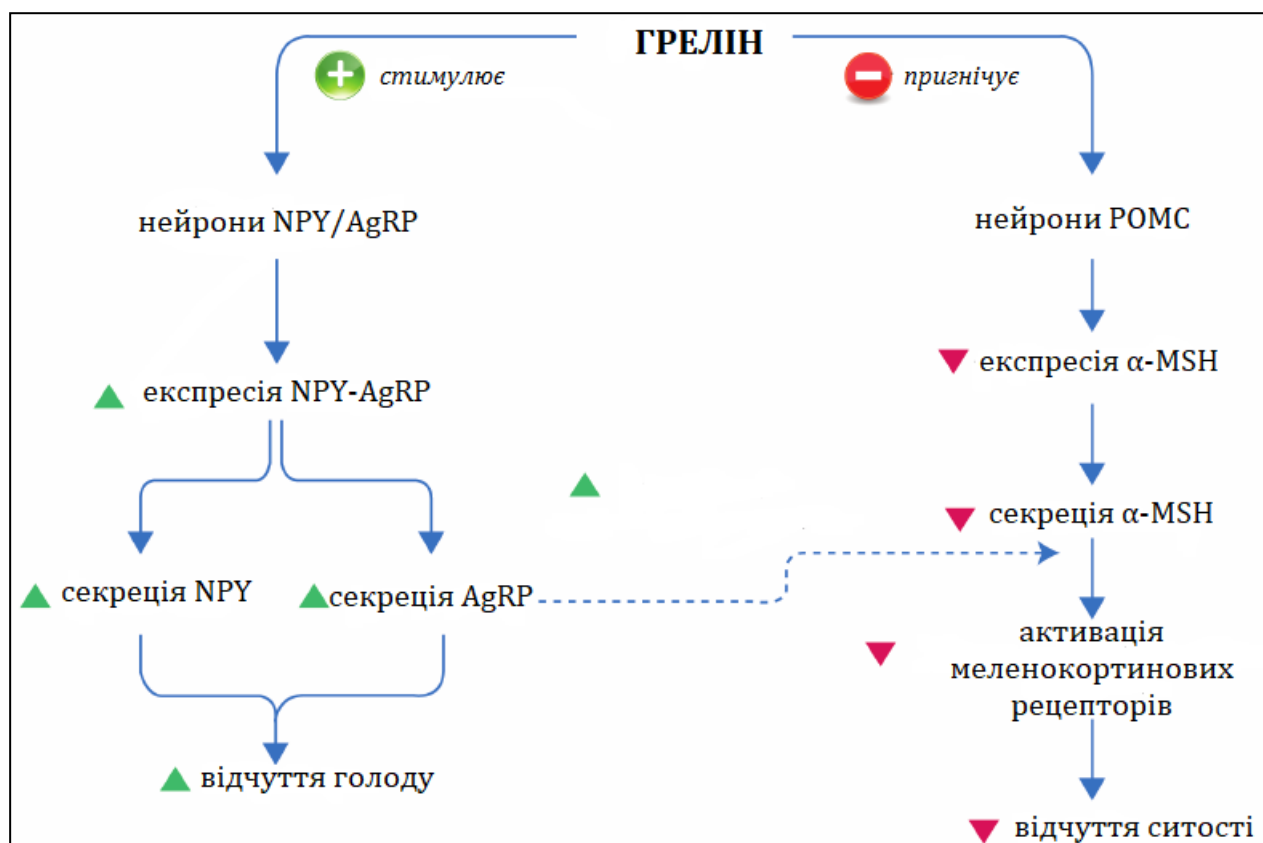


Рис.1.2. Вплив греліну на центр голоду та ситості у гіпоталамусі

Ендогенним антагоністом греліну є печінково-експресований антимікробний пептид 2 (LEAP2), який продукується печінкою та тонким кишківником і проявляє свою дію, зв'язуючись із рецепторами соматотропного гормону. Це блокує усі ефекти греліну, включаючи відчуття голоду, рилізінг соматотропіну та підвищення рівня глюкози під час тривалого голодування [69]. Згідно з останніми дослідженнями, рівень LEAP2 у плазмі крові позитивно корелював із ІМТ у пацієнтів із ожирінням, а відношення LEAP2/ацетильований грелін зростає відповідно до підвищення ІМТ. Крім того, рівень LEAP2 позитивно корелював із відсотком жирової маси, глюкозою плазми натще, індексом НОМА, рівнем тригліцеридів [124]. У дітей відмічалася аналогічна кореляція між рівнями LEAP2 та наявністю НМТ або ожиріння [62].

Як було згадано вище, грелін є одним з основних гормональних регуляторів апетиту та, відповідно, ХП. Саме тому його рівні відрізняються у пацієнтів із НМТ/ожирінням від здорових осіб. Варто було б очікувати

підвищеного рівня греліну у пацієнтів даної категорії [15, 163]. Проте згідно з деякими науковими дослідженнями рівень ацетильованого греліну навпаки – знижувався у пацієнтів із ожирінням, ЦД 2 типу та метаболічним синдромом, що пов'язували із фізіологічною адаптацією організму до позитивного енергетичного балансу, який виникає при згаданих захворюваннях [183, 199].

У пацієнтів з ожирінням, яким вдалося знизити масу тіла, спостерігалось підвищення рівня греліну порівняно з його початковим рівнем [43, 176, 209]. Проте з часом рівень цього гормону знижувався до того рівня, який був перед нормалізацією маси тіла [66]. Ацетильований грелін позитивно корелював із рівнем інсуліну та негативно із індексом НОМА [15, 175, 208]. Це означає, що низький рівень греліну в плазмі крові асоціюєвався з ІР та ЦД 2 типу.

В дослідженнях Geliebter A. et al. (2008) пацієнти з ожирінням та КП мали нижчі рівні ацетильованого греліну в порівнянні з тими, хто хворів лише на ожиріння. Крім того, ці пацієнти мали значно нижче співвідношення ацетильованого/дезацетильованого рівнів греліну та повільніше постпрандіальне зниження концентрації ацетильованого греліну в плазмі крові в порівнянні зі здоровими особами [71, 140]. Відомо, що у пацієнтів із СНП спостерігається знижений нічний підйом рівня греліну в порівнянні із здоровими особами, що вказує на порушення його секреції [21].

Таким чином грелін бере безпосередню участь у контролі вуглеводного обміну, а його низькі рівні асоціюються з розвитком ІР, ЦД 2 типу та ПХП.

Лептин та грелін належить до основних адипокінів, які контролюють відчуття голоду та ситості. Враховуючи взаємодію згаданих гормонів, їхнє відношення визначають як сигнал для посилення відчуття голоду та називають «танго лептину та греліну» [180]. У пацієнтів із ожирінням, ЦД 2 типу та метаболічним синдромом згаданий індекс є вищим порівняно з особами без цих захворювань [180].

У дослідженні Adamska-Patruno E. (2018) у чоловіків з ожирінням або НМТ індекс лептин/грелін був вищим як натщесерце, так і постпрандіально, порівняно з особами із нормальною масою тіла [3]. Крім того, у пацієнтів із

нормальним ІМТ відношення лептин/грелін було вищим після вживання їжі із високим вмістом вуглеводів, а в чоловіків із ожирінням/НМТ він значно підвищувався після того, як вони з'їдали низьковуглеводні продукти. Автори припустили, що вищий індекс лептин/грелін є ознакою підвищеного відчуття голоду та апетиту [3].

В іншому дослідженні було показано, що визначення індексу лептин/грелін перед початком лікування ожиріння могло бути корисним неінвазивним показником для персоналізації терапії. Пацієнти із вищим відношенням лептин/грелін перед лікуванням ожиріння за допомогою дієтотерапії були більш схильні повторно набирати втрачену масу тіла [180].

Серотонін (5-гідрокситриптамін, 5-НТ) належить до нейротрансмітерів, які контролюють велику кількість нейрофізіологічних процесів в організмі людини. Синтез серотоніну здійснюється із амінокислоти триптофану завдяки дії ферментів триптофангідроксилаза та декарбоксилаза ароматичних амінокислот. Після секреції серотонін зв'язується зі своїми рецепторами - НТР. Дія серотоніну обмежується завдяки серотоніновому транспортеру, який переносить його в клітини [206]. Саме тому його дія в основному проявляється локально, в ЦНС.

Існує 2 ізоформи серотоніну: серотонін-1 (периферійний серотонін) синтезується в периферійних тканинах, а серотонін-2 (центральный серотонін) – в ЦНС [207, 225]. У ГМ серотонін продукується ядрами шва стовбура мозку та гіпоталамусом. Біологічна роль центрального серотоніну полягає в контролі настрою, циклу сон-неспанья та ХП [132, 141, 225]. Периферійний серотонін продукується переважно ентрерохромафінними клітинами кишківника. Його роль полягає в контролі перистальтики та гемостазу завдяки активації тромбоцитів при згортанні крові [100].

До поведінкових реакцій, які залежать від рівня серотоніну, належать настрої, відчуття винагороди та страху, агресії, апетиту, сексуальності та уваги [3, 32, 172]. Ці ефекти серотонін проявляє завдяки зв'язуванню із власними рецепторами. Існує 7 типів серотонінових рецепторів (5НТ-1R, 5НТ-2R, 5НТ-

3R, 5HT-4R, 5HT-5R, 5HT-6R, 5HT-7R,), декотрі з яких мають власні підвиди. Відомо, що рецептори серотоніну 2A (5HT-2RA) та 2C (5HT-2RC) беруть участь у контролі апетиту та енергетичного гомеостазу [133].

Свій регуляторний вплив на ХП серотонін здійснює завдяки реципрокній активації POMC нейронів, що викликає збудження 5HT-2RC та інгібує виділення NPY/AgRP через 5HT-2R1B рецептори. Це сумарно призводить до зменшення апетиту та пригнічення ХП [133].

Експериментально ця теорія була доведена завдяки дослідям на мишах. Тварини, в яких ектопічно експресували меланокортиновий антагоніст AgRP та видалили POMC рецептори, були нечутливими до гіпофагії, індукованої d-фенфлураміном (лікарський засіб, який пригнічує апетит) та агоністами серотонінових рецепторів [109]. В іншому дослідженні було показано, що експресія селективних 5HT-2RC на POMC нейронах призводила до нормалізації гіперфагії та маси тіла [216].

Досліджено, що периферійний серотонін знаходиться також в острівцях Лангерганса підшлункової залози та бере участь у регуляції рівня глікемії [59, 73]. Він проявляє ауто- та паракринну дію шляхом впливу на 5-HT₃ рецептори, що призводить до підвищення виділення інсуліну, стимульованого високим рівнем глюкози [102, 150].

Отже, як центральний, так і периферійний серотонін є важливими гормонально-метаболічними сполуками, які контролюють ХП та масу тіла. Тому подальше дослідження серотоніну як регулятора апетиту є важливим для пошуку нових способів боротьби з ожирінням та ЦД 2 типу [227, 232].

1.4. Сучасні методи діагностики ПХП

Існує багато перепон, які ускладнюють вчасну діагностику КП. Одним з найбільш вагомих факторів є низька обізнаність медичних працівників з проявами ПХП [99]. Менше 50 % опитаних лікарів повідомляли про використання критеріїв DSM для встановлення КП, 27 % не розпізнавали КП як

окремий вид ПХП, а більше 40 % ніколи не пробували визначати КП у своїх пацієнтів [41, 193]. Деякі лікарі взагалі не опитували пацієнтів щодо їх ментального здоров'я, хоча в дослідженні *Нау Р. et al. (2020)* учасники з КП повідомляли своїм сімейним лікарям, що вони б із задоволенням відвідали психотерапевта для лікування нападів переїдання [84]. До того ж, пацієнти часто неохоче обговорювали проблему переїдання через відчуття провини чи небажання бути засудженими [19, 88, 105]. Навіть якщо пацієнти і були готові обговорювати цю проблему, лікарям було складно встановити, чи ці особи підпадали під критерії КП. В огляді *Hart L. M. et al. (2011)* було показано, що особи з КП частіше мали бажання лікувати саме ожиріння, яке було наслідком КП, а не ПХП [83].

Існують різні опитувальники для встановлення діагнозу КП: «Шкала компульсивного переїдання» (Binge eating scale) [77], «Опитувальник щодо розладів харчової поведінки» (Eating Disorders Examination-Questionnaire) [39] та «Опитувальник для встановлення компульсивного переїдання» (ОВКП, Binge eating screener-7, ОВКП) [87]. Ці методи встановлення діагнозу КП були розроблені для застосування в агломовній популяції, а також перекладені арабською [233], китайською [85, 114, 197], фінською [95,107], французькою [28,67], німецькою [168], грецькою [161], італійською [30], литовською [12], іспанською [67, 79, 158, 170] та турецькою [17, 221] мовами.

Один з опитувальників - ОВКП - був розроблений на основі критеріїв КП, визначених у DSM-5 [45]. Він має максимальну чутливість (100%) та достатню специфічність (38,7 %), а простота використання дозволяє швидко встановити діагноз [87]. Цей опитувальник складається із 7 запитань, які дозволяють встановити компульсивну харчову поведінку (ХП) за останні 3 місяці. Запитання №1 та №2 мають лише два можливих варіанти відповіді: «Так» і «Ні». У випадку негативної відповіді на ці запитання пацієнт не повинен продовжувати заповнювати анкету, оскільки це відразу виключає КП. Запитання №3-7 мають чотири можливих варіанти відповідей, які кількісно характеризують різні особливості епізодів переїдання. Запитання №7

стосується компенсаторної поведінки після випадку переїдання та дозволяє виключити інші типи ПХП, зокрема, нервову булімію.

Для встановлення діагнозу КП необхідно, щоб пацієнт обов'язково відповів «ТАК» на запитання №1 та №2, а також обрав «Інколи», «Часто» або «Завжди» у запитаннях №3-6 і варіант «Ніколи» або «Інколи» у запитанні №7.

Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання (ОСНП) – це поки що єдиний опитувальник для діагностики СНП. Він включає 14 запитань, які допомагають оцінити 4 різні компоненти СНП: вживання їжі вночі, вечірню гіперфагію, ранкову анорексію та розлади настрою і сну [4].

Вперше цей опитувальник був опублікований у 2008 році англійською мовою, а пізніше перекладений та валідований португальською (альфа Кронбаха 0.78), німецькою (альфа Кронбаха 0.71), іспанською (альфа Кронбаха 0.79) мовами.

1.5. Вплив цукрознижувальних препаратів на надлишкову масу тіла/ожиріння та харчову поведінку

Згідно з останнім консенсусом Американської діабетологічної асоціації (ADA) та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD) препаратом першої лінії лікування пацієнтів із ЦД 2 типу є метформін [47]. Вперше його застосування для осіб із ЦД 2 типу було затверджене в Канаді у 1970 році, а в 1994 році - і в США [40]. Згодом були виявлені його інші позитивні ефекти: метформін зумовлював зниження маси тіла, зменшення захворюваності та смертності від онкологічних процесів та подовжував тривалість життя [40].

Перші результати досліджень впливу метформіну на масу тіла продемонстрували посередній ефект: у групі, яка приймала метформін, відбулося статистично значуще зниження маси тіла в середньому на 3,8 кг порівняно з групою, яка приймала похідні сульфонілсечовини впродовж 29 тижнів [188]. У дослідженні The United Kingdom Prospective Diabetes Study

(UKPDS) метформін виявився нейтральним відносно маси тіла [90]. Одне з найбільших досліджень ефекту метформіну на масу тіла Diabetes Prevention Study вивчало профілактичний вплив метформіну на метаболічні показники в осіб з високим ризиком розвитку ЦД 2 типу. Отримані результати свідчили, що в учасників, які приймали метформін, маса тіла зменшилася в середньому на 2,1 кг. Найбільш прихильні до лікування пацієнти втратили в середньому 3,5% від вихідної маси тіла, а у найменш прихильних маса тіла статистично значущо не змінилася. Впродовж 10 років спостереження найбільш прихильним до лікування учасникам вдалося не повернутися до своєї початкової маси тіла. Це дослідження продемонструвало, що зниження маси тіла за допомогою метформіну було стабільним та безпечним, проте тісно асоціювалося з прихильністю до лікування [90].

Через посередній та нестабільний ефект метформіну на масу тіла Управління з продовольства та медикаментів США (FDA) не затвердило його як лікувальний засіб від ожиріння. Практичні рекомендації щодо фармакологічного лікування ожиріння Європейської асоціації ендокринологів (ESE, 2015) не рекомендують застосовувати метформін як монотерапію для пацієнтів з ожирінням [7]. У рекомендаціях 2016 року Американської асоціації клінічних ендокринологів (AAACE) та Американського коледжу ендокринологів (ACE) щодо лікування ожиріння було зазначено, що використання метформіну в осіб з ожирінням можливе лише у випадку доведених предіабету або IP, які не компенсуються зміною способу життя або іншими препаратами лікування ожиріння [68].

Сучасні дослідники припускають, що зниження маси тіла під час прийому метформіну відбувається переважно через те, що він зумовлює споживання нижчої кількості калорій, а не через підвищення енерговитрат організму. Завдяки прямим та непрямим ефектам на шлунково-кишковий тракт метформін також впливає і на регуляцію апетиту. Lee A. et al. (1998) аналізували апетит у пацієнтів із ЦД 2 типу і дійшли висновку, що метформін володів дозозалежним

негативним ефектом на кількість спожитої їжі, а після 24 тижнів вживання метформін зумовлював втрату маси тіла до 8 кг в осіб із ЦД 2 типу [112].

Механізми, завдяки яким метформін знижує апетит, досі вивчаються. Припускається, що індукція синтезу лактату через супресію комплексу I дихального ланцюга мітохондрій викликає метаболічний ацидоз легкого ступеня, що і пригнічує відчуття голоду [36, 94, 108, 153]. Крім того, метформін впливає на вісь «головний мозок-кишківник», тому що він підвищує секрецію ГПП-1, а також анорексогенного пептиду YY у L-хромафінних клітинах тонкого кишківника [53, 143, 147]. Вплив метформіну на гіпоталамічні центри голоду та ситості були продемонстровані в експерименті шляхом інтрацереброшлуночкових ін'єкцій метформіну, які викликали зниження експресії орексогенних сполук NPY/AgRP в ГМ мишей [58]. Оскільки метформін впливає на IP через аденозинмонофосфат-активовану кіназу у печінці, скелетних м'язах та жировій тканині, можна припустити, що він змінює її активність і в гіпоталамусі. Одна із функцій цього ферменту полягає в активації вироблення NPY/AgRP через сигнали греліну. Метформін блокує грелін-індуковану активацію аденозинмонофосфат-активованої кінази, що спричиняє зниження секреції орексогенних пептидів та зменшення відчуття голоду [185]. Також існують докази того, що метформін здатний долати гематоенцефалічний бар'єр, а його невеликі концентрації були виявлені у спинномозковій рідині та деяких частинах ГМ, у тому числі в гіпоталамусі [106, 211]. Метформін впливає і на експресію лептинових рецепторів, що викликає зниження лептинорезистентності [11, 103].

Іншим класом ЦЗП, які знижують масу тіла, є інгібітори найтрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2). Вони підвищують екскрецію глюкози з сечею, що призводить до виведення близько 60-100 г глюкози за добу. Існує багато наукових досліджень, в яких вивчався вплив іНЗКТГ-2 на масу тіла в осіб із ЦД 2 типу. Результати мета-аналізу продемонстрували зниження маси тіла в середньому на 1,5-2 кг при застосуванні монотерапії різними іНЗКТГ-2 порівняно з плацебо [115, 128, 130,

222]. До того ж, 4-річне спостереження показало, що цей ефект є стабільним [14, 24, 54]. Однак, враховуючи кількість глюкози, яка екскретувалася за рахунок застосування іНЗКТГ-2, очікувалося, що пацієнти втратять вищий відсоток маси тіла. Проте цього не відбувалося через підвищення апетиту як адаптивної реакції до втрати глюкози з сечею [61]. Тому припускають, що комбінація іНЗКТГ-2 із препаратами, які пригнічують відчуття голоду, може бути найбільш ефективною для зниження маси тіла [113]. Дослідження DURATION-8 продемонструвало, що комбінація ексенатиду та дапагліфлозину у пацієнтів із ЦД 2 типу була більш ефективною для зниження маси тіла, ніж монотерапія іНЗКТГ-2 [63].

Існує лише декілька досліджень щодо застосування іНЗКТГ-2 для зниження маси тіла в осіб із ожирінням без ЦД. У дослідженні Bays H. E. et al. (2014) канагліфлозин у дозі 100 мг знижував масу тіла в середньому на 2,8 кг [18]. В інших дослідженнях додаткове застосування агоністів рецепторів глюкагоно-подібного пептиду-1 (арГПП-1) до іНЗКТГ-2 знижувало масу тіла на 4,5 кг через 24 тижні лікування, і цей ефект тривав до 1 року [121, 122].

Найважливіше, що зниження маси тіла при застосуванні іНЗКТГ-2 відбувається за рахунок втрати підшкірного та вісцерального жиру через підвищення активності ліполізу та рівня циркулюючих кетонів тіл [56, 220]. Пояснити це можна тим, що іНЗКТГ-2 індукують глюкозурію, через що знижується рівень інсуліну та глюкози плазми крові, а також підвищується рівень глюкагону натще та постпрандіально. Це в сукупності викликає мобілізацію жирових відкладень та призводить до зміни у використанні субстратів енергії на користь жирів [61, 89]. Крім того, зміна відношення інсулін/глюкагон підвищує активність ліполізу у жировій тканині та вивільнення неестерифікованих жирних кислот, які перетворюються у кетонів тіла в печінці завдяки мітохондріальному β -окисненню та кетогенезу, що загалом нагадує стан тривалого голодування [202, 222].

Крім того, іНЗКТГ-2 зменшували запалення у жировій тканині та збільшували кількість бурої жирової тканини в експерименті [192, 215].

Пригнічення запалення особливо важливе при ожирінні, оскільки хронічне запалення легкого ступеня є медіатором розвитку ускладнень, пов'язаних з ожирінням, таких як ІР та ЦД 2 типу [78].

Ще одним класом ЦЗП, який володіє позитивними ефектами щодо жирової тканини, є арГПП-1. Наразі вони затверджені для лікування ЦД 2 типу та ожиріння в осіб без порушень вуглеводного обміну [9, 29, 138, 224]. ГПП-1 виробляється α -клітинами підшлункової залози, специфічними ентерохромафінними клітинами (L-клітинами) тонкого кишківника, а також клітинами ЦНС [13]. L-клітини, стимульовані деякими нутрієнтами та автономною нервовою системою, виробляють найбільшу кількість ГПП-1 [196]. Невелика кількість ГПП-1 також продукується нейронами, розташованими в ядрі самотнього шляху (nucleus of the solitary tract) у стовбурі ГМ, який функціонально пов'язаний із гіпоталамусом та заднім мозком [179]. Ефекти ГПП-1 на апетит реалізуються через різні механізми. Одним із них є сповільнення спорожнення шлунку та зменшення перистальтики кишечника [179]. Інший виникає завдяки паракринній дії ГПП-1 у ядрі самотнього шляху та стимуляції рецепторів, які відповідають за продукцію РОМС – одного з анорексогенних медіаторів [23, 194].

Першим представником арГПП-1, який почали використовувати для лікування ожиріння, є ліраглутид. Спочатку він був препаратом виключно для лікування ЦД 2 типу у формі підшкірних ін'єкцій по 1,8 мг/добу [149]. Оскільки під час клінічних досліджень він продемонстрував значний позитивний вплив на масу тіла, у 2014 році FDA затвердило ліраглутид в дозі 3,0 мг/добу як препарат для лікування хронічного ожиріння, а також НМТ при ІМТ ≥ 27 кг/м² та наявності коморбідної патології, зумовленої ожирінням [8-10, 22, 48, 137, 160, 178, 225].

Перше рандомізоване дослідження ліраглутиду як препарату для лікування ожиріння було проведене серед пацієнтів із ІМТ від 30 кг/м² до 40 кг/м² [9]. Вони отримували ліраглутид у дозах 1,2 мг/добу, 1,8 мг/добу, 2,4 мг/добу та 3,0 мг/добу. Крім того, усі учасники модифікували власний спосіб

життя, включаючи підвищення фізичної активності та дієту із зниженням добової калорійності на 500 ккал. Після 3-х місяців лікування маса тіла зменшилася на 4,8 кг при застосуванні ліраглутиду у дозі 1,2 мг, на 5,5 кг – 1,8 мг, на 6,3 кг – при 2,8 мг та на 7,2 кг – при 3,0 мг/добу. Після 2-х років продовження застосування ліраглутиду у дозі 3,0 мг/добу у 71% учасників досягнутий показник маси тіла зберігався [9].

Дослідження SCALE Maintenance (2013) включало осіб із $IMT \geq 30$ кг/м² або ≥ 27 кг/м² та супутніми захворюваннями, зумовленими НМТ [205]. Для включення у дослідження учасники мали скинути хоча б 5 % від початкової маси тіла впродовж 4-12 тижнів низькокалорійної дієти. Початкова доза ліраглутиду становила 0,6 мг/добу та титрувалася по 0,6 мг/добу 1р/тиждень до 3,0 мг/добу. Отримані результати продемонстрували, що пацієнти, які отримували ліраглутид, втратили в середньому 6,2 % від початкової маси тіла, а плацебо-група – лише 0,2 %. Набагато більша частка пацієнтів, які отримували ліраглутид, досягли зниження маси тіла на 5 % від початкової (50,5 % vs 21,8 %) та на 10 % від початкової (26,1 % vs 6,3 %) та підтримували ту масу тіла, яку досягнули перед включенням до дослідження (81,4 % vs 6,3 %) порівняно з плацебо-групою. Це дослідження показало, що ліраглутид здатний підтримувати масу тіла, яку вдається скинути завдяки модифікації способу життя.

Інші дослідження теж продемонстрували безпечність та ефективність застосування ліраглутиду при коморбідних захворюваннях, асоційованих з ожирінням. Зокрема, у SCALE Obesity and Prediabetes trial (2015) ризик розвитку ЦД 2 типу в осіб із порушеною толерантністю до глюкози та $IMT \geq 30$ кг/м² або ≥ 27 кг/м² та АГ чи дисліпідемією після застосування ліраглутиду 3,0 мг/добу протягом 160 тижнів знизився на 79% [33, 160]. У дослідження SCALE Sleep Apnea (2016) були включені особи із $IMT \geq 30$ кг/м² та синдромом нічного апное середнього або тяжкого ступеня [22]. Після 32 тижнів застосування ліраглутиду в дозі 3,0 мг/добу у пацієнтів знизилася маса тіла в середньому на

5,7 %, а індекс апное-гіпопное становив 6,1 проти 12,2 епізодів/годину у плацебо-групі.

Ще одним представником групи арГПП-1, який у 2021 році був затверджений FDA для лікування хронічного ожиріння, є семаглутид. Початково він застосовувався лише для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу, проте, як і ліраглутид, продемонстрував значний ефект на зниження маси тіла [111]. Ефективність семаглутиду у дозі 2,4 мг 1 раз на тиждень в осіб з ожирінням без ЦД була продемонстрована у дослідженнях STEP 1-4 [49, 174, 204, 212]. Семаглутид зумовлював зниження маси тіла в середньому на 10,3-17,4 % від початкової. Кількість учасників, які втратили ≥ 5 % маси тіла від початкової, досягла 86,4 - 88,7 %. У пацієнтів із ЦД 2 типу та ожирінням/НМТ семаглутид знижував масу тіла в середньому на 6,2 %, а 68,8 % учасників досягли зниження маси тіла ≥ 5 % від початкової [49].

При порівнянні ефективності ліраглутиду та семаглутиду в осіб з ІМТ ≥ 30 кг/м² або ≥ 27 кг/м² та захворюваннями, асоційованими з ожирінням, було встановлено, що застосування ліраглутиду в дозі 3,0 мг/добу впродовж 68 тижнів зумовлювало зниження маси тіла в середньому на 6,4% від початкової, а семаглутид в дозі 2,4 мг 1 р/тиждень – на 15,8 %. Відсоток пацієнтів, які досягли зниження маси тіла $\geq 10\%$ від початкої для ліраглутиду становив 25,6%, для семаглутиду – 70,9 % [173], тобто, застосування семаглутиду призводило до більш значної втрати маси тіла порівняно з ліраглутидом.

Існує невелика кількість досліджень щодо впливу арГПП-1 на ПХП. Азійсько-Тихоокеанська асоціація з вивчення ожиріння досліджувала вплив ліраглутиду на КП в осіб з ожирінням без ЦД. 21 учасник застосовував ліраглутид в дозі 1,8 мг/добу впродовж 12 тижнів. Маса тіла досліджуваних осіб зменшилася в середньому на 4,4 кг, ІМТ – на 1,75 кг/м², загальний холестерин - на 0,35 ммоль/л. У 81 % учасників (17/21) при повторному анкетуванні не було діагностовано КП [169].

Ще в одному дослідженні вивчалася ефективність застосування дулаглутиду у пацієнтів із КП та ЦД 2 типу. 30 учасників приймали дулаглутид

150 мг/тиждень, 30 учасників – гліклазид MR 60 мг/добу в комбінації з метформіном 2-3 г/добу. Після 12 тижнів лікування маса тіла у групі з арГПП-1 знизилася на 4,767 кг, в групі з гліклазидом – на 0,07 кг; ІМТ у першій групі знизився на на 1,65 кг/м², у другій групі – на 0,04 кг/м²; результати Шкали КП – на 12,07 балів при застосуванні дулаглутиду, на 0,467 балів – у групі з гліклазидом [44].

Описаний один клінічний випадок ремісії нервової булімії при застосуванні метформіну та ліраглутиду в дозі 1,2 мг/добу протягом 5 років. Учасниця дослідження приймала метформін для лікування синдрому полікістозних яєчників. Повна відсутність нападів булімії настала через 2 тижні після додавання ін'єкцій ліраглутиду, проте вони поверталися впродовж 1-2 тижнів, якщо учасниця дослідження зупиняла застосування метформіну та ліраглутиду. Крім того, відсутність нападів булімії допомогла подолати депресію та відмовитися від сеансів психотерапії й прийому антипсихотичних засобів [159].

Висновки до розділу 1

- 1.1. За даними літератури у пацієнтів із ЦД 2 типу найпоширенішими типами ПХП є КП та СНП, оскільки вони відносяться до гіперфагічних ПХП та тісно пов'язані із розвитком ожирінням/НМТ. Поширеність КП становить 1,9 - 2,8 % у загальній популяції та від 2,5 до 25,6 % серед осіб із ЦД 2 типу. В той же час поширеність СНП у загальній популяції становить від 0,5 до 1,5 %, в осіб із НМТ або ожирінням – 6 - 16 %, а у тих, хто звертається до спеціалістів із метаболічної хірургії, до 55 %.
- 1.2. В осіб із ЦД 2 типу та КП чи СНП вищий ІМТ, коротший анамнез ЦД 2 типу та вищий ризик розвитку симптомів депресії, що зумовлює доцільність та актуальність дослідження ПХП у цієї категорії пацієнтів.

- 1.3. Для встановлення КП існує декілька опитувальників, найбільш ефективним серед яких є ОВКП. Для виявлення СНП існує лише один інструмент – ОСНП.
- 1.4. В осіб із гіперфагічними ПХП спостерігається високий рівень лептину та низький рівень греліну порівняно з особами без даних порушень, оскільки в них розвивається центральна дисрегуляція процесів виникнення відчуття голоду та ситості. Підвищений індекс лептин/грелін характерний для осіб із ожирінням/НМТ та ЦД 2 типу. Роль периферійного серотоніну у формуванні НМТ/ожиріння, ЦД 2 типу та гіперфагічних ПХП потребує подальшого активного вивчення.
- 1.5. Метформін є нейтральним препаратом відносно маси тіла. іНЗКТГ-2 та арГПП-1 володіють значним позитивним впливом на жирову тканину, зумовлюючи зниження її об'єму в осіб з ожирінням/НМТ. Ліраглутид та дулаглутид є поки що найбільш вивченими ЦЗП, здатними впливати на гіперфагічні ПХП, зокрема, КП.

Результати досліджень даного розділу наведено в публікаціях здобувача: [106], [171], [172], [173], [249].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Дисертаційна робота виконувалася протягом 2019-2022 років на клінічній базі кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького КНП ЛОР «Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний ендокринологічний центр». Робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри ендокринології «Патологія дихальної, серцево-судинної та травної систем у хворих з цукровим діабетом та ожирінням: особливості патогенезу, діагностики та лікування» (державний реєстраційний № 0116U004505), (2015-2019); «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» (державний реєстраційний № 0120U002142), (2020-2024).

Клінічне дослідження проводилося згідно Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» [72], його проведення було погоджене комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол №10 від 16 грудня 2019 р., протокол №3 від 20 березня 2023 р.).

Дослідження виконувалося у декілька етапів (рис. 2.1): анкетування осіб із ЦД 2 типу та ожирінням/НМТ; визначення антропометричних і біохімічних показників та розподіл на досліджувані групи залежно від наявності ПХП; призначення ЦЗП і повторне визначення досліджуваних параметрів та реанкетування.

Клінічний діагноз ЦД 2 типу був підтверджений клінічними та лабораторними методами згідно зі Стандартами медичної допомоги при

цукровому діабеті ADA, консенсусним звітом ADA та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD) [47] і наказу МОЗ України від 21.12.2012 р. №1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» [230].

Діагноз ЦД 2 типу встановлювався при наступних результатах глюкозотолерантного тесту: глікемія плазми натще $\geq 7,0$ ммоль/л; глікемія плазми через 2 год після навантаження 75 г глюкози $\geq 11,1$ ммоль/л; глікемія в будь-який час доби $\geq 11,1$ ммоль/л; рівень HbA1c $\geq 6,5$ % [230].

Опитувальники для встановлення діагнозу ПХП (ОВКП та ОСНП) заповнили 327 осіб із ЦД 2 типу та ожирінням/НМТ. Із них 115 учасників взяли участь у наступному етапі дослідження, яке включало комплексне клінічне та лабораторне обстеження.

Критеріями включення у дослідження були:

1. Наявність ЦД 2 типу.
2. НМТ або ожиріння.
3. Вік від 40 до 70 років.
4. Індивідуальна добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні

Критерії виключення:

1. Пацієнти із ЦД 1 типу.
2. Вік менше 40 та більше 70 років.
3. Вагітні та жінки, які планують вагітність.
4. Хворі із наявними або присутніми в анамнезі психічними розладами або захворюваннями.
5. Пацієнти, які вживають антидепресивні препарати або припинили їх прийом менше ніж 6 місяців до початку дослідження.
6. Відмова від підписання інформаційної згоди.

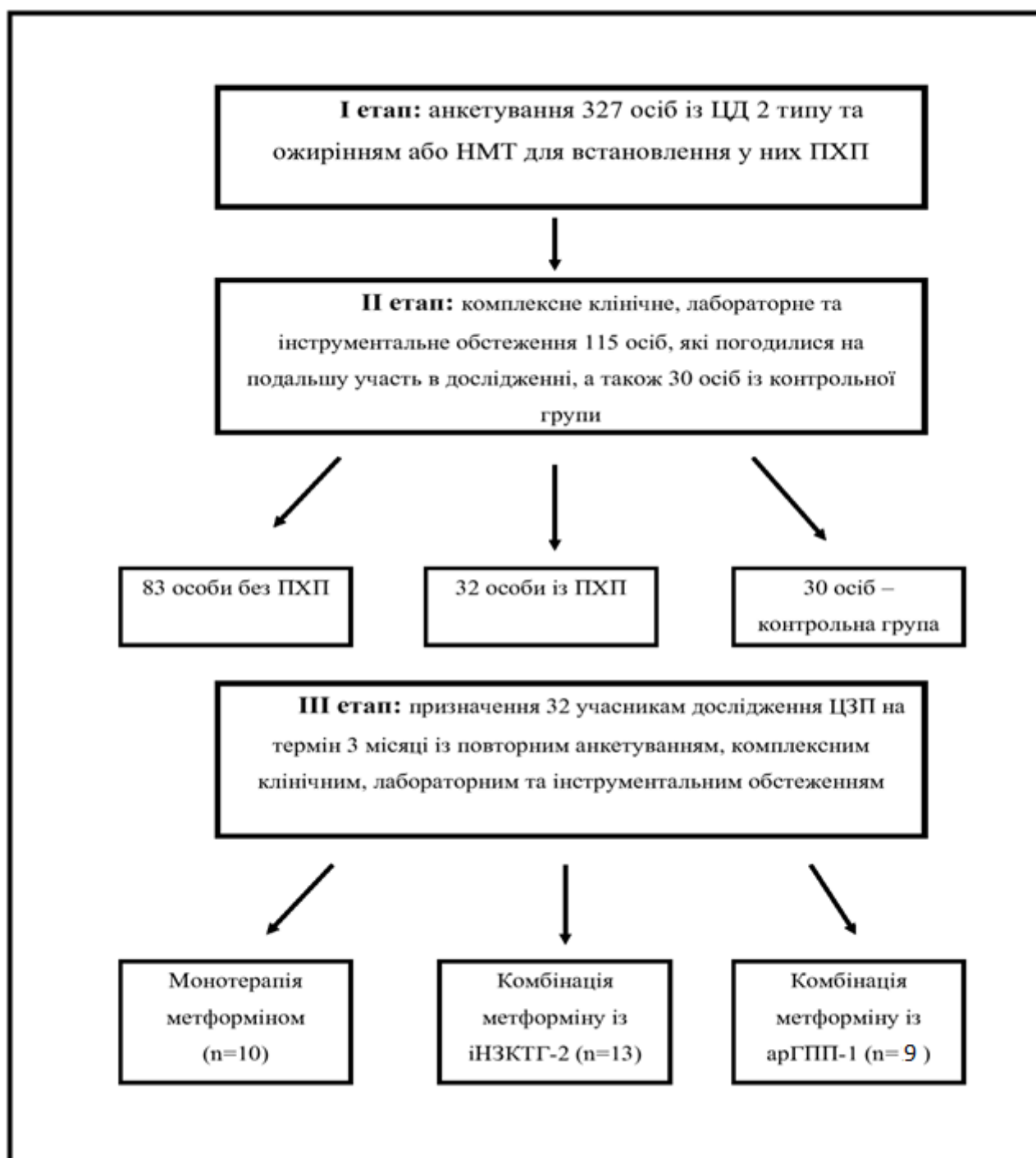


Рис.2.1. Дизайн дослідження

2.2. Клінічна характеристика учасників дослідження

У табл. 2.1 зображено антропометричні показники досліджуваної групи I (n = 115). Медіана віку складала 57 років (40-70), співвідношення жінок до чоловіків 72 : 43. Середня тривалість ЦД 2 типу $10,4 \pm 6,8$ років.

Таблиця 2.1

Антропометричні показники досліджуваної групи I

Показник	Досліджувана група I (n=115)
<i>Жінки:чоловіки</i>	72 : 43 (6,3: 3,7)
<i>Вік, років</i>	57,9 ± 7,9
<i>Маса тіла, кг</i>	87,3 ± 11,9
<i>ІМТ, кг/м²</i>	31,5 ± 4,5

Контрольна група складалася із 30 осіб із НМТ/ожирінням, без будь-яких порушень вуглеводного обміну, що було визначено за допомогою проведення перорального глюкозотолерантного тесту. У табл. 2.2 зображено порівняння основних антропометричних та лабораторних показників контрольної групи (n = 30).

Таблиця 2.2

Антропометричні показники контрольної групи

Показник	Контрольна група (n=30)
<i>Жінки:чоловіки</i>	7: 3
<i>Вік, років</i>	55,2 ± 13,4
<i>Маса тіла, кг</i>	79,4 ± 9,8
<i>ІМТ, кг/м²</i>	29,5 ± 2,8

При порівнянні антропометричних показників досліджуваної групи I із контрольною не було виявлено статистично значущої різниці по всіх параметрах ($p > 0,05$).

Серед ускладнень та супутніх захворювань в осіб із ЦД 2 типу та ожирінням/НМТ найчастіше спостерігалися патологія серцево-судинної та

сечовидільної систем, неалкогольна жирова хвороба печінки, а також діабетична ретино- і нейропатія (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Поширеність ускладнень та супутніх захворювань серед осіб із ЦД 2 типу

Захворювання	Абсолютний показник	Відносний показник
<i>Гіпертонічна хвороба</i>	n=94	81,7%
<i>Ішемічна хвороба серця</i>	n=88	76,5%
<i>Діабетична ретинопатія</i>	n=63	54,8%
<i>Діабетична нейропатія</i>	n=49	42,6%
<i>Хронічна хвороба нирок</i>	n=87	75,7%
<i>Хронічний пієлонефрит</i>	n=12	10,4%
<i>Неалкогольна жирова хвороба печінки</i>	n=55	47,8%
<i>Патологія щитоподібної залози</i>	n=37	32,2%

2.3. Методи встановлення діагнозу ПХП

Для діагностики ПХП використовували адаптовані україномовні версії опитувальників, зокрема, для діагностики КП був застосований ОВКП (Додаток В).

КП встановлювалося, якщо особа обирала «ТАК» у запитаннях №1 та №2, а також відповідала «Інколи», «Часто» або «Завжди» у запитаннях №3-6 і «Ніколи» або «Інколи» у запитанні №7. Запитання №7 використовувалося з метою виключення нервової булімії, для якої характерна компенсаторна поведінка у вигляді стимуляції блювання [87].

Для встановлення СНП використовувався перекладений та адаптований варіант ОСНП (Додаток Г).

Крім того, до опитувальників були додані наступні запитання: «Проблеми із переїданням виникли у Вас до чи після початку цукрового діабету?», «У який період життя у Вас виникли перші епізоди переїдання?», «Чи пов'язуєте Ви переїдання із перенесеним стресом?», «Чи пов'язуєте Ви власне переїдання із харчовими звичками в родині?», «Під час переїдання яким продуктам Ви надаєте перевагу (солодощі, хлібобулочні вироби, фрукти, овочі, м'ясо, риба, молочні продукти)?».

Це було зроблено з метою зрозуміти, чи передували ПХП виникненню ЦД 2 типу, чи були його наслідком; в який віковий період почалося переїдання; чи пов'язане виникнення ПХП із перенесеним стресом; як вплинули харчові звички сім'ї на розвиток ПХП; яким харчовим продуктам віддають перевагу особи із ПХП під час нападів переїдання.

2.4. Антропометричні та лабораторні методи

Ожиріння та НМТ діагностувалися на основі антропометричних вимірів, таких як зріст (м), маса тіла (кг), розрахунку ІМТ за допомогою формули Кетле ($ІМТ = \text{маса тіла} / \text{ріст}^2$ (кг/м²)). Для встановлення ступеня ожиріння застосовували класифікаційні критерії ВООЗ (1997): ІМТ від 18,5 до 24,99 кг/м² – нормальна маса тіла; від 25,0 до 29,99 кг/м² – НМТ; від 30,0 до 34,99 кг/м² – I ступінь ожиріння; від 35,0 до 39,99 кг/м² – II ступінь ожиріння; вище 40,0 кг/м² – III ступінь ожиріння. Маса тіла визначалася за допомогою вагів-аналізаторів складу тіла Tanita RV-545-SV (Японія).

Для лабораторного обстеження у пацієнтів забирали венозну кров натщесерце після 12 годин голодування і спокою.

Лабораторне обстеження включало визначення наступних показників: рівень глікемії глюкозооксидазним методом із використанням наборів «Філісит діагностика» (Україна); рівень HbA1c на аналізаторі Bio-RAD D-10 за

допомогою високоефективної рідинної хроматографії (Франція); аспаратамінотрансфераза (АСТ) та аланінамінотрансфераза (АЛТ) кінетичним методом за допомогою наборів фірми «Corma» (Польща); креатинін кінетичним модифікованим методом Jaffe без видалення білка наборами фірми «Corma», сечовина ензиматичним методом. Визначення концентрації ЗХС проводили пероксидазним методом за допомогою наборів «CholesterolLiquicolor» фірми «Human» (Німеччина). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували формулою СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). У табл. 2.4 продемонстровано лабораторні показники досліджуваної групи І та контрольної групи.

Таблиця 2.4

**Порівняння лабораторних показників між основною групою І та
контрольною групою**

Показник	Основна група І (n = 115)	Контрольна група (n=30)
НbA1c, %	10,3 ± 2,15 p < 0,01	4,6 ± 0,8
АЛТ, Од/л	27,1 ± 11,7 p > 0,05	16,1 ± 2,6
АСТ, Од/л	25,8 ± 14,4 p > 0,05	21,9 ± 5,2
Креатинін, мкмоль/л	84,9 ± 31,1 p > 0,05	89,7 ± 14,8
Сечовина, ммоль/л	5,5 ± 1,8 p > 0,05	4,8 ± 1,4
ШКФ, мл/хв./1,73 м ²	75,8 ± 15,2 p > 0,05	71,5 ± 11,4

Продовження таблиці 2.4

ЗХС, ммоль/л	$5 \pm 0,9$ $p > 0,05$	$4,2 \pm 0,9$
--------------	---------------------------	---------------

Примітка: p – статистична значущість відмінностей між основною групою I та контрольною групою.

Імуноферментні дослідження методом твердофазного імуноферментного аналізу визначали в крові рівні лептину, греліну та периферійного серотоніну. Для дослідження рівня лептину використовували набір реагентів «Leptin Sandwich ELISA» (Німеччина, референтні значення для чоловіків $3,84 \pm 1,79$ нг/мл, для жінок $7,36 \pm 3,73$ нг/мл); рівня греліну «ELISA Kit» (США, референтні значення $10 \pm 0,397$ нг/мл); рівня периферійного серотоніну – «Serotonin ELISA» (Німеччина, референтні значення 30-200 нг/мл). У табл. 2.5 подано результати вимірювання рівнів лептину, греліну та периферійного серотоніну в основній групі I та контрольній групі.

Таблиця 2.5

Порівняння рівнів гормонально-метаболических показників між основною групою I та контрольною групою

Показник	Основна група I (n = 115)	Контрольна група (n=30)
Лептин, нг/мл	$8,4 \pm 6,7$ $p > 0,05$	$9,2 \pm 5$
Грелін, нг/мл	$21,4 \pm 16,02$ $p > 0,05$	$23,9 \pm 7,2$
Серотонін, нг/мл	$182,4 \pm 51,7$ $p > 0,05$	$186 \pm 37,4$

Примітка: p – статистична значущість відмінностей між основною групою I та контрольною групою.

Основна група I були поділена на дві \ групи залежно від наявності ПХП: група I-1 – пацієнти із ЦД2Т та ожирінням/НМТ без ПХП; група I-2 – пацієнти із ЦД2Т та ожирінням/НМТ із одним ПХП.

Таблиця 2.6

Порівняння антропометричних та лабораторних показників досліджуваних груп I-1 та I-2 між собою та із контрольною групою

Показник	Група I-1 (n = 83)	Група I-2 (n = 32)	Контрольна група (n = 30)
Жінки : чоловіки	52 : 31 (17 : 1)	20 : 12 (1,7 : 1)	21 : 9 (2,3 : 1)
Вік, років	58,5 ± 7,2 p ₁₋₂ > 0,05	59,8 ± 9,4 p ₂₋₃ > 0,05	55,2 ± 13,4 p ₃₋₁ > 0,05
Тривалість ЦД, роки	9,7 ± 6,4 p ₁₋₂ > 0,05	11,2 ± 7,2	-
Маса тіла, кг	85,1 ± 9,9 p ₁₋₂ > 0,05	96,6 ± 14,8 p ₂₋₃ > 0,05	75,7 ± 8,6 p ₃₋₁ > 0,05
ІМТ, кг/м ²	30,5 ± 4,2 p ₁₋₂ > 0,05	34,3 ± 5,6 p ₂₋₃ > 0,05	29,5 ± 2,8 p ₃₋₁ > 0,05
НbA1c, %	10 ± 2,6 p ₁₋₂ > 0,05	10,8 ± 1,7 p ₂₋₃ < 0,01	4,6 ± 0,8 p ₃₋₁ < 0,01
АЛТ, Од/л	24,7 ± 6,8 p ₁₋₂ > 0,05	27,2 ± 8,9 p ₂₋₃ > 0,05	16,1 ± 2,6 p ₃₋₁ > 0,05
АСТ, Од/л	22,6±4,4 p ₁₋₂ >0,05	24,8 ± 3,7 p ₂₋₃ > 0,05	21,9 ± 5,2 p ₃₋₁ > 0,05
Креатинін, мкмоль/л	80,2 ± 17,6 p ₁₋₂ > 0,05	85,8 ± 15 p ₂₋₃ > 0,05	89,7 ± 14,8 p ₃₋₁ > 0,05
Сечовина, ммоль/л	5,3 ± 1,5 p ₁₋₂ > 0,05	6,2 ± 2 p ₂₋₃ > 0,05	4,8 ± 1,4 p ₃₋₁ > 0,05

Продовження таблиці 2.6

ШКФ, мл/хв./1,73 м ²	80,2 ± 17,6 p ₁₋₂ > 0,05	71,3 ± 12,8 p ₂₋₃ > 0,05	71,5 ± 11,4 p ₃₋₁ > 0,05
ЗХС, ммоль/л	4,9 ± 0,9 p ₁₋₂ > 0,05	5,3 ± 0,8 p ₂₋₃ > 0,05	4,2 ± 0,9 p ₃₋₁ > 0,05

Примітка: p₁₋₂ – статистична значущість відмінностей між I-1 та I-2 досліджуваними групами; p₂₋₃ – статистична значущість відмінностей між I-2 та контрольною групами; p₃₋₁ – статистична значущість відмінностей між I-1 та контрольною групами.

Наступним етапом був розподіл пацієнтів із ПХП на 3 групи залежно від цукрознижувальної терапії. Рандомізація проведена методом вибірових чисел, згенерованих програмою. Усі ЦЗП, які використовувалися в дослідженні, є затвердженими для лікування ЦД 2 типу рекомендаціями ADA та EASD для ведення пацієнтів із ЦД 2 типу та Наказом МОЗ України від 21.12.2012 р. №1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» [47, 231].

Група I-2A (n = 10) складалася із 6 осіб із КП, 4 осіб – із СНП. Група I-2B (n = 13) включала 8 осіб із КП та 5 осіб із СНП. У I-2C групу (n = 9) увійшло 5 учасників із КП та 4 особи із СНП. Пацієнти групи I-2A отримували монотерапію метформіном; групи I-2B – комбінацію метформіну із дапагліфлозином; групи I-2C - комбінацію метформіну та ліраглутиду. Добова доза метформіну у всіх групах становила 2000 мг/добу. Пацієнти групи В приймали дапагліфлозин по 10 мг/добу. Початкова доза ліраглутиду становила 0,6 мг 1 раз на добу підшкірно з титрацією по 0,6 мг 1 раз на тиждень до цільової дози 1,8 мг/добу, що було досягнуто через 3 тижні після початку застосування. Порівняння антропометричних та лабораторних показників до початку лікування наведено у табл. 2.7.

Таблиця 2.7

Порівняння антропометричних та лабораторних показників трьох досліджуваних груп перед лікуванням

Показник	Група I-2A (n = 10)	Група I-2B (n = 13)	Група I-2C (n = 9)
Жінки : чоловіки	7 : 3	8 : 5	5 : 4
Вік, років	54,6 ± 6,5 p ₁₋₂ > 0,05	52,8 ± 6,2 p ₂₋₃ > 0,05	45,2 ± 6,9 p ₃₋₁ > 0,05
Маса тіла, кг	100,2 ± 11,4 p ₁₋₂ > 0,05	95,8 ± 18,03 p ₂₋₃ > 0,05	93,8 ± 6,07 p ₃₋₁ > 0,05
ІМТ, кг/м ²	34,9 ± 4,7 p ₁₋₂ > 0,05	35,9 ± 6,3 p ₂₋₃ > 0,05	32,4 ± 3,3 p ₃₋₁ > 0,05
НbA1c, %	10,8 ± 1,1 p ₁₋₂ > 0,05	11,7 ± 1,4 p ₂₋₃ > 0,05	10,4 ± 2,6 p ₃₋₁ > 0,05
АЛТ, Од/л	21,9 ± 4,03 p ₁₋₂ > 0,05	26,4 ± 2,6 p ₂₋₃ > 0,05	25,1 ± 3,6 p ₃₋₁ > 0,05
АСТ, Од/л	32,72 ± 12,7 p ₁₋₂ > 0,05	22,8 ± 2,07 p ₂₋₃ > 0,05	21,6 ± 1,3 p ₃₋₁ > 0,05
Креатинін, мкмоль/л	77,3 ± 8,2 p ₁₋₂ > 0,05	92,6 ± 13,1 p ₂₋₃ > 0,05	88,8 ± 18,4 p ₃₋₁ > 0,05
Сечовина, ммоль/л	6,1 ± 0,9 p ₁₋₂ > 0,05	6,5 ± 3,2 p ₂₋₃ > 0,05	6,02 ± 1,5 p ₃₋₁ > 0,05
ШКФ, мл/хв./1,73 м ²	69,3 ± 11,7 p ₁₋₂ > 0,05	73,4 ± 13,7 p ₂₋₃ > 0,05	72,1 ± 12,7 p ₃₋₁ > 0,05
ЗХС, ммоль/л	4,7 ± 0,8 p ₁₋₂ > 0,05	5,7 ± 0,7 p ₂₋₃ > 0,05	5,7 ± 0,4 p ₃₋₁ > 0,05
Лептин, нг/мл	12,4 ± 4,6 p ₁₋₂ > 0,05	13,5 ± 4,7 p ₂₋₃ > 0,05	13,3 ± 5,9 p ₃₋₁ > 0,05

Продовження таблиці 2.7

Грелін, нг/мл	19,7 ± 8,6 p ₁₋₂ > 0,05	17,2 ± 6,3 p ₂₋₃ > 0,05	16,4 ± 5,8 p ₃₋₁ > 0,05
Периферичний серотонін, нг/мл	160,8 ± 31,6 p ₁₋₂ > 0,05	172,7 ± 33,8 p ₂₋₃ > 0,05	186 ± 37,4 p ₃₋₁ > 0,05

Примітка: p₁₋₂ – статистична значущість відмінностей між пацієнтами груп I-2A та I-2B; p₂₋₃ – статистична значущість відмінностей між пацієнтами груп I-2B та I-2C; p₃₋₁ – статистична значущість відмінностей між пацієнтами груп I-2C та I-2A.

Ця схема лікування застосовувалась 3 місяці, після чого усім пацієнтам повторно вимірювали масу тіла, розраховували ІМТ та ШКФ, визначали рівні АЛТ, АСТ, креатиніну, сечовини, HbA1c, лептину та греліну, проводили анкетування для діагностики ПХП. Рівень периферійного серотоніну повторно не визначали, оскільки він статистично не відрізнявся у пацієнтів груп I-1 та I-2 і контрольної групи. У табл. 2.8 зображено результати вищезгаданих параметрів після 3-х місячного лікування.

Таблиця 2.8

Порівняння антропометричних та лабораторних показників трьох досліджуваних груп після лікування

Показник	Група I-2A (n = 10)	Група I-2B (n = 13)	Група I-2C (n = 9)
Маса тіла, кг	91,9 ± 13,2 p ₁₋₂ > 0,05	93,2 ± 12,4 p ₂₋₃ > 0,05	87,5 ± 11,7 p ₃₋₁ > 0,05
ІМТ, кг/м ²	34,7 ± 6,1 p ₁₋₂ > 0,05	34,8 ± 4,2 p ₂₋₃ > 0,05	30,1 ± 5,1 p ₃₋₁ > 0,05
HbA1c, %	10,5 ± 1,2 p ₁₋₂ > 0,05	10,2 ± 0,7 p ₂₋₃ > 0,05	8,2 ± 1,1 p ₃₋₁ > 0,05

Продовження таблиці 2.8

АЛТ, Од/л	28,7 ± 4,6 p ₁₋₂ > 0,05	25,7 ± 4,2 p ₂₋₃ > 0,05	25,7 ± 3,1 p ₃₋₁ > 0,05
АСТ, Од/л	24,8 ± 8,2 p ₁₋₂ > 0,05	29,4 ± 10,1 p ₂₋₃ > 0,05	24,5 ± 2,9 p ₃₋₁ > 0,05
Креатинін, мкмоль/л	87,1 ± 14,7 p ₁₋₂ > 0,05	77,8 ± 6,2 p ₂₋₃ > 0,05	95,2 ± 12,7 p ₃₋₁ > 0,05
Сечовина, ммоль/л	6,3 ± 2,2 p ₁₋₂ > 0,05	6,3 ± 1,1 p ₂₋₃ > 0,05	6,3 ± 2,9 p ₃₋₁ > 0,05
ШКФ, мл/хв./1,73 м ²	66,7 ± 10,9 p ₁₋₂ > 0,05	82,1 ± 12,8 p ₂₋₃ > 0,05	74,4 ± 13,1 p ₃₋₁ > 0,05
ЗХС, ммоль/л	5,5 ± 0,9 p ₁₋₂ > 0,05	4,8 ± 0,7 p ₂₋₃ > 0,05	5,2 ± 0,9 p ₃₋₁ > 0,05
Лептин, нг/мл	11,7 ± 4,3 p ₁₋₂ > 0,05	12,9 ± 4,8 p ₂₋₃ > 0,05	10,2 ± 5,2 p ₃₋₁ > 0,05
Грелін, нг/мл	20,5 ± 9,5 p ₁₋₂ > 0,05	18,3 ± 7,2 p ₂₋₃ > 0,05	21,7 ± 6,8 p ₃₋₁ > 0,05

Примітка: p₁₋₂ – статистична значущість відмінностей між групами I-2А та I-2В; p₂₋₃ – статистична значущість відмінностей між групами I-2В та I-2С; p₃₋₁ – статистична значущість відмінностей між групами I-2С та I-2А.

2.5. Статистичні методи

Статистичну обробку результатів дослідження після створення бази даних було проведено з використанням електронних таблиць програми Microsoft Office Excel 2007 та програми Statistica 12.6 StatSoft Inc.

Отримані результати представлені у вигляді середніх величин та їх стандартних відхилень ($M \pm \sigma$) у випадку гаусівського розподілу; медіани, 25-го

та 75-го перцентилія: $Me [25 \% ; 75 \%]$ у випадку негаусівського розподілу. Параметричні методи застосовували для кількісних ознак з нормальним розподілом. Для оцінки вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах використовували t-критерій (для двох груп з гаусівським розподілом) та U-критерій Манна-Уїтні (для двох груп із негаусівським розподілом). Відмінності середніх величин вважали вірогідними у випадку рівня значущості p не менше 95 % ($p < 0,05$).

Для виявлення та оцінки взаємозв'язків між кількісними показниками проводили кореляційний аналіз за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена. За силою зв'язку кореляційну залежність вважали сильною при $r \geq 0,75$, середньою – при r в діапазоні $\leq 0,3 - 0,75 \geq$, слабкою при $r < 0,3$.

Відмінності між групами вважали вірогідними у випадку рівня значущості p не менше 95 % ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Найчастіше серед ПХП зустрічається КП із поширеністю у загальній популяції 1,9 – 2,8 %, а серед пацієнтів із ЦД 2 типу від 2,5 до 25,6 % [99]. Поширеність СНП у загальній популяції становить 0,5 - 1,5 %, а в осіб із ожирінням/НМТ 6 – 16 % [51]. В Україні статистика щодо поширеності даних ПХП як у загальній популяції, так і в осіб із ожирінням/НМТ чи ЦД 2 типу - відсутня, що і стало одним із завдань дисертаційної роботи.

3.1. Валідація та адаптація опитувальників для встановлення компульсивного переїдання та синдрому нічного переїдання.

Для встановлення ПХП використовували адаптовані для україномовної популяції версії опитувальників, зокрема, для діагностики КП був застосований ОВКП (Додаток В).

КП встановлювалося, якщо особа обирала «ТАК» у запитаннях №1 та №2, а також відповідала «Інколи», «Часто» або «Завжди» у запитаннях №3-6 і «Ніколи» або «Інколи» у запитанні №7. Запитання №7 використовувалося з метою виключення нервової булімії, для якої характерна компенсаторна поведінка у вигляді стимуляції блювання.

Для встановлення СНП використовувався перекладений та адаптований варіант ОСНП (Додаток Г). Процес валідації включав наступні етапи:

1. Переклад попереднього варіанту опитувальника з англійської мови на українську мову професійним перекладачем.
2. Застосування перекладеної версії у пацієнтів із ЦД2Т та ожирінням або НМТ.

3. Психометричний аналіз української версії опитувальника (внутрішня узгодженість – α -Кронбаха, стійкість до ретесту, дивергентна валідність із іншим опитувальником).
4. Стандартизація методики.

Процес перекладу складався із таких складових:

- Переклад оригінальної версії опитувальника на українську мову професійним перекладачем.
- Зворотній переклад з української на англійську іншим перекладачем та порівняння з оригінальною версією.
- Використання української версії у 105 пацієнтів із ЦД2Т та ретестування через 3 тижні у 34 учасників дослідження.

Середній загальний бал опитувальника становив $17,3 \pm 5$. Загальна надійність шкали (α -Кронбаха) для усього тесту становила 0,76, міжкласова кореляція – 0,81. Була встановлена 4-х факторна структура опитувальника, яка відповідала оригінальній версії. Загальний бал NEQ корелював із результатом EDE-Q ($r = 0,56$). Надійність ретесту була висока (0,71). Показник ІМТ та НьА1 статистично не відрізнявся у пацієнтів з та без СНП. Середній загальний бал опитувальника не корелював з ІМТ ($p > 0,05$) [110].

Для інтерпретації його результатів використовували наступний алгоритм: Щоб встановити діагноз «Синдрому нічного переїдання», у пацієнта мають бути відзначені наступні пункти:

I. Підвищена вечірня або нічна частка добового раціону харчування, що включає один або обидва критерії:

A. Хоча б 25 % добового раціону споживається після вечірнього прийому їжі (Запитання №8 > 25 % і Запитання №8a > 3 місяців)

B. Хоча б 2 епізоди вживання їжі вночі на тиждень

(Запитання №13 = 'так' Та Запитання №13a > 2 днів/тиждень Та Запитання №13b > 3 місяців)

II. Наявність обізнаності та споминів у пацієнта про вживання їжі після вечері або вночі.

(Запитання №13d = ‘частково’ або ‘повністю’ та/або Запитання №13e = ‘інколи’ або ‘завжди’)

III. Клінічний стан пацієнта характеризується хоча б 3 із наведених нижче пунктів:

A. Небажання їсти вранці і/або відсутність сніданку 4 або > разів на тиждень:

(Запитання №3 ‘так’ АБО Запитання №4 < 3 разів на тиждень)

B. Сильна потреба їсти після вечері та перед сном і/або вночі:

(Запитання №9 = ‘так’)

C. Проблеми із засинанням та/або безсоння 4 та > разів/тиждень:

(Запитання №10 або Запитання №11 = ‘так’ або Запитання №10а або Запитання №11а > 4 разів/тиждень)

D. Віра в те, що необхідно щось з’їсти, для того щоб заснути:

(Запитання №13с = ‘так’)

E. Настрій часто депресивний і/або погіршується ввечері:

(Запитання №17 = ‘так’ АБО Запитання №18 = ‘ввечері/вночі’)

IV. Розлад викликає значний стрес і/або порушує повсякденне життя:

(Запитання №14а АБО Запитання №14 b = ‘частково/дуже’)

V. Порушення харчування триває не <3 місяців:

(Запитання №14с = 3-6 місяців АБО 6-12 місяців АБО більше 1 року)

VI. Порушення не є вторинним внаслідок зловживання наркотичними речовинами або залежністю, інших медичних або психіатричних розладів або прийому лікарських препаратів.

Крім того, до опитувальників були додані наступні запитання: «Проблеми із переїданням виникли у Вас до чи після початку цукрового діабету?», «У який період життя у Вас виникли перші епізоди переїдання?», «Чи пов’язуєте Ви переїдання із перенесеним стресом?», «Чи пов’язуєте Ви власне переїдання із харчовими звичками в родині?», «Під час переїдання яким продуктам Ви надаєте перевагу (солодощі, хлібобулочні вироби, фрукти, овочі, м’ясо, риба, молочні продукти)?».

3.2. Епідеміологічні та анамнестичні особливості встановлення порушень харчової поведінки в осіб із цукровим діабетом 2 типу

Одним із завдань дисертаційної роботи було визначити поширеність КП та СНП в популяції Західного регіону України. Після обробки відповідей респондентів було виявлено, що 59 осіб (18 %) страждають на КП, а 43 особи (13,1 %) – на СНП (рис. 3.1). Отримані дані співставні із результатами інших дослідників [51, 99].

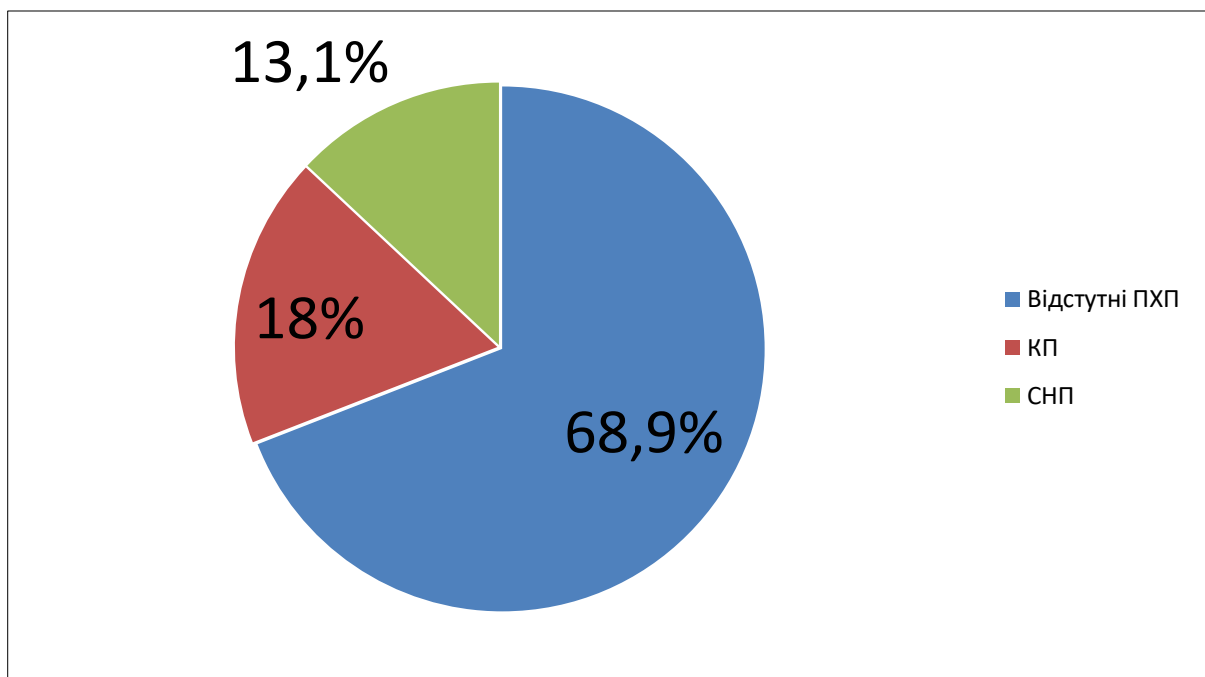


Рис.3.1. Частота виявлення ПХП (%) за результатами анкетування

Також усі респонденти, які мали ПХП, відповідали на запитання «Проблеми із переїданням виникли у Вас до чи після початку цукрового діабету?». Воно було використане для того, щоб визначити, чи ЦД був першопричиною виникнення ПХП, чи ж навпаки – ПХП були тим фактором, які ініціювали початок вищезгаданого захворювання. 62,7 % осіб ($n = 64$) відповіли, що ПХП у них виникли до встановлення ЦД 2 типу (рис. 3.2). Тобто більш ніж у половині випадків проблеми з ХП почалися ще до маніфестації ЦД і, очевидно, могли бути однією з причин його розвитку. Це також підкреслює

важливість проведення діагностичних тестів на визначення ЦД 2 типу в осіб із нападами переїдання, оскільки вони належать до групи ризику розвитку порушень вуглеводного обміну.

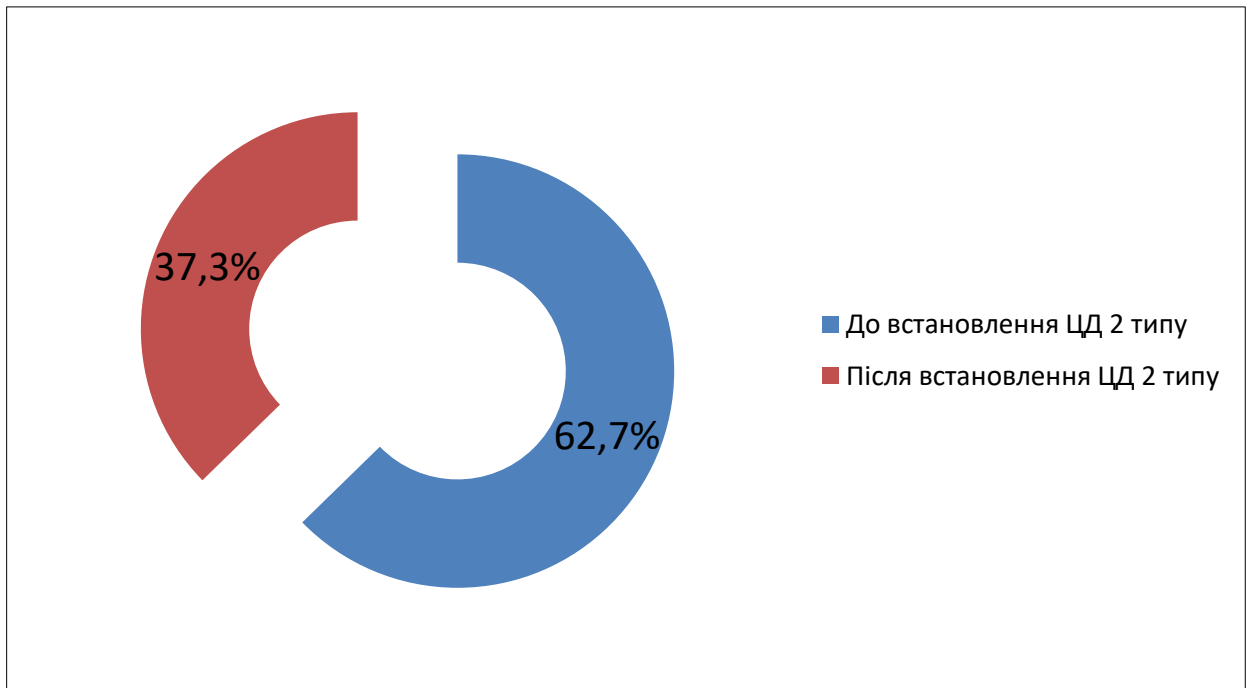


Рис. 3.2. Розвиток ПХП залежно від встановлення діагнозу ЦД 2 типу (%)

На запитання, в який період розпочалися перші епізоди переїдання, більшість респондентів (58 %) відповіли, що у дорослому віці, 27 % – у дитячому віці, 15 % осіб – у підлітковому віці (рис. 3.3). Тобто, у 42 % пацієнтів проблеми з харчуванням розпочалися ще з дитячого віку. Цей факт повинен насторожувати, оскільки захворюваність на ожиріння та ЦД 2 типу серед дитячого населення щорічно збільшується. А через те, що харчові звички формуються ще в дитячому віці, а потім переносяться і в доросле життя, їх формування має бути в пріоритеті у батьків та працівників медичної сфери.

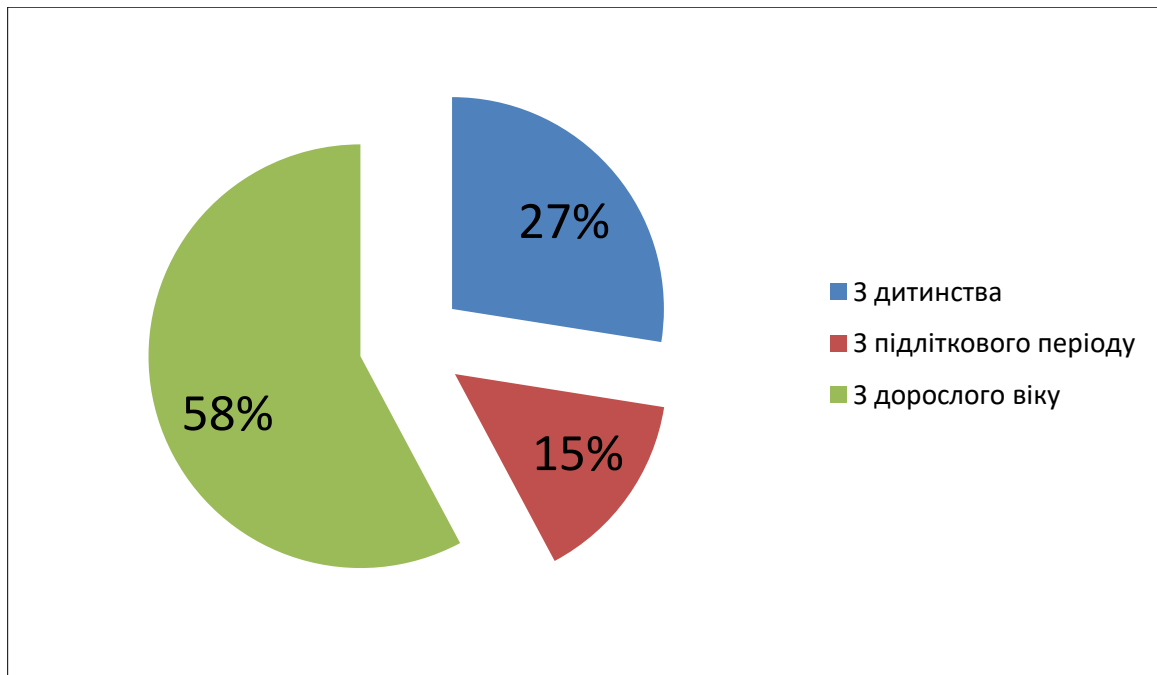


Рис. 3.3. Початок епізодів переїдання залежно від віку (%)

Крім того, опитування щодо того, чи пов'язують респонденти переїдання із харчовими звичками в сім'ї показало, що 31 особа (30,4 %) відповіла позитивно на це запитання. Це ще раз підтверджує потребу формування раціональної ХП ще в дитинстві, щоб у дорослому віці можна було контролювати власне харчування та уникнути захворювань, пов'язаних із її порушенням.

На запитання, чи передував виникненню ПХП якийсь негативний психологічний чинник, 39 опитаних (38,2 %) відповіли позитивно. Тобто в третини осіб переїдання було способом знизити рівень напруги та стресу.

Було проведено опитування щодо того, яким продуктам харчування надають перевагу респонденти із ПХП під час нападів переїдання. Із табл. 3.1 видно, що більше 2/3 опитаних обирає високалорійні продукти із високим вмістом простих вуглеводів. Пояснити даний вибір можна тим, що дана їжа швидко підвищує рівень глікемії, а також викликає миттєве та короткочасне задоволення, якого може потребувати людина під час нападів переїдання.

Таблиця 3.1

**Харчові продукти, яким надають перевагу особи із ПХП під час нападів
переїдання**

Група продуктів	Кількість осіб (n = 102)
Солодощі	n = 30 (29,4 %)
Хлібо-булочні вироби	n = 18 (17,6 %)
Фаст-фуд	n = 27 (26,4 %)
Овочі	n = 4 (3,9 %)
Фрукти	n = 7 (7 %)
Риба та морепродукти	n = 3 (2,9 %)
М'ясні вироби	n = 5 (4,9 %)
Молочні та кисло-молочні продукти	n = 8 (7,8 %)

3.2. Результати опитувальників для діагностики гіперфагічних порушень харчової поведінки

Проведена оцінка відповідей респондентів з КП у ОВКП (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Результати ОВКП серед осіб, в яких було виявлено КП

1. Протягом останніх 3 місяців чи були у Вас епізоди надмірного переїдання (наприклад, ви їли значно більше ніж більшість людей з'їли би за той же період часу)	Так (n = 59; 100 %)	Ні (n = 0; 0 %)
2. Ви почуваетесь занепокоєно через свої епізоди надмірного переїдання?	Так (n = 59; 100 %)	Ні (n = 0; 0 %)

Продовження таблиці 3.2

За останні 3 місяці	Ніколи або зрідка	Інколи	Часто	Завжди
3. Під час епізодів надмірного переїдання як часто Ви відчуваєте, що втрачаєте контроль (наприклад, не можете зупинитися їсти, вважаєте це необхідністю)	n = 7; 11,9 %	n = 15; 25,4 %	n = 26; 44 %	n = 11; 18,7 %
4. Під час нападів переїдання як часто Ви продовжували їсти, хоча і не були голодні?	n = 4; 6,8 %	n = 18; 30,5 %	n = 32; 54,2 %	n = 5; 8,5 %
5. Під час нападів переїдання, наскільки часто ви почувалися присоромлено?	n = 19; 32,2 %	n = 21; 35,6 %	n = 13; 22 %	n = 6; 10,2 %
6. Під час нападів, як часто Ви відчували огиду до себе чи вину через переїдання?	n = 23; 39 %	n = 25; 42,3 %	n = 8; 13,6 %	n = 3; 5,1 %
7. Протягом останніх 3 місяців, як часто Ви викликали в себе блювання для того, щоб контролювати власну вагу та форму?	n = 52; 88,1 %	n = 5; 8,5 %	n = 2; 3,4 %	n = 0; 0 %

Таким чином, можна стверджувати, що більшість пацієнтів із КП втрачають контроль над вживанням їжі під час епізодів переїдання (88,1 %). Майже всі учасники (93,2 %) продовжували їсти попри відсутність фізіологічного відчуття голоду, тобто керувалися імпульсивним бажанням їсти. Сором у більшості випадків відчували 67,8 %, а провину 61 % людей. Отримані

результати свідчать, що КП у більшості випадків викликає негативні емоції та серйозний психолічний дискомфорт у тих, хто на нього хворіє.

Також був проведений аналіз ОСНП серед осіб, в яких виявили СНП (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Результати ОСНП серед осіб, в яких був встановлений СНП

	Відповіді, які спростовують СНП	Відповіді, які підтверджують СНП
3. Більшість днів, Ви відчуваєте відсутність апетиту вранці?	Ні (n = 16, 37,2 %)	Так (n = 27, 62,8 %)
8. Який відсоток їжі від Вашого добового раціону Ви з'їдаєте додатково після того, як повечеряли та перед сном (у %) від 0 до 100 %? (будь ласка, конкретизуйте, наприклад, 15 %)	< 25 % (n = 7, 16,8 %)	> 25 % (n = 36, 83,2 %)
8а. Протягом якого часу Ви вживаєте їжу додатково після того як повечеряли та перед сном?	< 3 міс. (n = 7, 19,4 %)	> 3 міс. (n = 29, 80,6 %)
9. Більшість днів Ви маєте гостру потребу їсти у проміжку після вечері та перед сном і/або протягом ночі?	Ні (n = 9, 20,9 %)	Так (n = 34, 79,1 %)
10. Чи є у Вас проблеми із засинанням?	Ні (n = 21, 48,8 %)	Так (n = 22, 51,2 %)
11. Чи страждаєте Ви від безсоння?	Ні (n = 18, 41,9 %)	Так (n = 25, 58,1 %)

Продовження таблиці 3.3

13. Чи прокидаєтесь Ви вночі та їсте?	Ні (n = 15, 34,9 %)	Так (n = 28, 65,1 %)
13а. Якщо так, скільки разів на тиждень?	< 2 р/тжд (n = 3, 10,7 %)	> 2р/тжд (n = 25, 89,3 %)
13б. Протягом якого періоду часу Ви прокидаєтесь вночі та їсте?	< 3 міс. (n = 3, 12 %)	> 3 міс. (n = 22, 88 %)
13с. Чи вірите Ви в те, що Вам необхідно поїсти для того, щоб знову заснути?	Ні (n = 19, 76 %)	Так (n = 6, 24 %)
13d. Наскільки Ви свідомі того, що їсте протягом ночі?	Ні (n = 4, 16 %)	Частково (n = 9, 36 %) Завжди (n = 12, 48 %)
13е. Наскільки часто Ви пам'ятаєте про те, що їсте вночі, наступного дня?	Ніколи (n = 2, 0 %)	Інколи (n = 7, 36 %) Завжди (n = 16, 0 %)
14. Чи усвідомлюєте Ви те, що їсте вночі?	Ні (n = 15, 34,9 %)	Так (n = 28, 65,1 %)
14а. ЯКЩО ТАК, наскільки Ви засмучені через те, що їсте вночі?	Ні (n = 8, 18,6 %)	Частково (n = 12, 28 %) Дуже (n = 23, 53,4 %)
14б. ЯКЩО ТАК, наскільки той факт, що ВИ їсте вночі, порушує і/або впливає на Ваше життя?	Ні (n = 16, 37,2 %)	Частково (n = 21, 48,9 %) Дуже (n = 2, 13,9 %)

Продовження таблиці 2.3

14с. Протягом якого часу Ви їсте вночі?	< 3 міс. (n = 3, 12 %)	> 3 міс. (n = 22, 88 %)
17. Чи відчуваєтеся Ви депресивно або засмучено майже кожного дня?	Ні (n = 27, 62,8 %)	Так (n = 16, 37,2 %)

Як відомо, СНП складається з 4 компонентів: вживання їжі вночі, вечірньої гіперфагії, ранкової анорексії та розладів настрою і сну. Запитання №13, 13а-е, №14 та №14а-с стосуються першого компоненту СНП – вживання їжі вночі та усвідомлення цього. 65,1 % респондентів дали ствердну відповідь щодо того, чи вони прокидалися посеред ночі та вживають їжу. 24 % опитаних вважали, що без нічного перекусу їм не вдасться повторно заснути, а 65,1 % повністю усвідомлювали власне вживання їжі під час нічного прокидання.

Щодо вечірньої гіперфагії, то 83,2 % опитаних мали такий добовий раціон, в якому > 25 % спожитої їжі припадало на період після вечері та між сном, і це тривало більше 3 місяців. Відповідно 79,1 % мали гостру психологічну необхідність спожити щось у цей період.

Ранкова анорексія, як один із компонентів СНП, спостерігалась у 2/3 пацієнтів. Ймовірно вона була пов'язана із вживанням їжі ввечері або ж вночі, що викликало відсутність апетиту зранку наступного дня.

Важливо проаналізувати відповіді щодо розладів настрою і сну, оскільки будь-яке ПХП супроводжується погіршенням психоемоційного благополуччя. У нашому дослідженні половина опитаних мала проблеми із процесом засинання (51,2 %), а також страждала від безсоння (58,1 %). Також більше третини респондентів (37,2%) почувалися засмучено або ж навіть депресивно майже кожного дня протягом останніх 3-х місяців.

Висновки до розділу 3

- 3.1. Поширеність КП в осіб із ЦД 2 типу та ожирінням/НМТ становить 18 %, СНП – 13,1 %. У більшості випадків (62,7 %) КП та СНП виникли до маніфестації діабету, що підкреслює їх роль як одних з факторів ризику розвитку ЦД 2 типу. У 42,2 % опитаних симптоми гіперфагічних ПХП з'явилися в дитинстві чи підлітковому періоді. У 38,2 % випадків тригерним фактором для їх початку був стресовий чинник. 73,4 % осіб із гіперфагічними ПХП обирають високалорійні продукти із високим вмістом простих вуглеводів при нападах переїдання.
- 3.2. Результати ОВКП та ОСНП свідчать, що наявність КП та СНП погіршує не лише фізичне здоров'я, але й негативно впливає на психоемоційне благополуччя та погіршує якість життя.

За матеріалами, які викладені в розділі, опубліковані наступні наукові публікації: [111, 173, 174].

РОЗДІЛ 4

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ НАЯВНІСТЮ ПОРУШЕНЬ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ ТА РІВНЯМИ ЛЕПТИНУ, ГРЕЛІНУ І ПЕРИФЕРІЙНОГО СЕРОТОНІНУ

Лептин, грелін та периферійний серотонін належать до гормонально-метаболічних сполук, які контролюють ХП, однак зміни їхніх рівнів залежно від наявності гіперфагічних ПХП вивчені недостатньо, як і їхні кореляційні зв'язки між собою, антропометричними та біохімічними показниками.

4.1. Рівні лептину та його кореляційні зв'язки в осіб із гіперфагічними порушеннями харчової поведінки

Першим гормонально-метаболічним показником, який вивчався, був лептин. Середній рівень лептину серед пацієнтів основної загальної групи, до якої входили хворі як з ПХП, так і без них, становив $8,4 \pm 6,7$ нг/мл, у пацієнтів контрольної групи $9,2 \pm 5$ нг/мл, істотної різниці між показниками виявлено не було ($p > 0,05$). Це вказувало на те, що наявність ЦД 2 типу не впливала на рівень лептину.

На рис. 4.1 зображено порівняння рівнів лептину у пацієнтів з ПХП та без них, а також із контрольною групою. Істотно вищий рівень лептину був зафіксований у пацієнтів групи з ПХП порівняно з тими, хто на них не хворів ($p < 0,05$) та контрольною групою ($p < 0,05$). Ймовірно, гіперлептинемія в осіб із ПХП виникала не лише за рахунок НМТ чи ожиріння, але і через гіперфагічну ХП.

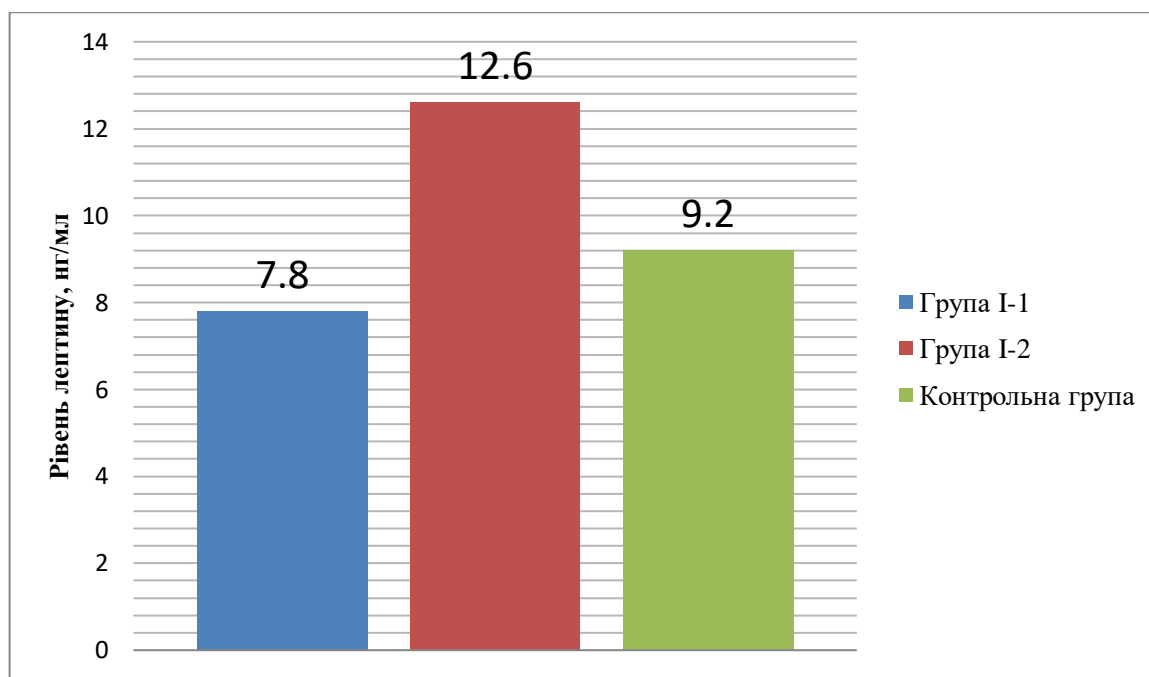


Рис. 4.1. Порівняння рівнів лептину у пацієнтів без ПХП, з ПХП та контрольною групою.

Визначення кореляції між рівнем лептину та масою тіла, ІМТ, НbA1c, АЛТ, АСТ, креатиніном, сечовиною, ШКФ та ЗХС показало значущо достовірну слабку пряму кореляцію між рівнем лептину та масою тіла ($r = 0,37$; $p < 0,05$), а також пряму кореляцію середньої сили між лептином та ІМТ ($r = 0,39$; $p < 0,05$). Це можна пояснити тим, що лептин продукується адипоцитами, і тому чим більша кількість жирової тканини в організмі, тим вищим буде рівень лептину.

Статистично значуща пряма кореляція середньої сили була встановлена між рівнями лептину та креатиніном ($r = 0,52$; $p < 0,01$), а також лептином та рівнем сечовини ($r = 0,41$; $p < 0,01$). Інші лабораторні показники не продемонстрували статистично значущої кореляції із рівнем лептину ($p > 0,05$ для всіх показників) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Істотні кореляції між рівнями лептину та біохімічними показниками в основній групі I (n=115)

Показник	Коефіцієнт кореляції
Маса тіла, кг	$r = 0,37$ ($p < 0,05$)
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$r = 0,39$ ($p < 0,05$)
Креатинін, $\text{мкмоль}/\text{мл}$	$r = 0,52$ ($p < 0,01$)
Сечовина, $\text{ммоль}/\text{л}$	$r = 0,41$ ($p < 0,01$)
ШКФ, $\text{мл}/\text{хв.}/1,73 \text{ м}^2$	$r = 0,37$ ($p < 0,05$)

На рис. 4.2 та 4.3 графічно зображено істотну кореляцію між лептином з одного боку та масою тіла й ІМТ відповідно.

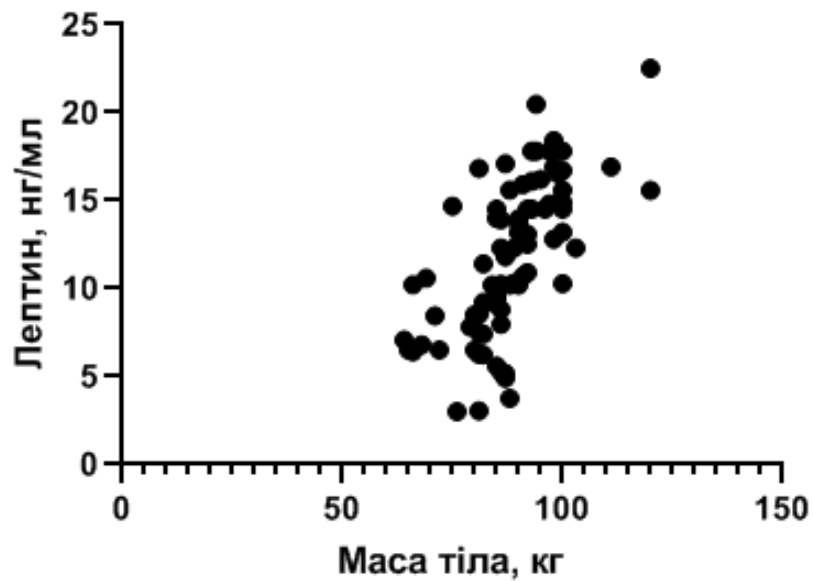


Рис.4.2. Кореляція рівнів лептину та маси тіла в пацієнтів основної групи I.

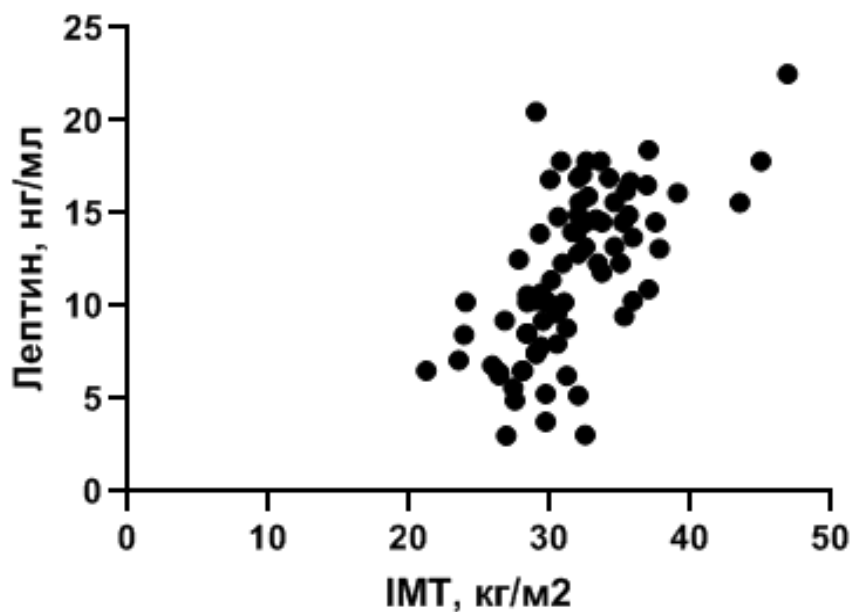


Рис. 4.3. Кореляція рівнів лептину та ІМТ в пацієнтів основної групи І.

Наступним етапом був розподіл основної загальної групи І на групу І-1 (особи без ПХП) та групу І-2 (особи із КП або СНП). У групі без ПХП рівень лептину становив $7,8 \pm 4,3$ нг/мл. У табл. 4.2 подано істотні рівні кореляції між лептином та антропометричними і біохімічними показниками групи І-1.

Таблиця 4.2

Істотні кореляції між рівнями лептину та антропометричними і біохімічними показниками в групі І-1 (n=83)

Показник	Коефіцієнт кореляції
Маса тіла, кг	$r = 0,27$ ($p < 0,05$)
ІМТ, кг/м ²	$r = 0,17$ ($p < 0,05$)
Креатинін, мкмоль/мл	$r = 0,28$ ($p < 0,05$)
Сечовина, ммоль/л	$r = 0,16$ ($p < 0,05$)
ШКФ, мл/хв./1,73 м ²	$r = 0,31$ ($p < 0,05$)

Статистично значуща кореляція була між вмістом лептину та масою тіла (пряма слабка), ІМТ (пряма слабка), креатиніном (пряма слабка), сечовиною (пряма слабка) та ШКФ (пряма середньої сили). Це ще раз демонструє, що рівень лептину напряму залежить від об'єму жирової тканини в організмі, а також функціонального стану нирок [126, 131].

Графічно кореляція між рівнями лептину з одного боку та масою тіла й ІМТ у групі І-1 зображено на рис. 4.4 та 4.5.

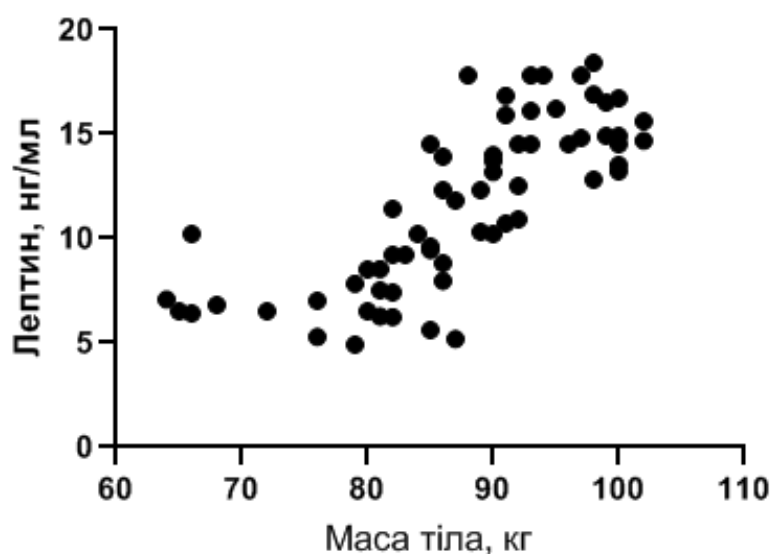


Рис.4.4. Кореляція рівнів лептину та маси тіла у пацієнтів групи І-1.

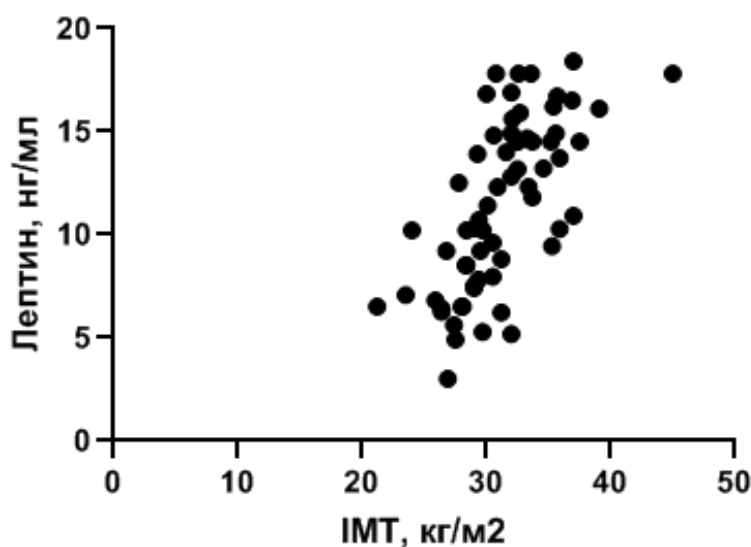


Рис.4.5. Кореляція рівнів лептину та ІМТ у пацієнтів групи І-1.

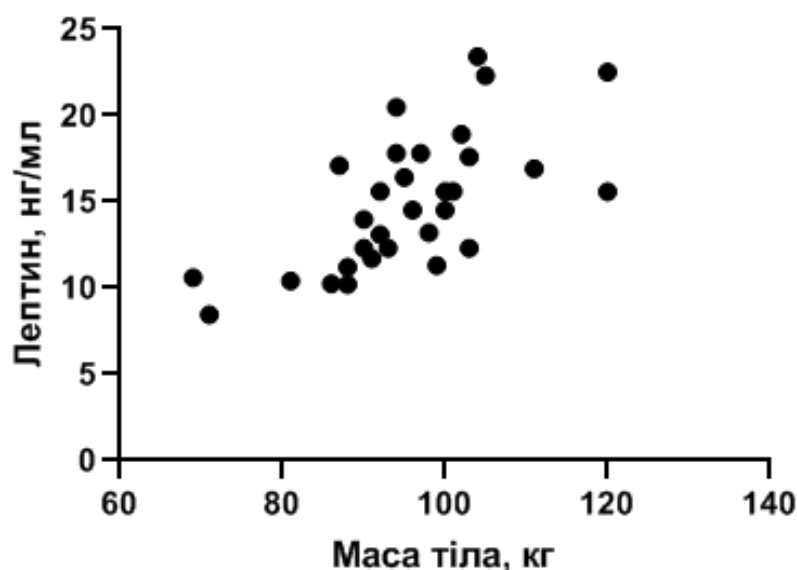
Група I-2 включала пацієнтів із ПХП. У табл. 4.3 наведено істотні кореляції між рівнем лептину та антропометричними і біохімічними показниками в групі I-2. Рівень лептину у цій групі становив $12,6 \pm 9$ нг/мл. Статистично значущими були кореляції між лептином та масою тіла (пряма середньої сили); лептином та ІМТ (пряма середньої сили); лептином та сечовиною (пряма середньої сили).

Таблиця 4.3

Кореляції між рівнем лептину та антропометричними і біохімічними показниками в групі I-2 (n=32)

Показник	Коефіцієнт кореляції
Маса тіла, кг	$r = 0,44$ ($p < 0,05$)
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$r = 0,54$ ($p < 0,05$)
Сечовина, ммоль/л	$r = 0,67$ ($p < 0,01$)

На рис. 4.6 та 4.7 зображено істотні кореляції між рівнем лептину із масою тіла та ІМТ у пацієнтів групи I-2.

Рис.4.6. Кореляція рівнів лептину та маси тіла ($p < 0.05$) у групі I-2.

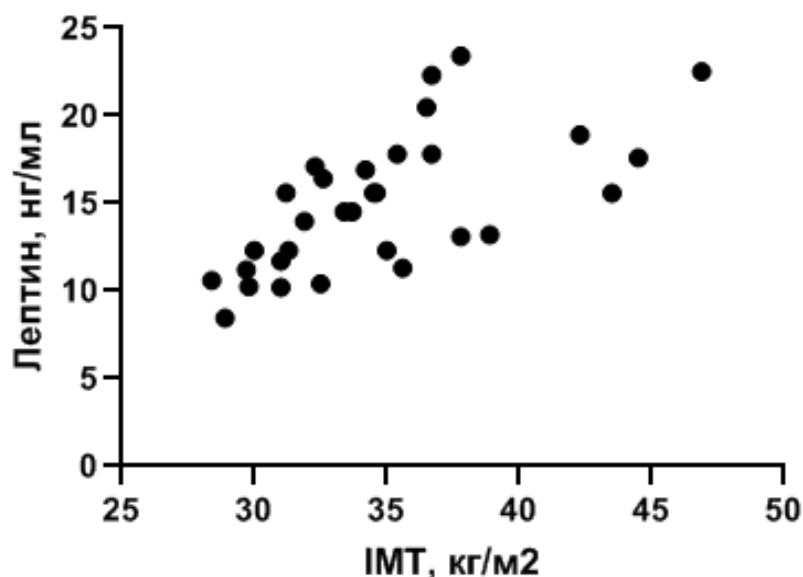


Рис.4.7. Кореляція рівнів лептину та маси тіла у пацієнтів групи I-2.

Також проводилося визначення кореляційних зв'язків між рівнями лептину та антропометричними і біохімічними показниками у пацієнтів контрольної групи без ЦД 2 типу та ПХП: статистично значущими були кореляції між лептином з одного боку та масою тіла й ІМТ (табл. 4.4). При порівнянні рівнів лептину між групою I-1 та контрольною не було виявлено статистично значущої різниці ($p > 0,05$). Порівняння рівнів лептину між пацієнтами групи I-2 та контрольної продемонструвало статистично значущу різницю ($p < 0,05$). Це ще раз демонструє відсутність впливу ЦД 2 типу на рівень лептину.

Таблиця 4.4

Істотні кореляції між рівнем лептину та антропометричними і біохімічними показниками в пацієнтів контрольної групи (n=30)

Показник	Коефіцієнт кореляції
Маса тіла, кг	$r = 0,27$ ($p < 0,05$)
ІМТ, кг/м ²	$r = 0,39$ ($p = 0,01$)
АЛТ, Од/л	$r = - 0,02$ ($p > 0,05$)

Графічно кореляція рівня лептину та маси тіла й ІМТ у пацієнтів контрольної групи зображено на рис. 4.8 та 4.9.

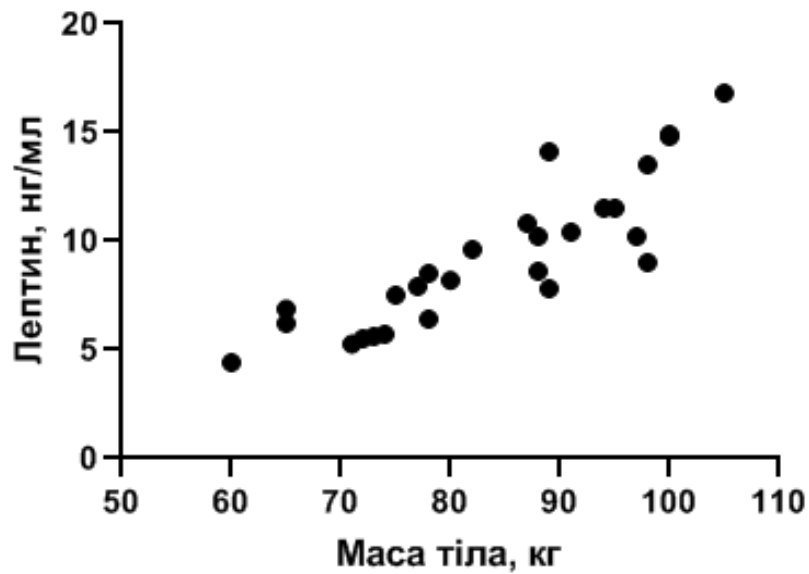


Рис.4.8. Кореляція рівнів лептину та маси тіла у пацієнтів контрольної групи.

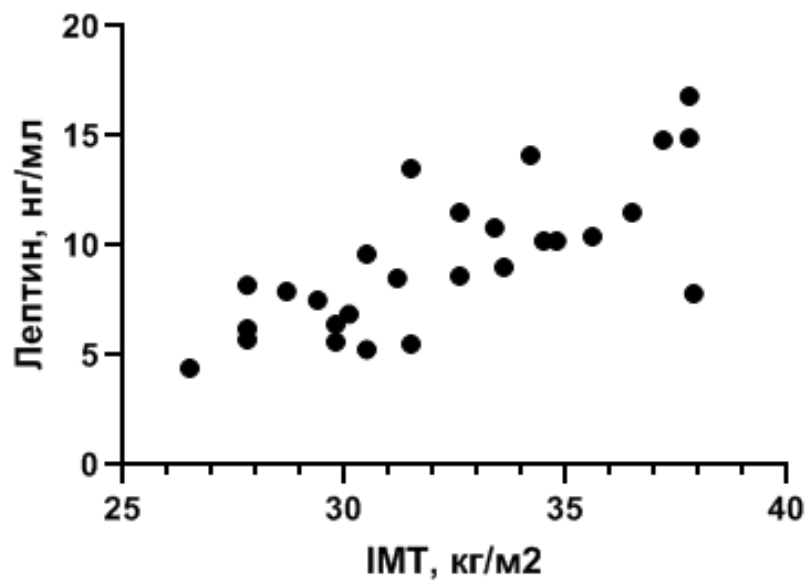


Рис.4.9. Кореляція рівнів лептину та маси тіла у пацієнтів контрольної групи.

Відомо, що рівень лептину вищий у жінок порівняно з чоловіками. Тому нами було проведено аналіз рівня лептину залежно від статі та наявності ПХП, результати якого зображено у табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Порівняння рівнів лептину залежно від статі та наявності ПХП

Лептин	Група I-1 (n = 83)	Група I-2 (n = 32)
Чоловіки (n = 43)	7,71 ± 3,8 нг/мл	10,4 ± 5,82 нг/мл p ₁ < 0,05
Жінки (n = 72)	8,65 ± 3,6 нг/мл	14,88 ± 9,63 нг/мл p ₂ < 0,05

Примітка: p₁ – статистична значущість відмінностей між чоловіками груп I-1 та I-2; p₂ – статистична значущість відмінностей між жінками груп I-1 та I-2.

Було проведено визначення індексу лептин/грелін у всіх пацієнтів досліджуваних та контрольній групі, що наведено у табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Група пацієнтів	Лептин, нг/мл	Грелін, нг/мл	Показник лептин/грелін
Основна загальна група	8,4 ± 6,7	21,4 ± 16,02	0,39
Контрольна група	9,2 ± 5	23,9 ± 7,2	0,38
Група I-1	7,8 ± 4,3	24,6 ± 15,8	0,32
Група I-2	12,6 ± 9	17,6 ± 7,7	0,78

При порівнянні індексу лептин/грелін він був істотно вищий у пацієнтів групи I-2 (з ПХП) порівняно з іншими групами (p < 0,05). Статистично

значущої різниці згаданого показника між пацієнтами інших груп виявлено не було ($p > 0,05$).

4.2. Рівні греліну та його кореляційні зв'язки в осіб із гіперфагічними порушеннями харчової поведінки

Наступним гормональним показником, який вивчався, був грелін. У пацієнтів основної групи I рівень греліну становив $21,4 \pm 16,02$ нг/мл. На рис. 4.10 зображено порівняння рівнів греліну у пацієнтів з ПХП та без них, а також із контрольною групою. Істотно нижчий рівень греліну був зафіксований у пацієнтів групи з ПХП порівняно з тими, хто на них не хворів ($p < 0,05$) та контрольною групою ($p < 0,05$).

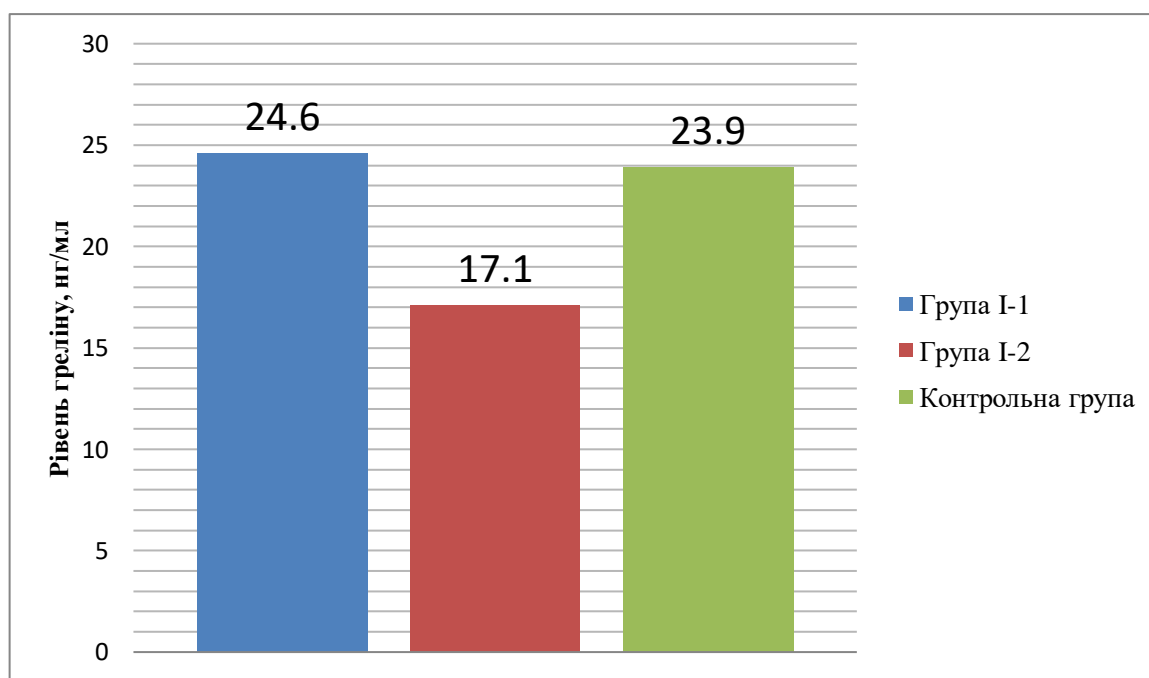


Рис. 4.10. Порівняння рівнів греліну у пацієнтів без ПХП, з ПХП та контрольною групою.

При визначенні кореляції між рівнями греліну та антропометричними і біохімічними показниками в основній групі I істотна кореляція була визначення лише між показником греліну та сечовини ($r = 0,33$, $p = 0,01$) (табл. 4.7).

Також був проведений кореляційний аналіз між рівнем греліну та антропометричними і біохімічними показниками у групі I-1 без ПХП (табл.4.8). Був виявлений статистично значущий прямий кореляційний зв'язок середньої сили між греліном та сечовиною ($r = 0,36$, $p < 0,05$), тоді як інші показники не продемонстрували статистично значущої кореляції із греліном.

На рис. 4.11 зображено кореляцію рівня греліну із масою тіла у пацієнтів групи I-1.

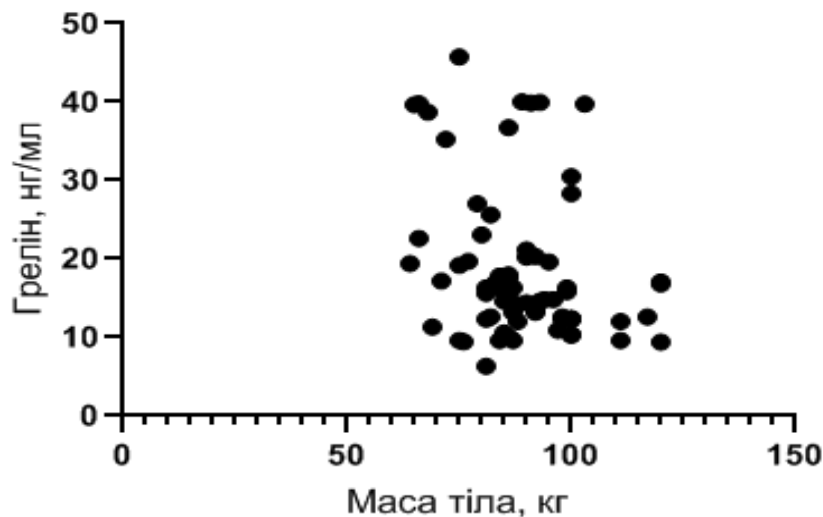


Рис. 4.11. Кореляція рівнів греліну та маси тіла у пацієнтів групи I-1.

У групі I-2 з ПХП був виявлений найнижчий показник греліну ($17,1 \pm 7,7$ нг/мл). Його кореляційні зв'язки з іншими антропометричними та біохімічними показниками статистично значущої різниці не продемонстрували ($p > 0,05$).

Кореляція рівня греліну із масою тіла у групі I-2 зображено на рис. 4.12.

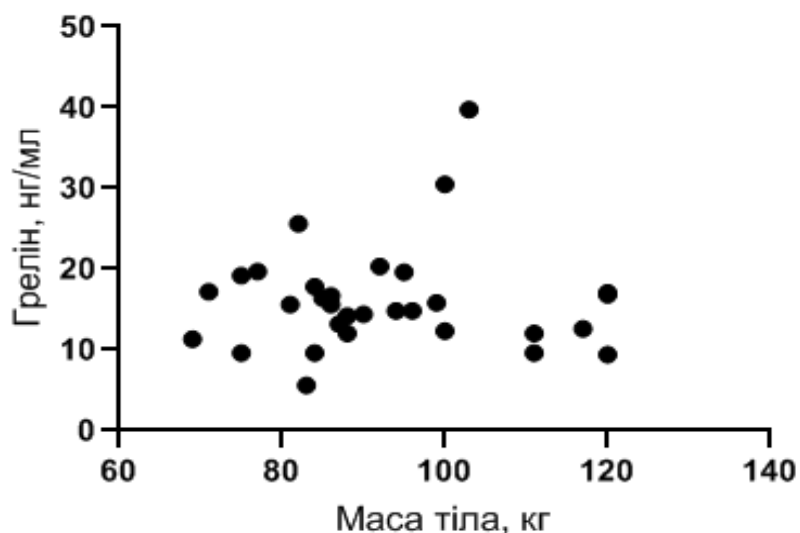


Рис.4.12. Кореляція рівнів греліну та маси тіла у пацієнтів групи I-2.

У контрольній групі середній рівень греліну становив $16,9 \pm 7,2$ нг/мл. Його кореляційні зв'язки з іншими антропометричними та біохімічними показниками статистично значущими не були ($p > 0,05$) (табл. 4.9).

Кореляція рівнів греліну та маси тіла у контрольній групі продемонстровано на рис. 4.13.

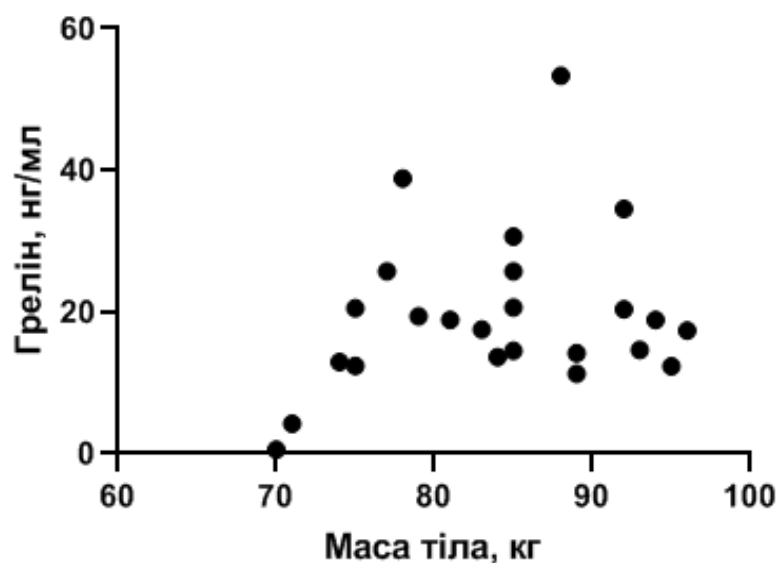


Рис.4.13. Кореляція рівнів греліну та маси тіла у пацієнтів контрольної групи.

3.3. Вміст периферійного серотоніну та його кореляційні зв'язки в осіб із гіперфагічними порушеннями харчової поведінки

Ще однією сполукою, яка вивчалася, був периферійний серотонін. Середній рівень периферійного серотоніну в основній загальній групі I становив $171,2 \pm 51,7$ нг/мл.

На рис. 4.14 зображено порівняння рівнів периферійного серотоніну у пацієнтів з ПХП та без них, а також із контрольною групою. Статистично значущої різниці між рівнями периферійного серотоніну у пацієнтів всіх досліджуваних груп встановлено не було ($p > 0,05$).

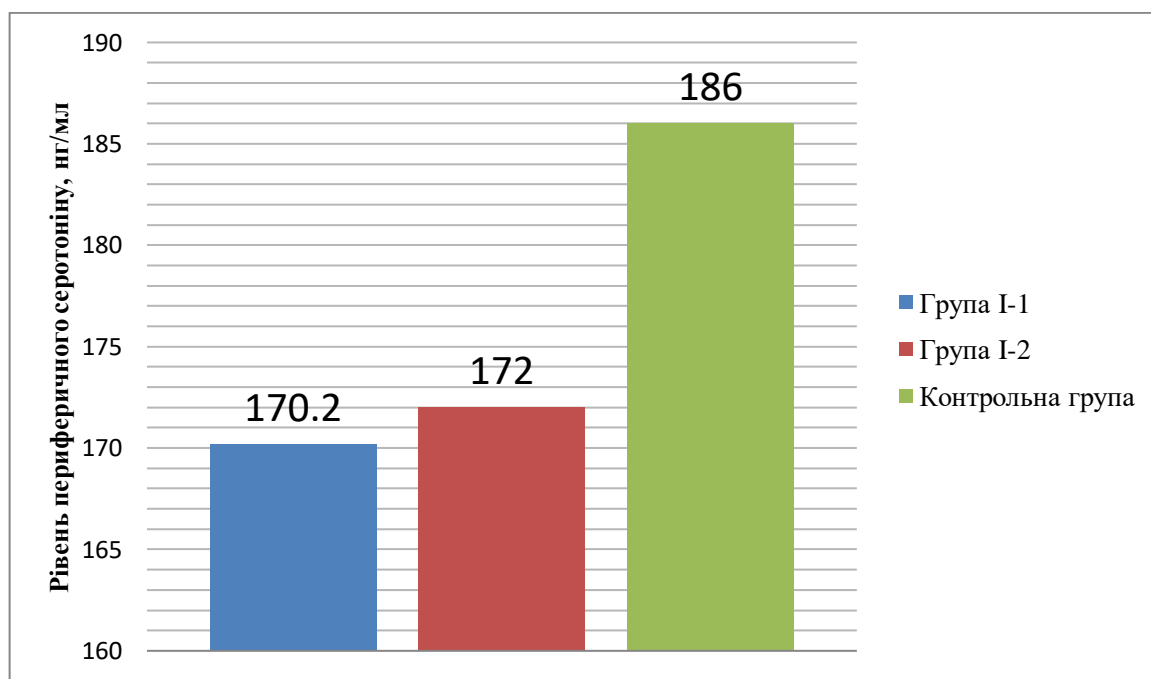


Рис. 4.14. Порівняння рівнів периферійного серотоніну у пацієнтів без ПХП, з ПХП та контрольною групою.

У табл. 4.11 продемонстровано, що серотонін статистично значущо слабо зворотно корелював із рівнем HbA1c ($r = -0,28$, $p < 0,05$). Оскільки периферійний серотонін є стимулятором секреції інсуліну, то його підвищення викликатииме зниження рівня глікемії та, відповідно, HbA1c [60-62].

На рис. 4.15 графічно зображено кореляцію між рівнями периферійного серотоніну та показниками HbA1c в пацієнтів основної загальної групи I.

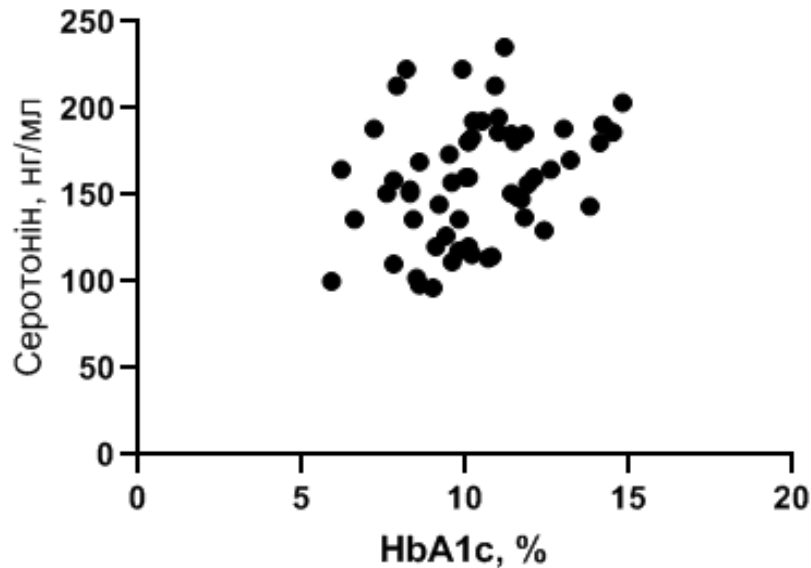


Рис. 4.15. Кореляція показників HbA1c (%) із рівнями периферійного серотоніну в пацієнтів основної загальної групи I.

Наступним етапом було проведено визначення рівня кореляції між рівнем периферійного серотоніну і антропометричними та біохімічними показниками у групі I-1. Було встановлено, що рівні периферійного серотоніну не істотно не корелювали з жодним досліджуваним показником ($p > 0,05$).

Також було розраховано кореляцію між рівнями периферійного серотоніну та антропометричними і біохімічними показниками в групі I-2, яка включала осіб без ПХП. Статистично значущої кореляції виявлено не було ($p > 0,05$ для всіх кореляційних зв'язків).

Середній рівень периферійного серотоніну в контрольній групі становив $186 \pm 37,4$ нг/мл; статистично значущої різниці між групами знайдено не було ($p < 0,05$).

Висновки до розділу 4

- 4.1. В осіб із ЦД 2 типу з ожирінням/НМТ та супутніми ПХП виявлено найвищий рівень лептину ($12,6 \pm 9$ нг/мл, $p < 0,05$) порівняно із аналогічними пацієнтами без ПХП ($7,8 \pm 4,3$ нг/мл) та з особами ожирінням/НМТ без порушень вуглеводного обміну та без ПХП ($12,6$ vs $9,2$ нг/мл, $p < 0,05$).
- 4.2. В осіб із ЦД 2 типу, ожирінням/НМТ та супутніми ПХП фіксується найнижчий рівень греліну ($17,1 \pm 7,7$ нг/мл, $p < 0,05$) порівняно із аналогічними пацієнтами без ПХП ($24,6 \pm 15,8$ нг/мл) та з особами з ожирінням/НМТ без порушень вуглеводного обміну та без ПХП ($23,9 \pm 7,2$ нг/мл).
- 4.3. Рівень периферійного серотоніну не відрізняється в осіб із ЦД 2 типу, ожирінням/НМТ та ПХП або ж без них. Рівень периферійного серотоніну слабо негативно корелює із рівнем HbA1c ($r = -0,28$, $p < 0,05$).
- 4.4. Рівень лептину прямо корелює із масою тіла як в осіб із ЦД 2 типу та ожирінням/НМТ ($r = 0,04$, $p < 0,05$), так і в осіб без будь яких порушень вуглеводного обміну, проте із ожирінням чи НМТ ($r = 0,04$, $p < 0,05$).
- 4.5. Відношення лептин/грелін істотно вищий ($p < 0,05$) у пацієнтів із ПХП ($0,78$) порівняно з пацієнтами без них ($0,32$).

За матеріалами, які викладені в розділі, опубліковані наступні наукові публікації: [106, 111, 173, 174]; розроблене Авторське право на твір [Додаток Б]; перекладені та валідовані опитувальники для встановлення КП [Додаток В] та СНП [Додаток Г].

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ АНТИДІАБЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА РІВНІ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Існує багато досліджень щодо впливу ЦЗП на масу тіла. Однак дані щодо їхнього ефекту на ХП обмежені. Тому ми вирішили визначити, як впливає 3-х місячне застосування метформіну, дапагліфлозину та ліраглутиду на антропометричні, біохімічні та гормонально-метаболічні показники пацієнтів із КП та СНП.

5.1. Результати опитувальників для визначення гіперфагічних порушень харчової поведінки після лікування

Усі пацієнти з груп різної медикаментозної терапії проходили повторне анкетування для діагностики ПХП. Група А включала 6 учасників із КП та 4 учасники із СНП. У табл. 5.1 наведено результати відповідей 6 осіб із КП після 3-х місяців лікування метформіном. Отримані дані свідчать, що у всіх учасників групи А ХП не змінилася, оскільки вони продовжували мати напади КП, які викликали в них психоемоційне напруження.

Таблиця 5.1

Результати ОВКП групи І-2А після 3-х місяців лікування

1. Протягом останніх 3 місяців чи були у Вас епізоди надмірного переїдання (наприклад, ви їли значно більше ніж більшість людей з'їли би за той же період часу)	Так (n = 6; 100%)	Ні (n = 0; 0%)
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------	----------------

Продовження таблиці 5.1

2. Ви відчуваєтеся занепокоєно через свої епізоди надмірного переїдання?	Так (n = 6; 100 %)		Ні (n = 0; 0 %)	
За останні 3 місяці	Ніколи або зрідка	Інколи	Часто	Завжди
3. Під час епізодів надмірного переїдання як часто Ви відчуваєте, що втрачаєте контроль (наприклад, не можете зупинитися їсти, вважаєте це необхідністю)	n = 0; 0 %	n = 0; 0 %	n = 2; 33,3 %	n = 4; 66,7 %
4. Під час нападів переїдання як часто Ви продовжували їсти, хоча і не були голодні?	n = 0; 0 %	n = 0; 0 %	n = 1; 16,7 %	n = 5; 83,3 %
5. Під час нападів переїдання, наскільки часто ви почувалися присоромлено?	n = 0; 0 %	n = 2; 33,3 %	n = 3; 50 %	n = 1; 16,7 %
6. Під час нападів, як часто Ви відчували огиду до себе чи вину через переїдання?	n = 0; 0 %	n = 5; 83,3 %	n = 1; 13,6 %	n = 0; 0 %
7. Протягом останніх 3 місяців, як часто Ви викликали в себе блювання для того, щоб контролювати власну вагу та форму?	n = 6; 100 %	n = 0; 0 %	n = 0; 0 %	n = 0; 0 %

4 учасники, які були включені в групу I-2A, повторно заповнювали ОСНП. Результати їхніх відповідей подані у табл. 5.2. В усіх осіб, які приймали монотерапію метформіном впродовж 3-х місяців, не зменшилося вживання їжі вночі, а частка їжі після вечері перевищував 25% добового раціону. Двоє учасників скаржилися на безсоння та переживали депресивні синдроми.

Таблиця 5.2

Результати ОСНП групи А після 3-х місяців лікування

	Відповіді, які спростовують СНП	Відповіді, які підтверджують СНП
3. Більшість днів, Ви відчуваєте відсутність апетиту вранці?	Ні (n = 0, 0 %)	Так (n = 4, 100 %)
8. Який відсоток їжі від Вашого добового раціону Ви з'їдаєте додатково після того, як повечеряли та перед сном (у %) від 0 до 100 %? (будь ласка, конкретизуйте, наприклад, 15 %)	< 25 % (n = 1, 25 %)	> 25 % (n = 3, 75 %)
8а. Протягом якого часу Ви вживаєте їжу додатково після того як повечеряли та перед сном?	< 3 міс. (n = 0, 0 %)	> 3 міс. (n = 3, 100 %)
9. Більшість днів Ви маєте гостру потребу їсти у проміжку після вечері та перед сном і/або протягом ночі?	Ні (n = 0, 0 %)	Так (n = 3, 100 %)
10. Чи є у Вас проблеми із засинанням?	Ні (n = 0, 0 %)	Так (n = 4, 100 %)
11. Чи страждаєте Ви від безсоння?	Ні (n = 2, 25 %)	Так (n = 2, 25 %)
13. Чи прокидаєтесь Ви вночі та їсте?	Ні (n = 0, 0 %)	Так (n = 4, 100 %)
13а. Якщо так, скільки разів на тиждень?	< 2р/тжд (n = 0, 0 %)	>2р/тжд (n = 4, 100 %)
13б. Протягом якого періоду часу Ви прокидаєтесь вночі та їсте?	< 3 міс. (n = 0, 0 %)	>3 міс. (n = 4, 100 %)
13с. Чи вірите Ви в те, що Вам необхідно поїсти для того, щоб знову заснути?	Ні (n = 1, 25 %)	Так (n = 3, 75 %)

Продовження таблиці 5.2

13d. Наскільки Ви свідомі того, що їсте протягом ночі?	Ні (n = 0, 0 %)	Частково (n = 2, 25 %) Завжди (n = 2, 25 %)
13e. Наскільки часто Ви пам'ятаєте про те, що їсте вночі, наступного дня?	Ніколи (n = 0, 0 %)	Інколи (n = 1, 25 %) Завжди (n = 3, 75 %)
14. Чи усвідомлюєте Ви те, що їсте вночі?	Ні (n = 0, 0 %)	Так (n = 2, 25 %)
14а. ЯКЩО ТАК, наскільки Ви засмучені через те, що їсте вночі?	Ні (n = 0, 0 %)	Частково (n = 3, 75 %) Дуже (n = 1, 25 %)
14б. ЯКЩО ТАК, наскільки той факт, що ВИ їсте вночі, порушує і/або впливає на Ваше життя?	Ні (n = 0, 0 %)	Частково (n = 3, 75 %) Дуже (n = 1, 25 %)
14с. Протягом якого часу Ви їсте вночі?	< 3 міс. (n = 0, 12 %)	> 3 міс. (n=4, 100 %)
17. Чи відчуваєтеся Ви депресивно або засмучено майже кожного дня?	Ні (n = 2, 50 %)	Так (n = 2, 50 %)

Аналогічне реанкетування після 3-х місяців лікування метформіном та дапагліфлозином було проведене і в групі І-2В. Результати заповнення ОВКП зображено у табл. 5.3. В усіх 8 пацієнтів, в яких попередньо було діагностовано КП, ХП не змінилася, а напади переїдання продовжували зумовлювати значний психологічний дистрес.

Таблиця 5.3

Результати ОВКП групи I-2В після 3-х місяців лікування

1. Протягом останніх 3 місяців чи були у Вас епізоди надмірного переїдання (наприклад, ви їли значно більше ніж більшість людей з'їли би за той же період часу)	Так (n = 8; 100 %)		Ні (n=0; 0%)	
2. Ви почуваетесь занепокоєно через свої епізоди надмірного переїдання?	Так (n = 8; 100 %)		Ні (n=0; 0%)	
За останні 3 місяці	Ніколи або зрідка	Інколи	Часто	Завжди
3. Під час епізодів надмірного переїдання як часто Ви відчуваєте, що втрачаєте контроль (наприклад, не можете зупинитися їсти, вважаєте це необхідністю)	n = 2; 25 %	n = 3; 37,5 %	n = 2; 25 %	n = 1; 12,5 %
4. Під час нападів переїдання як часто Ви продовжували їсти, хоча і не були голодні?	n = 0; 0 %	n = 2; 25 %	n = 5; 62,5 %	n = 1; 12,5 %
5. Під час нападів переїдання, наскільки часто ви почувалися присоромлено?	n = 0; 0 %	n = 3; 37,5 %	n = 2; 25 %	n = 3; 37,5 %
6. Під час нападів, як часто Ви відчували огиду до себе чи вину через переїдання?	n = 0; 0 %	n = 4; 50 %	n = 3; 37,5 %	n = 1; 12,5 %

Продовження таблиці 5.3

7. Протягом останніх 3 місяців, як часто Ви викликали в себе блювання для того, щоб контролювати власну вагу та форму?	n = 8; 100 %	n = 0; 0 %	n = 0; 0 %	n = 0; 0 %
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------	------------------	------------------	---------------------

У табл. 5.4 подано результати повторного анкетування осіб із групи В із попередньо встановленим СНП. Виявлено, що гіперфагічна ХП у пацієнтів із СНП не покращилася: в усіх осіб > 25 % добового раціону споживалося після вечері, а 60 % пацієнтів прокидалася для вживання їжі вночі. Усвідомлювали власну гіперфагічну ХП 100 % пацієнтів, що негативно впливало на їхній психоемоційний стан.

Таблиця 5.4

Результати ОСНП групи І-2В після 3-х місяців лікування

	Відповіді, які спростовують СНП	Відповіді, які підтверджують СНП
3. Більшість днів, Ви відчуваєте відсутність апетиту вранці?	Ні (n =0, 0 %)	Так (n = 5, 100 %)
8. Який відсоток їжі від Вашого добового раціону Ви з'їдаєте додатково після того, як повечеряли та перед сном (у %) від 0 до 100 %? (будь ласка, конкретизуйте, наприклад, 15 %)	< 25 % (n = 0, 0 %)	> 25 % (n = 5, 100 %)
8а. Протягом якого часу Ви вживаєте їжу додатково після того як повечеряли та перед сном?	< 3 міс. (n = 0, 0 %)	> 3 міс. (n = 5, 100 %)

Продовження таблиці 5.4

9. Більшість днів Ви маєте гостру потребу їсти у проміжку після вечері та перед сном і/або протягом ночі?	Ні (n = 1, 20 %)	Так (n = 4, 80 %)
10. Чи є у Вас проблеми із засинанням?	Ні (n = 2, 40 %)	Так (n = 3, 60 %)
11. Чи страждаєте Ви від безсоння?	Ні (n = 1, 20 %)	Так (n = 4, 80 %)
13. Чи прокидаєтесь Ви вночі та їсте?	Ні (n = 2, 40 %)	Так (n = 3, 60 %)
13а. Якщо так, скільки разів на тиждень?	< 2р/гжд (n = 0, 0 %)	> 2р/гжд (n = 3, 100 %)
13б. Протягом якого періоду часу Ви прокидаєтесь вночі та їсте?	< 3 міс. (n = 0, 0 %)	> 3 міс. (n = 3, 100 %)
13с. Чи вірите Ви в те, що Вам необхідно поїсти для того, щоб знову заснути?	Ні (n = 0, 0 %)	Так (n = 3, 100 %)
13д. Наскільки Ви свідомі того, що їсте протягом ночі?	Ні (n = 0, 0 %)	Частково (n = 2, 66,7 %) Завжди (n = 1, 33,3 %)
13е. Наскільки часто Ви пам'ятаєте про те, що їсте вночі, наступного дня?	Ніколи (n = 0, 0 %)	Інколи (n = 0, 0 %) Завжди (n = 3, 100 %)
14. Чи усвідомлюєте Ви те, що їсте вночі?	Ні (n = 0, 0 %)	Так (n = 3, 100 %)

Продовження таблиці 5.4

14а. ЯКЩО ТАК, наскільки Ви засмучені через те, що їсте вночі?	Ні (n =0, 0 %)	Частково (n = 1, 33,3 %) Дуже (n = 2, 66,7 %)
14б. ЯКЩО ТАК, наскільки той факт, що ВИ їсте вночі, порушує і/або впливає на Ваше життя?	Ні (n =0, 0 %)	Частково (n = 1, 33,3 %) Дуже (n = 2, 66,7 %)
14с. Протягом якого часу Ви їсте вночі?	< 3 міс. (n = 0, 0 %)	> 3 міс. (n = 3, 100 %)
17. Чи відчуваєтеся Ви депресивно або засмучено майже кожного дня?	Ні (n = 3, 60 %)	Так (n = 2, 40 %)

Найбільш виражені зміни ХП відбулися у групі І-2С, яка застосовувала метформін та ліраглутид. У табл. 5.5 подано результати повторного заповнення ОВКП. Із 5 осіб двоє відзначили відсутність нападів переїдання вже через 2 тижні після початку застосування ліраглутиду. Також у них зникли симптоми психоемоційного напруження та дистресу, зумовленого КП.

Таблиця 5.5

Результати ОВКП групи І-2С після 3-х місяців лікування

1. Протягом останніх 3 місяців чи були у Вас епізоди надмірного переїдання (наприклад, ви їли значно більше ніж більшість людей з'їли би за той же період часу)	Так (n = 3; 60 %)	Ні (n = 2; 40 %)
2. Ви відчуваєтеся занепокоєно через свої епізоди надмірного переїдання?	Так (n = 3; 60 %)	Ні (n = 2; 40 %)

Продовження таблиці 5.5

За останні 3 місяці	Ніколи або зрідка	Інколи	Часто	Завжди
3. Під час епізодів надмірного переїдання як часто Ви відчуваєте, що втрачаєте контроль (наприклад, не можете зупинитися їсти, вважаєте це необхідністю)	n = 0; 0 %	n = 2; 66,7 %	n = 1; 33,3 %	n = 0; 0 %
4. Під час нападів переїдання як часто Ви продовжували їсти, хоча і не були голодні?	n = 0; 0 %	n = 1; 33,3 %	n = 1; 33,3 %	n = 1; 33,3 %
5. Під час нападів переїдання, наскільки часто ви почувалися присоромлено?	n = 0; 0 %	n = 3; 100 %	n = 0; 0 %	n = 0; 0 %
6. Під час нападів, як часто Ви відчували огиду до себе чи вину через переїдання?	n = 0; 0 %	n = 2; 66,7 %	n = 1; 33,3 %	n = 0; 0 %
7. Протягом останніх 3 місяців, як часто Ви викликали в себе блювання для того, щоб контролювати власну вагу та форму?	n = 3; 100 %	n = 0; 0 %	n = 0; 0 %	n = 0; 0 %

Також була проведена оцінка результатів повторного заповнення ОСНП пацієнтами групи В, який зображений у табл. 5.6. 50% опитаних після 3-х місяців застосування ліраглутиду перестали споживати їжу вночі, а їх добовий

раціон після вечері складав менше 25 %, що вказує на ремісію СНП. Крім того, психологічний дистрес, спричинений ПХП, зменшився та не спричиняв значного психоемоційного напруження.

Таблиця 5.6

Результати ОСНП групи І-2С після 3-х місяців лікування

	Відповіді, які спростовують СНП	Відповіді, які підтверджують СНП
3. Більшість днів, Ви відчуваєте відсутність апетиту вранці?	Ні (n = 2, 50 %)	Так (n = 2, 50 %)
8. Який відсоток їжі від Вашого добового раціону Ви з'їдаєте додатково після того, як повечеряли та перед сном (у %) від 0 до 100 %? (будь ласка, конкретизуйте, наприклад, 15 %)	< 25 % (n= 3, 66,7 %)	> 25 % (n = 1, 33,3 %)
8а. Протягом якого часу Ви вживаєте їжу додатково після того як повечеряли та перед сном?	< 3 міс. (n = 0, 0 %)	> 3 міс. (n = 1, 100 %)
9. Більшість днів Ви маєте гостру потребу їсти у проміжку після вечері та перед сном і/або протягом ночі?	Ні (n = 3, 66,7 %)	Так (n = 1, 33,3 %)
10. Чи є у Вас проблеми із засинанням?	Ні (n = 1, 33,3 %)	Так (n = 3, 66,7 %)
11. Чи страждаєте Ви від безсоння?	Ні (n = 1, 33,3 %)	Так (n = 3, 33,3 %)
13. Чи прокидаєтесь Ви вночі та їсте?	Ні (n = 2, 50 %)	Так (n = 2, 50 %)

Продовження таблиці 5.6

13а. Якщо так, скільки разів на тиждень?	< 2р/тжд (n = 0, 0 %)	> 2р/тжд (n = 2, 100 %)
13б. Протягом якого періоду часу Ви прокидаєтесь вночі та їсте?	< 3 міс. (n = 0, 0 %)	> 3 міс. (n = 2, 100 %)
13с. Чи вірите Ви в те, що Вам необхідно поїсти для того, щоб знову заснути?	Ні (n = 0, 0 %)	Так (n = 2, 100 %)
13д. Наскільки Ви свідомі того, що їсте протягом ночі?	Ні (n = 0, 0 %)	Частково (n = 1, 50 %) Завжди (n = 1, 50 %)
13е. Наскільки часто Ви пам'ятаєте про те, що їсте вночі, наступного дня?	Ніколи (n = 0, 0 %)	Інколи (n = 0, 0 %) Завжди (n = 2, 100 %)
14. Чи усвідомлюєте Ви те, що їсте вночі?	Ні (n = 0, 0%)	Так (n = 2, 100 %)
14а. ЯКЩО ТАК, наскільки Ви засмучені через те, що їсте вночі?	Ні (n = 0, 0%)	Частково (n = 2, 50 %) Дуже (n = 0, 0 %)
14б. ЯКЩО ТАК, наскільки той факт, що ВИ їсте вночі, порушує і/або впливає на Ваше життя?	Ні (n = 0, 0%)	Частково (n = 2, 100 %) Дуже (n = 0, 0 %)
14с. Протягом якого часу Ви їсте вночі?	< 3 міс. (n = 0, 0 %)	> 3 міс. (n = 2, 100 %)
17. Чи відчуваєте Ви депресивно або засмучено майже кожного дня?	Ні (n = 3, 75 %)	Так (n = 1, 25 %)

5.2. Вплив цукрознижувальних препаратів на антропометричні, біохімічні та гормонально-метаболічні показники в осіб із компульсивним переїданням та синдромом нічного переїдання

Після первинного анкетування за допомогою ОВКП та ОСНП пацієнтам було проведене антропометричне та лабораторне обстеження, а учасники із встановленими ПХП були розділені на досліджувані групи: група I-2A приймала монотерапію метформіном, 2000 мг/добу; група I-2B – комбінацію метформіну 2000 мг/добу та дапагліфлозину 10 мг/добу; група I-2C – метформін 2000 мг/добу та ліраглутид 1,8 мг/добу. Перед призначенням відповідних ЦЗП в усіх пацієнтів були виключені протипоказання до їх застосування.

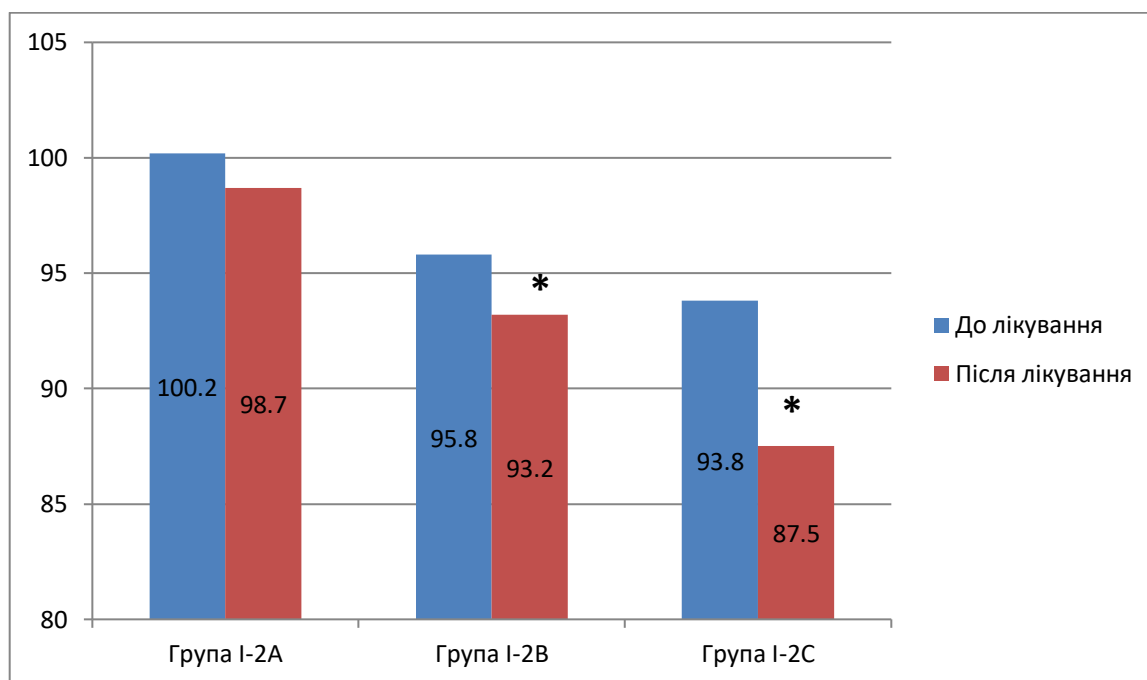
Вищезгадану терапію пацієнти приймали впродовж 3-х місяців, після чого їм повторно було визначено антропометричні та лабораторні показники, а також проведене реанкетування для визначення КП та СНП.

Маса тіла у пацієнтів всіх досліджуваних груп зменшилася з $96,6 \pm 14,8$ кг до $93,1 \pm 12,8$ кг, $p < 0,05$ (в середньому на 3,5 кг). ІМТ знизився з $34,2 \pm 5,6$ кг/м² до $33,2$ кг/м², $p < 0,05$ (в середньому на 1,0 кг/м²). У 12,5 % пацієнтів із ПХП знизилася кількість нападів переїдання.

У пацієнтів, у яких знизилася маса тіла, рівень лептину зменшився з $13,1 \pm 7,8$ нг/мл до $11,6 \pm 6,5$ нг/мл, а рівень греліну збільшився з $17,8 \pm 10,5$ нг/мл до $20,2 \pm 11,4$ нг/мл.

На рис. 5.1 зображено зміну маси тіла у трьох досліджуваних групах до та після призначення відповідної медикаментозної терапії. В середньому маса тіла у пацієнтів групи I-2A, які приймали лише метформін, знизилася на 1,5 кг, проте статистичної значущості ці зміни не мали ($p > 0,05$). Отриманий результат співвідноситься із даними інших досліджень, в яких застосування метформіну демонструвало зниження маси тіла в середньому 2,1 кг [90]. У хворих групи I-2B, які застосовували метформін та дапагліфлозін, маса тіла знизилася на 2,6 кг, що було статистично значущо ($p < 0,05$) і відповідало даним

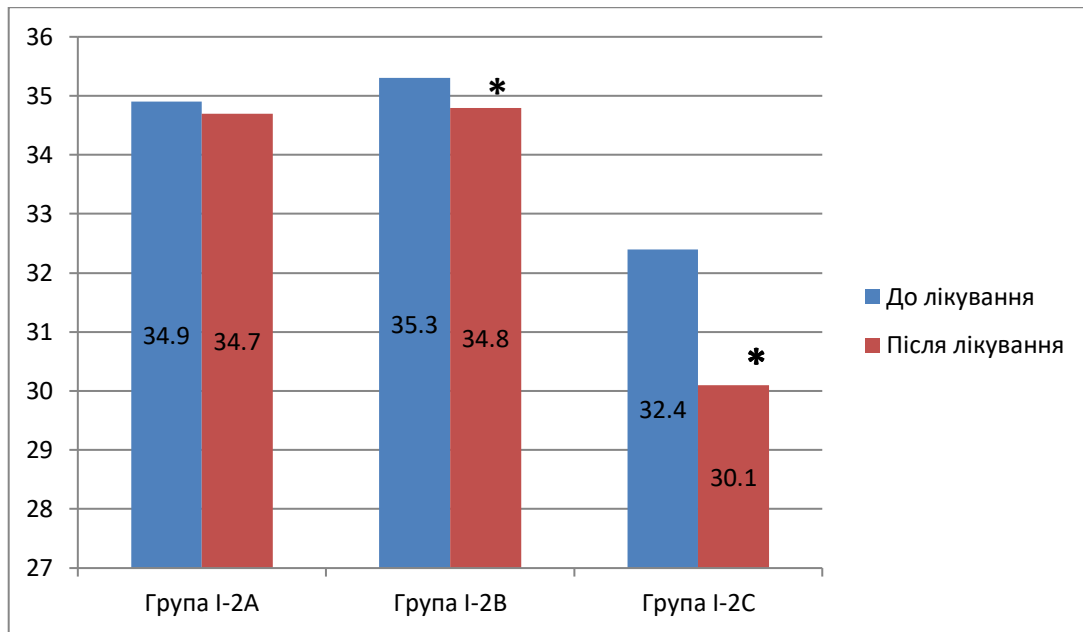
літератури. Результати мета-аналізу досліджень, в яких застосовували монотерапію іНЗКТГ-2 для схуднення, продемонструвало зниження маси тіла в середньому на 1,5-2 кг [115, 128, 130, 222]. У пацієнтів групи I-2С, якій до метформіну був доданий ліраглутид, виявлено найбільш значні зміни: маса тіла в середньому зменшилася на 6,3 кг ($p < 0,05$).



Примітка: * - статистична значущість різниці до та після лікування ($p < 0,05$)

Рис.5.1. Маса тіла до та після лікування (кг)

На рис. 5.2 продемонстровано зміни ІМТ після 3-х місячного лікування. Найбільш кардинальні зміни відбулися у пацієнтів групи I-2С, в якій ІМТ знизився в середньому на $2,3 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,05$). У пацієнтів групи I-2В ІМТ зменшився на $0,6 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,05$), а у хворих групи I-2А на $0,2 \text{ кг/м}^2$ ($p > 0,05$).



Примітка: * - статистична значущість різниці до та після лікування ($p < 0,05$)

Рис.5.2. ІМТ до та після лікування ($\text{кг}/\text{м}^2$)

Після проведеного лікування рівні таких показників як АЛТ, АСТ, сечовина та ЗХС істотно не змінилися. Проте у пацієнтів групи I-2B, яка застосовувала метформін та дапагліфлозін, статистично значущо покращився рівень креатиніну (зниження на $14,8 \text{ мкмоль}/\text{л}$, $p < 0,05$) та показник ШКФ (підвищення на $8,7 \text{ мл}/\text{хв.}/1,73 \text{ м}^2$, $p < 0,05$) (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Порівняння біохімічних показників досліджуваних груп до та після лікування

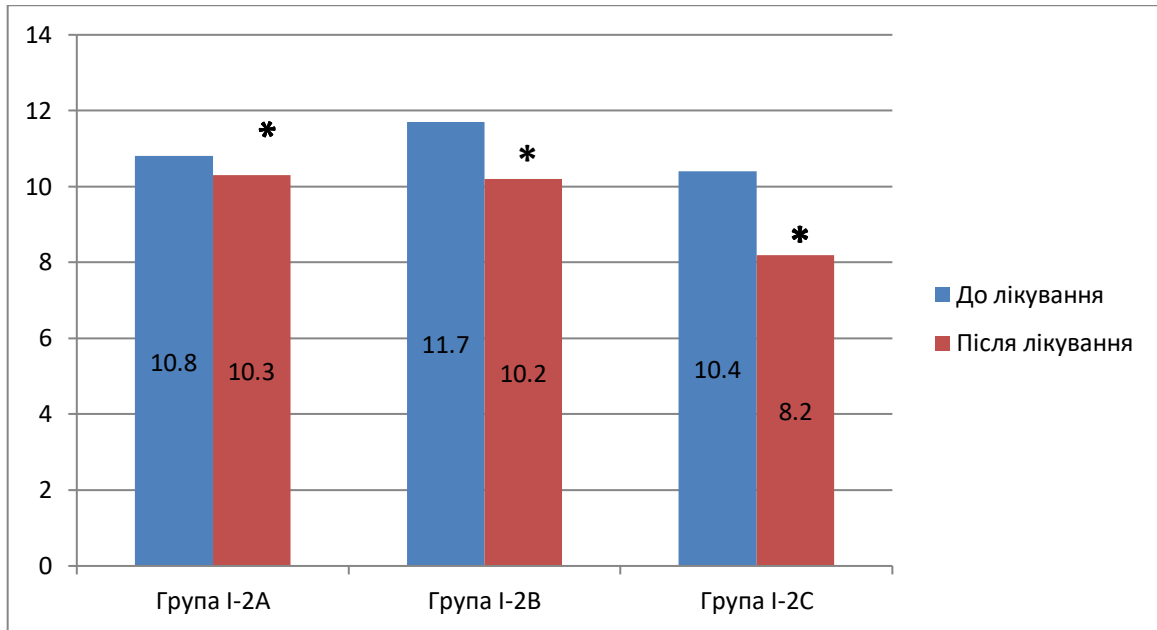
Показник	Група I-2A (n = 10)		Група I-2B (n = 13)		Група I-2C (n = 9)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АЛТ, Од/л	21,9 ± 4,03	28,7 ± 4,6 $p_1 > 0,05$	26,4 ± 2,6	25,7 ± 4,2 $p_2 > 0,05$	25,1 ± 3,6	25,7 ± 3,1 $p_3 > 0,05$

Продовження таблиці 5.7

АСТ, Од/л	32,72 ± 12,7	24,8 ± 8,2 $p_1 > 0,05$	22,8 ± 2,07	29,4 ± 10,1 $p_2 > 0,05$	21,6 ± 1,3	24,5 ± 2,9 $p_3 > 0,05$
Креатинін, мкмоль/л	77,3 ± 8,2	87,1 ± 14,7 $p_1 > 0,05$	92,6 ± 13,1	77,8 ± 6,2 $p_2 < 0,05$	88,8 ± 18,4	95,2 ± 12,7 $p_3 > 0,05$
Сечовина, ммоль/л	6,1 ± 0,9	6,3 ± 2,2 $p_1 > 0,05$	6,5 ± 3,2	6,3 ± 1,1 $p_2 > 0,05$	6,02 ± 1,5	6,3 ± 2,9 $p_3 > 0,05$
ШКФ, мл/хв./1,73 м ²	69,3 ± 11,7	66,7 ± 10,9 $p_1 > 0,05$	73,4 ± 13,7	82,1 ± 12,8 $p_2 < 0,05$	72,1 ± 12,7	74,4 ± 13,1 $p_3 > 0,05$
ЗХС, ммоль/л	4,7 ± 0,8	5,5 ± 0,9 $p_1 > 0,05$	5,7 ± 0,7	4,8 ± 0,7 $p_2 > 0,05$	5,7 ± 0,4	5,2 ± 0,9 $p_3 > 0,05$

Примітка: p_1 – статистична значущість відмінностей у пацієнтів групи I-2A; p_2 – статистична значущість відмінностей у пацієнтів групи I-2B; p_3 – статистична значущість відмінностей у пацієнтів групи I-2C.

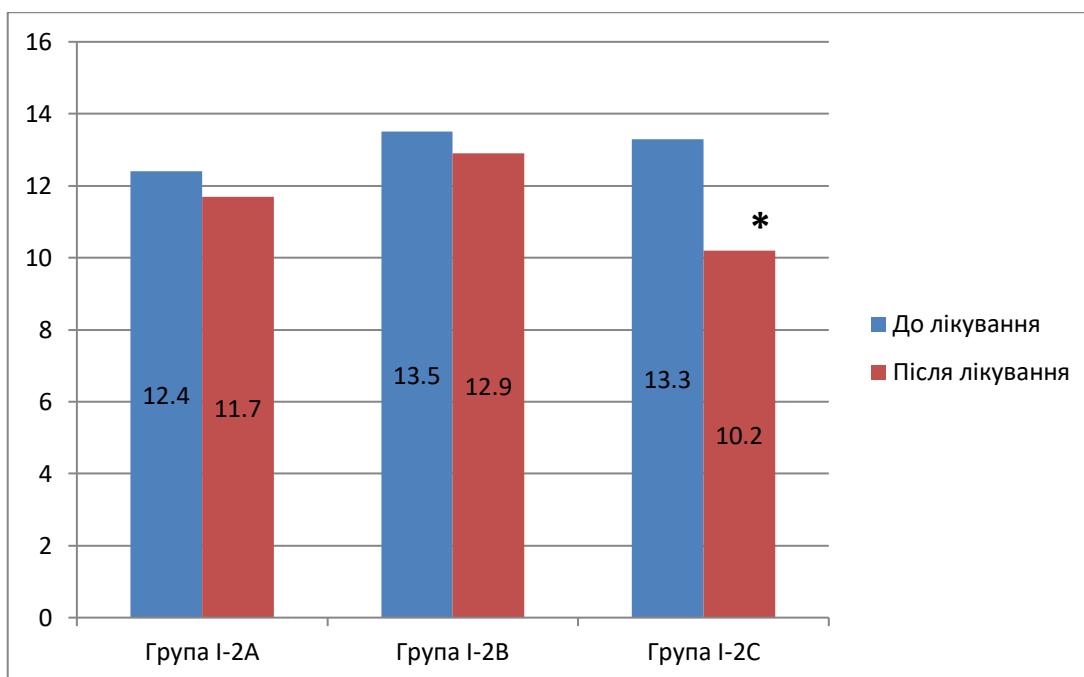
Рівень HbA1c знизився у пацієнтів всіх груп: у хворих групи I-2A на 0,5 % ($p < 0,05$); у пацієнтів груп I-2B на 1,5 % ($p < 0,05$); у хворих групи I-2C на 2,2 % ($p < 0,05$), що зображено на рис. 5.3.



Примітка: * - статистична значущість різниці до та після лікування ($p < 0,05$)

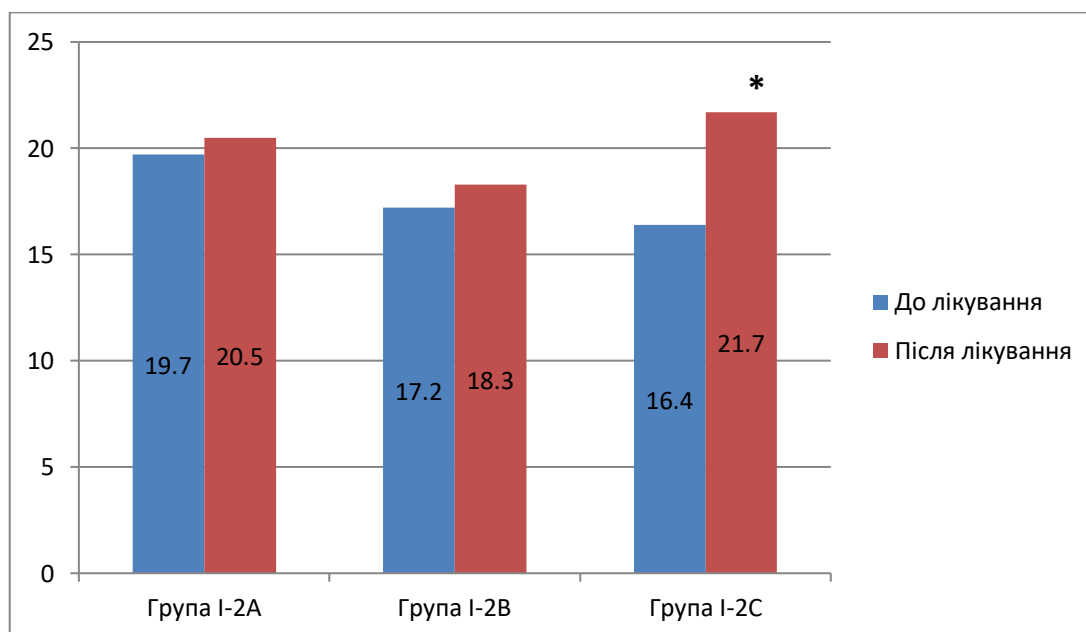
Рис.5.3. Рівень HbA1c до та після лікування (%)

Ще одним показником, який визначався через 3 місяці після призначеного лікування, був лептин. Найбільше зниження його рівня відбулося у пацієнтів групи I-2C – з $13,3 \pm 5,9$ нг/мл до $10,2 \pm 3,8$ нг/мл (в середньому на 3,1 нг/мл; $p < 0,05$). У пацієнтів груп I-2A та I-2B рівень лептину також зменшився (з $12,4 \pm 4,6$ до $11,7 \pm 4,3$ нг/мл та з $13,5 \pm 4,7$ до $12,9 \pm 4,8$ нг/мл відповідно), проте ці зміни не були статистично значущими ($p > 0,05$). Попри те, що комбінація метформіну із дапагліфлозином теж допомагала істотно знизити масу тіла (в середньому на 2,6 кг, $p < 0,05$), рівень лептину при його застосуванні статистично значущо не змінився. Пояснити відсутність ефекту дапагліфлозину на рівень лептину можна тим, що втрата калорій через глюкозурію, яку він зумовлює, викликає також адаптивну реакцію у вигляді додаткового вживання їжі. В свою чергу ліраглутид здатний впливати на центри ситості та голоду і супресувати переїдання. Внаслідок цього адипоцити зменшують продукцію лептину, оскільки для створення відчуття ситості більше не потрібно його супрафізіологічного рівня.



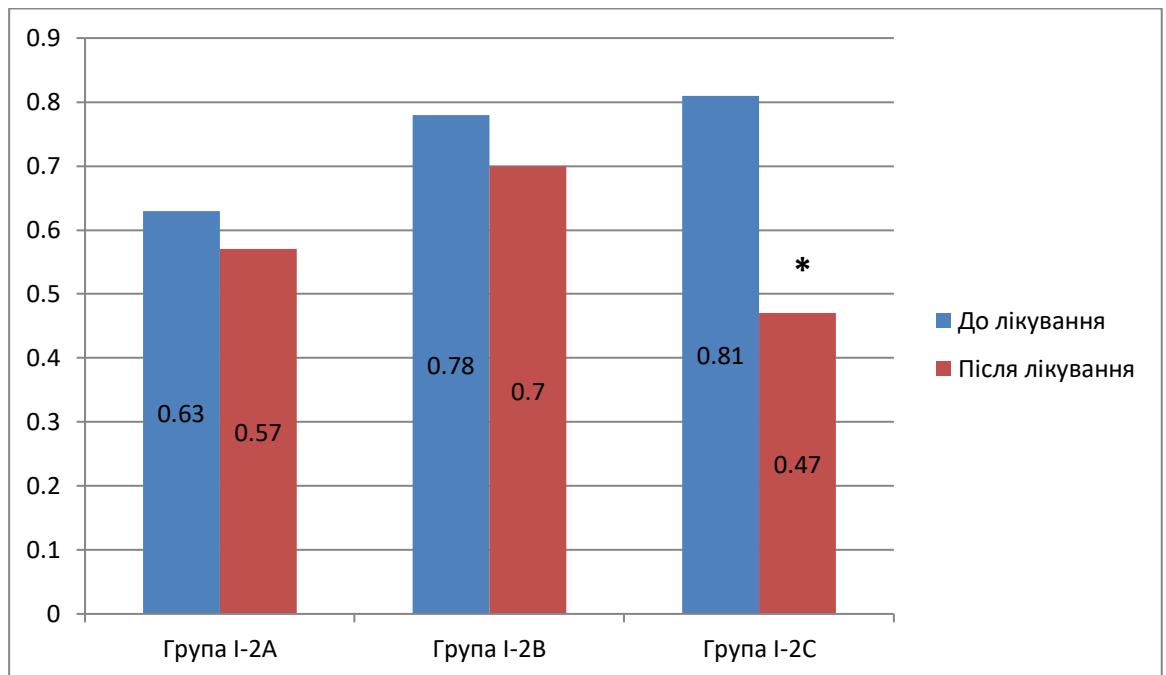
Примітка: * - статистична значущість різниці до та після лікування ($p < 0,05$)
 Рис.5.4. Рівень лептину до та після лікування (нг/мл)

При повторному вимірюванні рівня греліну після 3-х місячного лікування було визначено, що у пацієнтів групи I-2A його рівень зріс на 0,8 нг/мл ($p > 0,05$); у хворих групи I-2B на 1,1 нг/мл ($p > 0,05$); у пацієнтів групи I-2C на 5,3 нг/мл ($p < 0,05$). Тобто статистично значуще зростання рівня греліну відбулося лише в групі I-2C (рис. 5.5).



Примітка: * - статистична значущість різниці до та після лікування ($p < 0,05$)
 Рис.5.5. Рівень греліну до та після лікування (нг/мл)

Був проведений розрахунок індексу лептин/грелін у пацієнтів груп I-2A, I-2B та I-2C до та після застосування цукрознижувальної терапії (рис. 5.6).



Примітка: * - статистична значущість різниці до та після лікування ($p < 0,05$)

Рис.5.6. Індекс лептин/грелін до та після лікування

Лише у групі I-2C відбулися істотні зміни індексу лептин/грелін. В інших групах пацієнтів статистично значущих змін не відбулося.

Резумуючи вплив ЦЗП на ПХП, можна стверджувати, що монотерапія метформіном або ж його комбінація із дапагліфлозином не чиняє значного ефекту на ХП, оскільки пацієнти продовжували страждати від переїдання, споживати високий відсоток добового раціону після вечері або ж вночі, а також відчували значний психоемоційний дистрес. Ліраглутид при додаванні до метформіну усував прояви КП у 40 % випадків, а СНП – у 50 %.

Висновки до розділу 5

5.1. Монотерапія метформіном у пацієнтів із ЦД 2 типу та ожирінням/НМТ протягом 3-х місяців знижувала рівень HbA1c середньому на 0,5 % ($p <$

- 0,05), проте істотно не впливала на масу тіла, ІМТ, рівні лептину, греліну та напади переїдання.
- 5.2. Застосування метформіну в комбінації із дапагліфлозином знижувала рівень HbA1c в середньому на 1,5 % ($p < 0,05$), масу тіла на 2,6 кг ($p < 0,05$), ІМТ на $0,6 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,05$), а також підвищувала ШКФ на $8,7 \text{ мл/хв./1,73 м}^2$ ($p < 0,05$), проте істотно не впливала рівні лептину, греліну та напади переїдання.
- 5.3. Комбінація метформіну із ліраглутидом після 3-х місяців застосування знижувала рівень HbA1c на 2,2 % ($p < 0,05$), масу тіла на 6,3 кг ($p < 0,05$), ІМТ на $2,3 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,05$), рівень лептину на 3,1 нг/мл ($p < 0,05$), а також підвищувала рівень греліну на 5,3 нг/мл ($p < 0,05$). Також згадана комбінація препаратів зменшувала кількість нападів переїдання у 40 % пацієнтів із КП та у 50 % пацієнтів із СНП.

За матеріалами, які викладені в розділі, опубліковані наступні наукові публікації: [174], апробовані на наукових конференціях [175].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

ЦД – одне з найпоширеніших хронічних захворювань у світі. ЦД визнаний ВООЗ неінфекційною епідемією. На сьогодні у світі нараховується близько 537 млн хворих на дане захворювання, кількість яких, за прогнозами IDF та ВООЗ, у 2045 році становитиме 700 млн [93]. За даними МОЗ кількість хворих на ЦД в Україні становить 1,3 млн [232]. Згідно з дослідженням STEPS лише 44,3 % людей з підвищеним рівнем глюкози або діагностованим ЦД в Україні приймають ЦЗП, що свідчить про низьку прихильність населення до лікування цього захворювання [213].

Кількість пацієнтів із ЦД зростає за рахунок стрімкого зростання поширеності ЦД 2 типу. В середньому ЦД 2 типу складає 85-90 % від усіх форм діабету [101]. Відомо, що 80 % хворих із ЦД 2 типу страждають від ожиріння або НМТ [145]. Ожиріння належить до найпоширеніших метаболічних захворювань у світі. В Європі поширеність НМТ та ожиріння становить 59 % з вищою поширеністю серед чоловіків (63 %), ніж серед жінок (54 %) [72]. В Україні за даними ВООЗ у 2016 р. поширеність ожиріння/НМТ становила 58,4 % [72]. Згідно з Міжнародним атласом ожиріння, до 2035 року 1,9 млрд населення світу страждатимуть від ожиріння [116].

Основним типом ожиріння є аліментарно-конституційне, яке виникає внаслідок перевищення кількості спожитих калорій над їх потребою, тобто вирішальними факторами в даному випадку є переїдання та низька фізична активність [117].

Контроль ХП покладений на гіпоталамус, а саме, РОМС нейрони та нейрони NPY/AgRP [31,182]. Активація або супресія даних структур ГМ здійснюється різними нейромедіаторними та гормональними сполуками, в тому числі лептином, греліном та периферійним серотоніном [80, 136, 214]. Лептин призводить до гальмування процесу вживання їжі шляхом підвищення активності РОМС нейронів та секреції α -MSH, що викликає відчуття ситості. Грелін зумовлює активацію нейронів NPY/AgR, які належать до орексогенних

пептидів, та зумовлюють відчуття голоду. Периферійний серотонін бере участь в регуляції рівня глікемії, впливаючи на секрецію інсуліну [120, 150].

Одним з факторів ризику розвитку ожиріння є ПХП, які складають групу психічно обумовлених синдромів, пов'язаних з порушенням вживання їжі та сприйняттям власного тіла і його форми, що призводить до погіршення фізичного та психосоціального здоров'я [6]. У пацієнтів із ЦД 2 типу та ожирінням/НМТ найчастіше виникають КП та СНП [50, 64, 99].

ПХП – це група психічно обумовлених синдромів, пов'язаних з порушенням вживання їжі та сприйняттям власного тіла та його форми, що призводять до погіршення фізичного та психосоціального здоров'я [6]. Важливою характеристикою ПХП є надмірна стурбованість щодо сприйняття власної маси тіла та його форми. Існують різні типи ПХП, серед яких виділяють: нервову анорексію, нервову булімію, КП, інші уточнені типи ПХП (в тому числі СНП) та інші не уточнені ПХП. Лише один тип ПХП може бути діагностований в однієї особи [6].

Відомо, що ПХП зустрічаються у 3 рази частіше серед пацієнтів із ЦД 2 типу в порівнянні із загальною популяцією. Найпоширенішими видами ПХП серед даної категорії пацієнтів є КП та СНП [50, 64]. Це пов'язано з тим, що особи із ЦД 2 типу переважно мають ожиріння або ж НМТ. Відповідно, це вказує на позитивний енергетичний баланс через вживання надмірної кількості калорій та/або низьку фізичну активність [117].

Існують різні дані щодо рівнів вищезгаданих гормонально-метаболічних сполук при КП та СНП. Саме тому вивчення впливу лептину, греліну та периферійного серотоніну у пацієнтів із ПХП під впливом ЦЗП, а саме метформіну, дапагліфлозину та ліраглутиду, дозволить покращити надання лікувальної допомоги даній групі осіб, що і визначило мету і завдання нашого дослідження.

Клінічне дослідження проводилося згідно Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» [72]. Дослідження було

погоджено комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол №10 від 16 грудня 2019 р., протокол №3 від 20 березня 2023 р.).

Для досягнення поставленої мети та виконання завдань відповідно до дизайну дослідження робота виконувалась у декілька етапів.

На першому етапі було проведено переклад та адаптацію англомовних версій ОВКП та ОСНП для україномовної популяції із подальшим їх застосуванням серед 327 осіб із ЦД 2 типу та ожирінням/НМТ для встановлення поширеності КП та СНП серед даної категорії осіб. Опитувальники, які використовувалися, були адаптовані та валідовані для застосування в україномовній популяції. До опитувальників також були додані запитання для визначення взаємозв'язку між початком ЦД та ПХП, впливом стресу на ініціацію ПХП, встановлення харчових звичок в сім'ї та вибір продуктів під час нападів переїдання.

Наступним етапом було проведення антропометричних та лабораторних досліджень у 115 пацієнтів, які підписали інформовану згоду щодо подальшої участі в дослідженні, та їх розподіл на дві досліджувані групи: група I-1 (n= 83) – пацієнти із ЦД 2 типу з ожирінням/НМТ без ПХП; група I-2 (n= 32) – пацієнти із ЦД 2 типу з ожирінням/НМТ та одним із ПХП (КП чи СНП). У контрольну групу (n= 30) увійшли особи із ожирінням/НМТ без будь-яких порушень вуглеводного обміну та без ПХП. Усім учасникам дослідження було проведено наступні обстеження: вимірювання зросту та маси тіла, розрахунок ІМТ, визначення рівня HbA1c, АЛТ, АСТ, креатиніну, сечовини, ШКФ, 3-ХС, лептину, греліну та периферійного серотоніну.

Останній етап дослідження включав розподіл осіб із ПХП (n= 32) на три досліджувані групи та рандомного призначення їм ЦЗП: група I-2А (n= 10) отримувала монотерапію метформіном; група I-2В (n= 13) – приймала подвійну терапію метформіном та дапагліфлозином; група I-2С (n= 9) застосовувала метформін та ліраглутид. Цей етап дослідження тривав 3 місяці, після чого усім

учасникам повторно проводився антропометричний замір, визначення лабораторних показників та анкетування.

Згідно з даними літератури поширеність КП в осіб із ЦД2Т коливається від 2,5 до 25,6 % [82]. Велика розбіжність поширеності КП у різних дослідженнях пояснюється різними критеріями постановки діагнозу, зазначеними у DSM-4 та DSM-5 [82]. У нашому дослідженні у 18 % (n= 59) осіб із ЦД 2 типу та ожирінням/НМТ було встановлено КП.

Поширеність СНП серед осіб із ЦД 2 типу становить від 6 до 16 % [51]. За даними першого етапу нашого дослідження вона становила 13,1%.

Відомо, що ПХП частіше розвиваються у жінок, ніж у чоловіків [99]. У нашому дослідженні відсоток жінок із КП становив 67 % (n= 39), відсоток чоловіків – 33 % (n= 19). СНП було встановлено у 60 % жінок (n= 25) та 40 % чоловіків (n= 17). Ці дані підтверджують більшу схильність жінок до розвитку ПХП.

У 62,7 % (n= 64) опитаних ПХП почалися до розвитку ЦД, що вказується і в результатах інших дослідників [51, 118, 127, 195]. Це демонструє важливість скринінгу осіб із гіперфагічними ПХП на виявлення ЦД 2 типу чи порушення толерантності до глюкози та початку його лікування на ранніх етапах, що дозволить попередити формування та прогресування хронічних ускладнень ЦД.

Згідно з даними літератури основним тригерним фактором початку гіперфагічних ПХП часто є стрес [190]. У нашому дослідженні 38,2 % (39) осіб повідомили, що перші напади переїдання виникли після дії стресового фактору. Це означає, що у стресових ситуаціях велика кількість людей для підтримки власного психоемоційного благополуччя починає переїдати. Проте ця компенсаторна поведінка лише короткочасно знижує рівень стресу, а також небезпечна віддаленими метаболічними порушеннями, зокрема, розвитком ЦД 2 типу та ожиріння.

У багатьох дослідженнях було продемонстровано, що особи із гіперфагічними ПХП під час нападів переїдання віддають перевагу простим вуглеводам та жирам [5, 36, 76]. У нашому дослідженні респонденти теж

обирали зазвичай солодощі (29,4 %), хлібо-булочні вироби (17,6 %) та фаст-фуд (26,4 %). Вибір таких продуктів харчування пояснюється імпульсивністю, яка притаманна особам із КП та СНП, а також необхідністю швидко отримати велику кількість калорій. Проте це знову ж таки несе в собі метаболічні ризики, оскільки прості вуглеводи не забезпечують довготривалого відчуття ситості, а високий рівень інсуліну, який секретується після їх споживання, підтримує постійне переїдання та посилює ліпогенез.

Харчові звички сім'ї перейняли 30,4 % осіб. А при опитуванні щодо того, в який період розпочалися перші епізоди переїдання, більшість респондентів (58 %) відповіли, що з дорослого віку, 27 % осіб – з дитячого віку, 15 % – з підліткового віку. Це свідчить про те, що у 42 % опитаних проблеми з харчуванням розпочалися ще з дитячого віку. Даний факт повинен насторожувати, оскільки захворюваність на ожиріння та ЦД 2 типу серед дитячого населення щорічно збільшується. А оскільки харчові звички формуються ще в дитячому віці, а потім переносяться і в доросле життя, їх формування має бути в пріоритеті у батьків. Це допоможе знизити захворюваність на ожиріння, ЦД 2 типу та гіперфагічні ПХП в майбутньому.

На наступному етапі, в який увійшли 115 осіб (83 – без ПХП, 32 – із ПХП), пацієнтам визначали антропометричні та лабораторні параметри, зокрема, масу тіла, ІМТ, HbA1c, АЛТ, АСТ, креатинін, сечовину, ШКФ та З-ХС, лептин, грелін та периферійний серотонін, а також порівнювали їхні результати із контрольною групою (n= 30).

Медіана віку досліджуваної групи складала 57 років (40-70), співвідношення жінок до чоловіків 72 : 43. Середня тривалість ЦД в основній когорті пацієнтів складала $10,4 \pm 6,8$ років, маса тіла $87,3 \pm 11,9$ кг, ІМТ $31,5 \pm 4,5$ кг/м². Контрольна група складалася із 30 учасників, медіана віку 45 років (40-70), співвідношення жінок до чоловіків 21 : 9, маса тіла $79,4 \pm 9,8$ кг, ІМТ $29,5 \pm 2,8$ кг/м². При порівнянні антропометричних показників досліджуваної групи І із контрольною не було виявлено статистично значущої різниці по всіх параметрах ($p > 0,05$).

Серед супутніх захворювань та ускладнень в осіб із ЦД 2 типу та ожирінням/НМТ найчастіше спостерігається: гіпертонічна хвороба (81,7 %), ішемічна хвороба серця (76,5 %), хронічна хвороба нирок (75,7 %), діабетична ретинопатія (54,8 %), неалкогольна жирова хвороба печінки (47,8 %), діабетична нейропатія (42,6 %), патологія щитоподібної залози (32,2 %) та хронічний пієлонефрит (10,4 %).

Результати деяких досліджень демонстрували, що в осіб із ПХП вищий ІМТ порівняно з особами без них [129, 151]. Проте результати нашого дослідження цього не підтвердили ($30,5 \pm 4,2$ кг/м² vs $33,3 \pm 5,6$ кг/м², $p > 0,05$). Існують суперечливі дані і щодо рівня HbA1c, який в одних дослідженнях був вищий в осіб із КП [64]. Однак наші результати демонструють відсутність впливу ПХП на рівень HbA1c ($10 \pm 2,6$ % vs $10,8 \pm 1,7$ %, $p > 0,05$).

При порівнянні рівнів сечовини, креатиніну, ШКФ, АЛТ, АСТ, лептину, греліну та периферійного серотоніну між контрольною та досліджуваною групою І статистично значущої різниці виявлено не було ($p > 0,05$). У контрольній групі був статистично нижчий рівень HbA1c ($p < 0,01$), що пояснюється відсутністю в учасників будь-яких порушень вуглеводного обміну.

Роль лептину в контролі ХП пов'язана із його безпосереднім впливом на гіпоталамус, що призводить до гальмування процесів стимуляції прийому їжі та підвищення енерговитрат організму [131, 200]. З цього можна зробити висновок, що в осіб із ПХП виникає ще більш значна лептинорезистентність та нечутливість до його анорексогенної дії.

Відомо, що в осіб із гіперфагічними ПХП спостерігається підвищений рівень лептину [46, 135]. Наші результати продемонстрували, що пацієнтам із КП або СНП також притаманна гіперлептинемія (середній рівень лептину $12,6 \pm 9$ нг/мл) порівняно з групою без ПХП ($7,8 \pm 4,3$ нг/мл, $p < 0,05$) та контрольною групою ($9,2 \pm 5$ нг/мл, $p < 0,05$). Наявність ЦД 2 типу не впливає на рівень лептину ($6,51 \pm 4,3$ нг/мл vs $9,2 \pm 5$ нг/мл, $p > 0,05$), а вирішальну роль у його підвищенні відіграє наявність ожиріння/НМТ [200, 217, 231].

Крім того, вищий рівень лептину був притаманний жінкам порівняно з чоловіками ($7,36 \pm 3,73$ нг/мл vs $3,84 \pm 1,79$ нг/мл, $p < 0,05$). Гендерна залежність рівня лептину пояснюється тим, що незалежно від показника ІМТ у жінок вищий відсоток жирової тканини порівняно з чоловіками, відповідно і кількість адипоцитів, які продукують лептин, - вища. Крім того, показник лептину залежить від рівня естрогенів, оскільки в жінок в період менопаузи рівень лептину – знижується; в свою чергу рівень андрогенів негативно корелює із лептином [131, 200].

Грелін належить до орексогенних гормонів і стимулює голод та прийом їжі [104]. Відомо, що в осіб з ожирінням та ЦД 2 типу рівень греліну знижується, що пов'язують із фізіологічною адаптацією організму до позитивного енергетичного балансу, який виникає при вищезгаданих захворюваннях [15, 163, 180, 183, 199]. При порівнянні рівня греліну в осіб з ЦД 2 типу та ожирінням/НМТ та без порушень вуглеводного обміну, його показники не відрізнялися ($24,6 \pm 15,8$ нг/мл та $23,9 \pm 7,2$ нг/мл, $p > 0,05$), що підкреслює відсутність впливу наявності ЦД 2 типу на концентрацію греліну.

Згідно з науковими дослідженнями рівень греліну знижується у пацієнтів із ожирінням, ЦД 2 типу та гіперфагічними ПХП, що пов'язують із фізіологічною адаптацією організму до позитивного енергетичного балансу, який виникає при вищезгаданих захворюваннях [15, 163, 180, 183, 199]. У нашому дослідженні найнижчий рівень греліну був зафіксований у групі з ПХП ($17,1 \pm 7,7$ нг/мл, $p < 0,05$), Низький рівень греліну в осіб із ПХП демонструє адаптивну реакцію організму до умов надмірного споживання калорій та намагання супресувати відчуття голоду.

Існує дві форми серотоніну: центральний, який виконує роль нейромедіатора, та периферійний, функції якого досі активно вивчаються. Зокрема, він проявляє ауто- та паракринну дію шляхом впливу на 5-НТЗ рецептори, що призводить до підвищення виділення інсуліну, стимульованого високим рівнем глюкози [102, 150]. У нашому дослідженні ми визначили, що рівні периферійного серотоніну не залежать від наявності КП або ж СНП ($p >$

0,05 при порівнянні усіх досліджуваних груп). Із цього можна зробити висновок, що периферійний серотонін не відіграє важливої ролі у формуванні та підтримці ПХП.

Як відомо, лептин виробляється адипоцитами жирової тканини, тому його рівень залежить від об'єму жирової тканини в організмі [131]. Рівень лептину прямо корелює із масою тіла як в осіб із ЦД 2 типу та ожирінням чи НМТ ($r = 0,04$, $p < 0,05$), так і в осіб без будь яких порушень вуглеводного обміну, проте із ожирінням чи НМТ ($r = 0,04$, $p < 0,05$). Оскільки показник маси тіла входить у формулу для розрахунку ІМТ, його значення теж прямо корелює із рівнем лептину ($r = 0,39$, $p < 0,05$ для осіб із ЦД 2 типу; $r = 0,39$, $p = 0,01$ – для осіб без ЦД 2 типу). Це ще раз підкреслює відсутність впливу наявності ЦД на показники лептину.

Екскреція лептину відбувається завдяки гломерулярній фільтрації у нирках [126]. Тому підвищення його рівня може вказувати на зниження ШКФ [126]. В осіб із ЦД 2 типу та ожирінням/НМТ незалежно від наявності ПХП існує пряма кореляція рівнем лептину та креатиніном ($r = 0,52$; $p < 0,01$), а також лептином та рівнем сечовини ($r = 0,41$; $p < 0,01$), що відображає потенційну роль лептину як маркера оцінки фільтраційної здатності нирок.

Підсумовуючи, можна стверджувати, що найвищий рівень лептину притаманний жінкам із ЦД 2 типу, ожирінням/НМТ та КП/СНП, тобто рівень лептину залежить від статі, об'єму жирової тканини та наявності гіперфагічних ПХП.

Периферійний серотонін проявляє ауто- та паракринну дію на секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози, стимулюючи його виділення при підвищенні рівня глікемії [102, 150]. Його рівень зворотно корелює із показником HbA1c ($r = - 0,28$, $p < 0,05$), що підкреслює його вплив на розвиток ІР та інсуліносекреторної недостатності підшлункової залози.

Лептин та грелін належить до основних адипокінів, які контролюють відчуття голоду та ситості. Враховуючи взаємодію згаданих гормонів, їхнє відношення визначають як сигнал для посилення відчуття голоду та називають

«танго лептину та греліну» [180]. У пацієнтів із ожирінням, ЦД 2 типу та метаболічним синдромом згаданий індекс є вищим порівняно з особами без цих захворювань [180].

В іншому дослідженні було показано, що визначення індексу лептин/грелін перед початком лікування ожиріння могло бути неінвазивним показником для персоналізації терапії. Пацієнти із вищим індексом лептин/грелін перед лікуванням ожиріння за допомогою дієтотерапії були більш схильні повторно набирати втрачену масу тіла [3].

У нашому дослідженні індекс лептин/грелін істотно не відрізнявся у пацієнтів з ожирінням/НМТ та аналогічними пацієнтами з ЦД 2 типу (0,39 vs 0,38, $p > 0,05$). Тобто наявність порушень вуглеводного обміну не впливало на згаданий показник, а його рівень залежав лише від об'єму жирової тканини.

У пацієнтів з гіперфагічними ПХП зміна індексу лептин/грелін не вивчався. У нашому дослідженні при порівнянні відношення лептин/грелін у пацієнтів з та без ПХП, статистично вищий показник був виявлений в осіб з КП чи СНП (0,32 vs 0,78, $p < 0,05$).

Для лікування ЦД 2 типу та ожиріння, окрім призначення цукрознижувальної терапії, необхідно модифікувати спосіб життя для зменшення маси тіла, включаючи дієтичні рекомендації та фізичні навантаження. У нашому дослідженні маса тіла у пацієнтів всіх досліджуваних груп зменшилася з $96,6 \pm 14,8$ кг до $93,1 \pm 12,8$ кг, $p < 0,05$ (в середньому на 3,5 кг) після 3-х місяців лікування. ІМТ теж знизився з $34,2 \pm 5,6$ кг/м² до $33,2$ кг/м², $p < 0,05$ (в середньому на 1,0 кг/м²). А у 12,5 % пацієнтів із ПХП знизилася кількість нападів переїдання.

Також у пацієнтів, у яких знизилася маса тіла, рівень лептину зменшився з $13,1 \pm 7,8$ нг/мл до $11,6 \pm 6,5$ нг/мл, а рівень греліну збільшився з $17,8 \pm 10,5$ нг/мл до $20,2 \pm 11,4$ нг/мл.

ЦЗП проявляють різну дію на масу тіла у пацієнтів із ЦД 2 типу. Згідно з рекомендаціями ADA та EASD препаратом 1-ої лінії лікування ЦД 2 типу є метформін, а препаратами 2-ої лінії – іНЗКТГ-2 та арГПП-1 [47].

Дослідники припускають, що зниження маси тіла під час прийому метформіну відбувається переважно через те, що він зумовлює споживання нижчої кількості калорій, а не через підвищення енерговитрат організму [112]. Найбільш прихильні до лікування пацієнти втрачають в середньому 3,5% від вихідної маси тіла, а у найменш прихильних - маса тіла статистично значущо не змінюється [90].

Через посередній та нестабільний ефект метформіну на масу тіла FDA не затверджує його як лікувальний засіб від ожиріння. Практичні рекомендації щодо фармакологічного лікування ожиріння 2015 року Європейської асоціації ендокринологів (ESE) не рекомендують застосовувати метформін як монотерапію для пацієнтів з ожирінням без таких метаболічних порушень, як ЦД 2 типу [7]. У рекомендаціях 2016 року від Американської асоціації клінічних ендокринологів (AAACE) та Американського коледжу ендокринологів (ACE) щодо лікування ожиріння було зазначено, що використання метформіну в осіб з ожирінням можливе лише у випадку доведених предіабету або IP, які не компенсуються зміною способу життя або іншими препаратами для лікування ожиріння [68].

У нашом дослідженні при застосуванні метформіну у дозі 2000 мг/добу впродовж 3-х місяців маса тіла знижувалася в середньому на 1,5 кг, а ІМТ - на 0,2 кг/м² проте статистичної значущості ці зміни не мали ($p > 0,05$ для обох показників). Тобто метформін є нейтральним відносно маси тіла і не може бути рекомендованим як засіб для лікування ожиріння/НМТ.

іНЗКТГ-2 знижують масу тіла завдяки підвищенню екскреції глюкози з сечею, що призводить до виведення близько 60-100 г глюкози за добу і втрати підшкірного та вісцерального жиру через підвищення активності ліполізу та рівня циркулюючих кетонових тіл [56, 220]. Проте через підвищення апетиту як адаптивної реакції до втрати калорій очікуване зниження маси тіла не настільки значне [61]. Існує багато наукових досліджень, в яких вивчався вплив іНЗКТГ-2 на масу тіла. Результати мета-аналізу продемонстрували зниження маси тіла на

1,5-2 кг при застосуванні монотерапії різними представниками іНЗКТГ-2 порівняно з плацебо [115, 128, 130, 222].

Результати нашого дослідження демонструють, що при застосуванні комбінації метформіну 2000 мг/добу та дапагліфлозину 10 мг/добу маса тіла знижується в середньому на 2,6 кг ($p < 0,05$), а ІМТ – на 0,6 кг/м² ($p < 0,05$). Ці зміни були статистично значущими, що вказує на позитивний ефект даної комбінації на об'єм жирової тканини. Проте важливо зазначити, що для більшої ефективності застосування дапагліфлозину як засобу для зниження маси тіла, його необхідно комбінувати із препаратами, які супресують відчуття голоду [113].

Одним із класів ЦЗП, які затверджені не лише для менеджменту ЦД 2 типу, а й для лікування ожиріння в осіб без будь-яких порушень вуглеводного обміну, є арГПП-1 [9, 29, 138, 224]. У 2014 році FDA затвердило ліраглутид в дозі 3,0 мг/добу, а в 2021 році семаглутид у дозі 2,4 мг 1 раз на тиждень, як препарати для лікування хронічного ожиріння, а також НМТ при ІМТ ≥ 27 кг/м² та наявності коморбідної патології, зумовленої ожирінням [8-10, 22, 48, 137, 160, 178, 225]. Ефекти ГПП-1 на апетит реалізуються через різні механізми. Одним із них є те, що він сповільнює спорожнення шлунку та зменшує перистальтику кишечника [179]. Інший виникає завдяки паракринній дії ГПП-1 у ядрі самотнього шляху та стимуляції рецепторів, які відповідають за продукцію РОМС – одного з анорексогенних медіаторів [23, 194].

При порівнянні ефективності ліраглутиду та семаглутиду в осіб з ІМТ ≥ 30 кг/м² або ≥ 27 кг/м² та захворюваннями, асоційованими з ожирінням, було встановлено, що застосування ліраглутиду в дозі 3,0 мг/добу впродовж 68 тижнів зумовлює зниження маси тіла в середньому на 6,4 % від початкової, а семаглутид в дозі 2,4 мг 1 раз на тиждень – на 15,8 %.

Оскільки семаглутид на час проведення нашого дослідження не був затверджений для використання в Україні, ми застосовували лише комбінацію метформіну 2000 мг/добу із ліраглутидом 1,8 мг/добу. Наші результати продемонстрували, що дана комбінація призводить до зниження маси тіла в

середньому на 6,3 кг ($p < 0,05$) та ІМТ на 2,3 кг/м² ($p < 0,05$). При порівнянні отриманих даних можна стверджувати, що ліраглутид із метформіном є найбільш ефективною комбінацією для зниження маси тіла, оскільки арГПП-1 володіють як прямими, так і непрямими ефектами на мобілізацію жирових відкладень та ХП.

Метформін, а також його комбінація із дапагліфлозином або ж ліраглутидом входять в консенсусний звіт ADA та EASD по менеджменту гіперглікемії у пацієнтів із ЦД 2 типу [47]. Основним критерієм ефективності їх застосування є зниження рівня HbA1c. У нашому дослідженні після 3-х місяців монотерапії метформіном рівень HbA1c знизився в середньому на 0,5 % ($p < 0,05$); при комбінації метформіну із дапагліфлозином – на 1,5 % ($p < 0,05$); а у випадку подвійної терапії метформіном із ліраглутидом - на 2,2 % ($p < 0,05$). Незважаючи на те, що всі зміни, які відбулися, були статистично значущими, найбільший цукрознижувальний ефект продемонструвала комбінація арГПП-1 із метформіном, що пояснюється також зниженням маси тіла та зменшенням ІР.

Було неодноразово зазначено, що рівень лептину прямо пропорційно залежить від кількості жирової тканини в організмі людини, а також від наявності гіперфагічних ПХП. арГПП-1, зокрема, ліраглутид, зумовлюють найбільшу втрату маси тіла порівняно з іншими ЦЗП. Тому його застосування у даної категорії осіб призводить до статистично значущого зниження рівня лептину (в середньому на 3,1 нг/мл; $p < 0,05$). Попри те, що комбінація метформіну із дапагліфлозином теж допомагає знизити масу тіла (в середньому на 2,6 кг, $p < 0,05$), рівень лептину статистично значущо не змінюється (в середньому зниження на 0,6 нг/мл, $p > 0,05$). Монотерапія метформіном виявляє нейтральний ефект на масу тіла, відповідно і на рівень лептину (зниження в середньому на 0,7 нг/мл, $p > 0,05$).

Пояснити відсутність ефекту дапагліфлозину на рівень лептину можна тим, що втрата калорій через глюкозурію, яку він зумовлює, викликає також адаптивну реакцію у вигляді додаткового вживання їжі. В свою чергу ліраглутид здатний впливати на центри ситості та голоду і супресувати

переїдання. Тому він здатний нормалізувати ХП та збільшувати чутливість гіпоталамусу до анорексогоенної дії лептину. Внаслідок цього адипоцити зменшують продукцію лептину, оскільки для створення відчуття ситості більше не потрібно його супрафізіологічного рівня.

Відомо, що метформін впливає на IP через аденозинмонофосфат-активовану кіназу у печінці, скелетних м'язах та жировій тканині, тому справедливо припустити, що він змінює її активність і в гіпоталамусі. Одна із функцій даного ферменту полягає в активації вироблення NPY/AgRP через сигнали греліну. Метформін блокує грелін-індуковану активацію аденозинмонофосфат-активованої кінази, що спричиняє зниження секреції анорексогоенних пептидів, в тому числі греліну, та зменшення відчуття голоду [185]. Однак результати нашого дослідження продемонстрували відсутність статистично значущого впливу монотерапії метформіном на рівень греліну (збільшення рівня на 0,8 нг/мл, $p > 0,05$).

Вивчення впливу іНЗКТГ-2, зокрема, дапагліфлозину, на рівень греліну не проводилося. Після 3-х місячного застосування вищезгаданого препарату в комбінації із метоформіном не було знайдено статистично значущих змін рівня греліну (зниження на 1,1 нг/мл, $p > 0,05$).

Ліраглутид проявляє свої анорексогоенні властивості завдяки паракринній дії GPP-1 у ядрі садинокого шляху та стимуляції рецепторів, які відповідають за експресію POMC нейронів [23,194]. Їхня активація викликає не лише підвищення продукції α -MSH, але й інгібування експресії NPY/AgRP. Тому можна припустити, що це супроводжуватиметься зниженням вироблення греліну клітинами слизової оболонки шлунку. Отримані результати застосування метформіну та ліраглутиду впродовж 3-х місяців показали, що дана комбінація призводить до статистично значущого зниження рівня греліну (в середньому на 5,3 нг/мл, $p < 0,05$). Цей ефект може слугувати маркером нормалізації ХП, оскільки відсутність нападів переїдання зупиняє необхідність супресії центральними структурами ГМ вироблення греліну.

Також після застосування загаданої комбінації відбулося істотне зниження індексу лептин/грелін з 0,81 до 0,47 ($p < 0,05$). Оскільки згаданий індекс вважається сигналом для посилення відчуття голоду, то можна припустити, що його зниження після 3-х місячного застосування метформіну та ліраглутиду є ознакою зменшення проявів лептинорезистентності та відновлення відчуття ситості. При застосуванні монотерапії метформіном та його комбінації із дапагліфлозином статистично значущих змін індексу лептин/грелін не відбулося ($p > 0,05$ для пацієнтів обох груп).

ІНЗКТГ-2, окрім цукрознижувального ефекту, володіють позитивно впливом на функціональний стан нирок. У нашому дослідженні комбінація метформіну та дапагліфлозину знижувала рівень креатиніну в середньому на 14,8 мкмоль/л ($p < 0,05$) та підвищувала показник ШКФ в середньому на 8,7 мл/хв./1,73 м² ($p < 0,05$).

Для оцінки перебігу гіперфагічних ПХП важливо проводити реанкетування за допомогою валідованих опитувальників. Вони допомагають оцінити не лише фактичну кількість епізодів переїдання, а й психоемоційний дискомфорт, який є важливою частиною КП та СНП. Результати нашого дослідження продемонстрували, що після 3-х місяців застосування комбінації метформіну та ліраглутиду у 40 % пацієнтів зникла компульсивна ХП, а 50 % позбулися СНП. При застосуванні монотерапії метформіну та комбінації дапагліфлозину із метформіном результати повторного заповнення ОВКП та ОСНП не змінилися.

Підсумовуюючи результати дисертаційної роботи, можна стверджувати, що комбінація метформіну із ліраглутидом забезпечує нормалізацію ХП. Зниження рівня лептину виникає не лише через зменшення маси тіла, а й завдяки відновленню чутливості центральних структур, відповідальних за відчуття ситості, до його дії та зменшенням лептинорезистентності. У той же час збільшення рівня греліну при застосуванні ліраглутиду вказує на відновлення фізіологічного відчуття голоду в осіб із КП та СНП, що підтверджується також зниженням відношення лептин/грелін. Об'єктивним

методом оцінки лікування ПХП є реанкетування за допомогою ОВКП та ОСНП, які відображають як кількість епізодів переїдання, так і психоемоційну складову ПХП.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове рішення і теоретичне обґрунтування важливого завдання – покращення діагностики та лікування гіперфагічних ПХП в осіб із ЦД 2 типу та ожирінням/НМТ шляхом удосконалення діагностичних та лікувальних заходів на основі вивчення змін гормонально-метаболічних показників, які контролюють ХП, під впливом ЦЗП.

1. За даними опитувальників (ОВКП та ОСНП) в осіб із ЦД 2 типу та ожирінням/НМТ поширеність КП становить 18 %, СНП – 13,1 %. У більшості випадків (62,7 %) дані ПХП виникають ще до початку ЦД 2 типу, у 42,2 % - в дитинстві чи підлітковому періоді. У 38,2 % осіб тригерним фактором початку ПХП є стрес, а третина осіб із ПХП (29,4 %) обирають прості вуглеводи при нападах переїдання.
2. В осіб із ЦД 2 типу з ожирінням/НМТ та супутніми ПХП спостерігається вищий рівень лептину ($13,7 \pm 9$ нг/мл, $p < 0,05$) порівняно із пацієнтами з ЦД 2 типу із ожирінням/НМТ, проте без ПХП ($6,51 \pm 4,3$ нг/мл) або ж особами із ожирінням/НМТ без будь-яких порушень вуглеводного обміну та без ПХП ($9,2 \pm 5$ нг/мл). В осіб із ЦД 2 типу з ожирінням/НМТ та супутніми ПХП визначається найнижчий рівень греліну ($17,1 \pm 7,7$ нг/мл, $p < 0,05$) порівняно із особами з ЦД 2 типу та ожирінням/НМТ, проте без ПХП ($24,6 \pm 15,8$ нг/мл) та людьми із ожирінням/НМТ без будь-яких порушень вуглеводного обміну та без ПХП ($23,9 \pm 7,2$ нг/мл), а також вищий індекс лептин/грелін ($0,32$ vs $0,78$, $p < 0,05$).
3. Зниження маси тіла призводить до нормалізації ПХП у 12,5 % пацієнтів, а також зменшення рівня лептину з $13,1 \pm 7,8$ нг/мл до $11,6 \pm 6,5$ нг/мл, $p < 0,05$ та підвищення рівня греліну з $17,8 \pm 10,5$ нг/мл до $20,2 \pm 11,4$ нг/мл, $p < 0,05$.
4. Дапагліфлозин в комбінації з метформіном позитивно впливає на масу тіла та ІМТ, що відображається статистично значущим зниженням вищевказаних показників (зниження маси тіла в середньому на 2,6 кг

та ІМТ на 1,5 % від початкового, $p < 0,05$ для обох показників). Застосування ліраглутиду та метформіну впродовж 3-х місяців знижує масу тіла в середньому на 6,3 кг ($p < 0,05$) та ІМТ на 2,2 % від початкового рівня ($p < 0,05$). Ліраглутид в комбінації із метформіном знижує рівень лептину в середньому на 3,1 нг/мл ($p < 0,05$), підвищує рівень греліну (на 5,3 нг/мл, $p < 0,05$) та знижує індекс лептин/грелін (0,81 vs 0,47, $p < 0,05$) впродовж 3-х місяців застосування.

5. Комбінація ліраглутиду із метформіном покращує гіперфагічну ХП, оскільки результати ОВКП та ОСНП продемонстрували відсутність нападів КП у 40 % осіб та СНП у 50 % випадків після 3-х місяців застосування вищезгаданих препаратів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Усім пацієнтам із ЦД 2 типу та ожирінням/НМТ доцільно проводити анкетування щодо наявності в них супутніх гіперфагічних ПХП – КП або СНП. Для цього варто використовувати адаптовані та валідовані в україномовній популяції ОВКП та ОСНП (додаток Г та Г').
2. В усіх осіб із гіперфагічною ХП та нападами переїдання необхідно проводити лабораторні дослідження для діагностики ймовірних порушень вуглеводного обміну (ЦД 2 типу/переддіабету).
3. У випадку виявлення КП та СНП в осіб із ЦД 2 типу та ожирінням/НМТ за відсутності протипоказів препаратами вибору для менеджменту таких пацієнтів є комбінація метформіну із ліраглутидом, оскільки вони знижують кількості нападів переїдання та зменшують психоемоційний дискомфорт.
4. Визначення рівня лептину та індексу лептин/грелін можуть бути не лише маркером діагностики ожиріння/НМТ, але і наявності гіперфагічних ПХП, оскільки їхні підвищені показники вказують на наявність гіперфагічної ХП. А зниження вищезгаданих показників вказує на зменшення проявів КП та СНП.
5. Застосування комбінації метформіну та дапагліфлозину дозволяє зменшити рівень HbA1c, масу тіла та ІМТ, покращити показник ШКФ.
6. Повторне анкетування із застосуванням валідованих опитувальників після лікування ліраглутидом допомагає оцінити динаміку лікування КП та СНП.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abraham, T. M., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Yanovski, J. A., & Fox, C. S. (2014). Metabolic characterization of adults with binge eating in the general population: the Framingham Heart Study. *Obesity*, 22(11), 2441-2449.
2. Adami, G. F., Carbone, F., Montecucco, F., Camerini, G., & Cordera, R. (2019). Adipose tissue composition in obesity and after bariatric surgery. *Obesity surgery*, 29, 3030-3038.
3. Adamska-Patruno, E., Ostrowska, L., Goscik, J., Pietraszewska, B., Kretowski, A., & Gorska, M. (2018). The relationship between the leptin/ghrelin ratio and meals with various macronutrient contents in men with different nutritional status: A randomized crossover study. *Nutrition journal*, 17(1), 1-7.
4. Allison, K. C., Lundgren, J. D., O'Reardon, J. P., Geliebter, A., Gluck, M. E., Vinai, P., ... & Stunkard, A. J. (2010). Proposed diagnostic criteria for night eating syndrome. *International Journal of Eating Disorders*, 43(3), 241-247.
5. Allison, S., & Timmerman, G. M. (2007). Anatomy of a binge: food environment and characteristics of nonpurge binge episodes. *Eating Behaviors*, 8(1), 31-38.
6. Anderson, D. K., Lord, C., Risi, S., DiLavore, P. S., Shulman, C., Thurm, A., & Pickles, A. (2017). American Psychiatric Association.(2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders . Washington, DC: Author. The Linguistic and Cognitive Effects of Bilingualism on Children with Autism Spectrum Disorders, 21, 175.
7. Apovian, C. M., Aronne, L. J., Bessesen, D. H., McDonnell, M. E., Murad, M. H., Pagotto, U., ... & Still, C. D. (2015). Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(2), 342-362.
8. Astrup, A., Carraro, R., Finer, N., Harper, A., Kunesova, M., Lean, M. E. J., ... & Van Gaal, L. (2012). Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *International journal of obesity*, 36(6), 843-854.

9. Astrup, A., Rössner, S., Van Gaal, L., Rissanen, A., Niskanen, L., Al Hakim, M., ... & Lean, M. E. (2009). Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*, 374(9701), 1606-1616.
10. Astrup, A., Rössner, S., Van Gaal, L., Rissanen, A., Niskanen, L., Al Hakim, M., ... & Lean, M. E. (2009). Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*, 374(9701), 1606-1616.
11. Aubert, G., Mansuy, V., Voirol, M. J., Pellerin, L., & Pralong, F. P. (2011). The anorexigenic effects of metformin involve increases in hypothalamic leptin receptor expression. *Metabolism*, 60(3), 327-334.
12. Baceviciene, M., Jankauskiene, R., & Balciuniene, V. (2020). The role of body image, disordered eating and lifestyle on the quality of life in Lithuanian university students. *International journal of environmental research and public health*, 17(5), 1593.
13. Baggio, L. L., & Drucker, D. J. (2021). Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Molecular metabolism*, 46, 101090.
14. Bailey, C. J., Morales Villegas, E. C., Woo, V., Tang, W., Ptaszynska, A., & List, J. F. (2015). Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial. *Diabetic Medicine*, 32(4), 531-541.
15. Barazzoni, R., Zhu, X., DeBoer, M., Datta, R., Culler, M. D., Zanetti, M., ... & Marks, D. L. (2010). Combined effects of ghrelin and higher food intake enhance skeletal muscle mitochondrial oxidative capacity and AKT phosphorylation in rats with chronic kidney disease. *Kidney international*, 77(1), 23-28.
16. Baskaran, C., Eddy, K. T., Miller, K. K., Meenaghan, E., Misra, M., & Lawson, E. A. (2016). Leptin secretory dynamics and associated disordered eating psychopathology across the weight spectrum. *European Journal of Endocrinology*, 174(4), 503-512.

17. Bayad, S., Alp-Topbaş, Ö., Kocabaş, T., Elbir, M., Gökten-Ulusoy, D., Korkmaz, U., ... & Aydemir, Ö. (2021). Adaptation and the Psychometric Properties of Turkish version of the Structured Clinical Interview for the DSM-5-Personality Disorders-Clinician Version (SCID-5-PD/CV). *Turk Psikiyatri Dergisi*, 32(4), 267.
18. Bays, H. E., Weinstein, R., Law, G., & Canovatchel, W. (2014). Canagliflozin: effects in overweight and obese subjects without diabetes mellitus. *Obesity*, 22(4), 1042-1049.
19. Becker, A. E., Hadley Arrindell, A., Perloe, A., Fay, K., & Striegel-Moore, R. H. (2010). A qualitative study of perceived social barriers to care for eating disorders: perspectives from ethnically diverse health care consumers. *International Journal of Eating Disorders*, 43(7), 633-647.
20. Birketvedt, G. S., Geliebter, A., Florholmen, J., & Gluck, M. E. (2014). Neuroendocrine profile in the night eating syndrome. *Current obesity reports*, 3, 114-119.
21. Birketvedt, G. S., Geliebter, A., Kristiansen, I., Firgenschau, Y., Goll, R., & Florholmen, J. R. (2012). Diurnal secretion of ghrelin, growth hormone, insulin binding proteins, and prolactin in normal weight and overweight subjects with and without the night eating syndrome. *Appetite*, 59(3), 688-692.
22. Blackman, A., Foster, G. D., Zammit, G., Rosenberg, R., Aronne, L., Wadden, T., ... & Mignot, E. (2016). Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *International journal of obesity*, 40(8), 1310-1319.
23. Blevins, J. E., & Baskin, D. G. (2010). Hypothalamic-brainstem circuits controlling eating. *Frontiers in eating and weight regulation*, 63, 133-140.
24. Bolinder, J., Ljunggren, Ö., Johansson, L., Wilding, J., Langkilde, A. M., Sjöström, C. D., ... & Parikh, S. (2014). Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with

- type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16(2), 159-169.
25. Boseck, J. J., Engel, S. G., Allison, K. C., Crosby, R. D., Mitchell, J. E., & de Zwaan, M. (2007). The application of ecological momentary assessment to the study of night eating. *International Journal of Eating Disorders*, 40(3), 271-276.
26. Briggs, D. I., & Andrews, Z. B. (2011). Metabolic status regulates ghrelin function on energy homeostasis. *Neuroendocrinology*, 93(1), 48-57.
27. Broglio, F., Gottero, C., Prodam, F., Gauna, C., Muccioli, G., Papotti, M., ... & Ghigo, E. (2004). Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 3062-3065.
28. Brunault, P., Gaillard, P., Ballon, N., Couet, C., Isnard, P., Cook, S., ... & Courtois, R. (2016). Validation de la version française de la Binge Eating Scale: étude de sa structure factorielle, de sa consistance interne et de sa validité de construit en population clinique et non clinique. *L'Encéphale*, 42(5), 426-433.
29. Burcelin, R., & Gourdy, P. (2017). Harnessing glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the pharmacological treatment of overweight and obesity. *Obesity Reviews*, 18(1), 86-98.
30. Calugi, S., Milanese, C., Sartirana, M., El Ghoch, M., Sartori, F., Geccherle, E., ... & Dalle Grave, R. (2017). The Eating Disorder Examination Questionnaire: reliability and validity of the Italian version. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 22, 509-514.
31. Camilleri, M. (2015). Peripheral mechanisms in appetite regulation. *Gastroenterology*, 148(6), 1219-1233.
32. Canli, T., & Lesch, K. P. (2007). Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nature neuroscience*, 10(9), 1103-1109.

33. Carel le Roux AA, Fujioka K, Greenway F, et al. Reduction in the risk of developing type 2 diabetes with liraglutide 3.0 mg in people with prediabetes from the SCALE Obesity and Prediabetes randomized, double-blind, placebo-controlled trial, 2015.
34. Caroleo, M., Carbone, E. A., Greco, M., Corigliano, D. M., Arcidiacono, B., Fazia, G., ... & Brunetti, A. (2019). Brain-behavior-immune interaction: serum cytokines and growth factors in patients with eating disorders at extremes of the body mass index (BMI) spectrum. *Nutrients*, 11(9), 1995.
35. Celik, S., Kayar, Y., Akçakaya, R. Ö., Uyar, E. T., Kalkan, K., Yazıslı, V., ... & Yücel, B. (2015). Correlation of binge eating disorder with level of depression and glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients. *General Hospital Psychiatry*, 37(2), 116-119.
36. Chari, M., Lam, C. K., Wang, P. Y., & Lam, T. K. (2008). Activation of central lactate metabolism lowers glucose production in uncontrolled diabetes and diet-induced insulin resistance. *Diabetes*, 57(4), 836-840.
37. Cleator, J., Abbott, J., Judd, P., Sutton, C., & Wilding, J. P. H. (2012). Night eating syndrome: implications for severe obesity. *Nutrition & diabetes*, 2(9), e44-e44.
38. Cooke, E. A., Guss, J. L., Kissileff, H. R., Devlin, M. J., & Walsh, B. T. (1997). Patterns of food selection during binges in women with binge eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*, 22(2), 187-194.
39. Cooper, Z., & Fairburn, C. (1987). The eating disorder examination: A semi-structured interview for the assessment of the specific psychopathology of eating disorders. *International journal of eating disorders*, 6(1), 1-8.
40. Corcoran, C., & Jacobs, T. F. (2018). Metformin.
41. Crow, S. J. (2019). Pharmacologic treatment of eating disorders. *Psychiatric Clinics*, 42(2), 253-262.
42. Cummings, D. E., & Rubino, F. (2018). Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia*, 61(2), 257-264.

43. Cummings, D. E., Weigle, D. S., Frayo, R. S., Breen, P. A., Ma, M. K., Dellinger, E. P., & Purnell, J. Q. (2002). Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *New England Journal of Medicine*, 346(21), 1623-1630.
44. Da Porto, A., Casarsa, V., Colussi, G., Catena, C., Cavarape, A., & Sechi, L. (2020). Dulaglutide reduces binge episodes in type 2 diabetic patients with binge eating disorder: a pilot study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4), 289-292.
45. Dakanalis, A., Riva, G., Serino, S., Colmegna, F., & Clerici, M. (2017). Classifying adults with binge eating disorder based on severity levels. *European Eating Disorders Review*, 25(4), 268-274.
46. d'Amore, A., Massignan, C., Montera, P., Moles, A., De Lorenzo, A., & Scucchi, S. (2001). Relationship between dietary restraint, binge eating, and leptin in obese women. *International journal of obesity*, 25(3), 373-377.
47. Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S., Gabbay, R. A., Green, J., Maruthur, N. M., ... & Buse, J. B. (2022). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 45(11), 2753-2786.
48. Davies, M. J., Bergenstal, R., Bode, B., Kushner, R. F., Lewin, A., Skjøth, T. V., ... & NN8022-1922 Study Group. (2015). Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *Jama*, 314(7), 687-699.
49. Davies, M., Færch, L., Jeppesen, O. K., Pakseresht, A., Pedersen, S. D., Perreault, L., ... & Lingvay, I. (2021). Semaglutide 2· 4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 397(10278), 971-984.
50. De Zwaan, M., Enderle, J., Wagner, S., Mühlhans, B., Ditzen, B., Gefeller, O., ... & Müller, A. (2011). Anxiety and depression in bariatric surgery patients: a

- prospective, follow-up study using structured clinical interviews. *Journal of affective disorders*, 133(1-2), 61-68.
51. de Zwaan, M., Müller, A., Allison, K. C., Brähler, E., & Hilbert, A. (2014). Prevalence and correlates of night eating in the German general population. *PloS one*, 9(5), e97667.
52. de Zwaan, M., Roerig, D. B., Crosby, R. D., Karaz, S., & Mitchell, J. E. (2006). Nighttime eating: a descriptive study. *International Journal of Eating Disorders*, 39(3), 224-232.
53. DeFronzo, R. A., Buse, J. B., Kim, T., Burns, C., Skare, S., Baron, A., & Fineman, M. (2016). Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials. *Diabetologia*, 59, 1645-1654.
54. Del Prato, S., Nauck, M., Duran-Garcia, S., Maffei, L., Rohwedder, K., Theuerkauf, A., & Parikh, S. (2015). Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17(6), 581-590.
55. Delhanty, P. J., Neggers, S. J., & Van Der Lely, A. J. (2013). Des-acyl ghrelin: a metabolically active peptide. *The Ghrelin System*, 25, 112-121.
56. Devenny, J. J., Godonis, H. E., Harvey, S. J., Rooney, S., Cullen, M. J., & Pellymounter, M. A. (2012). Weight loss induced by chronic dapagliflozin treatment is attenuated by compensatory hyperphagia in diet-induced obese (DIO) rats. *Obesity*, 20(8), 1645-1652.
57. Diabetes Prevention Program Research Group. (2012). Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes care*, 35(4), 731-737.
58. Duan, Y., Zhang, R., Zhang, M., Sun, L., Dong, S., Wang, G., ... & Zhao, Z. (2013). Metformin inhibits food intake and neuropeptide Y gene expression in the hypothalamus. *Neural regeneration research*, 8(25), 2379.

59. Ekholm, R., Ericson, L. E., & Lundquist, I. (1971). Monoamines in the pancreatic islets of the mouse: subcellular localization of 5-hydroxytryptamine by electron microscopic autoradiography. *Diabetologia*, 7(5), 339-348.
60. Ferrannini, E., Baldi, S., Frascerra, S., Astiarraga, B., Heise, T., Bizzotto, R., ... & Muscelli, E. (2016). Shift to fatty substrate utilization in response to sodium–glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 65(5), 1190-1195.
61. Ferrannini, G., Hach, T., Crowe, S., Sanghvi, A., Hall, K. D., & Ferrannini, E. (2015). Energy balance after sodium–glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes care*, 38(9), 1730-1735.
62. Fittipaldi, A. S., Hernández, J., Castrogiovanni, D., Lufrano, D., De Francesco, P. N., Garrido, V., ... & Perello, M. (2020). Plasma levels of ghrelin, des-acyl ghrelin and LEAP2 in children with obesity: correlation with age and insulin resistance. *European Journal of Endocrinology*, 182(2), 165-175.
63. Frías, J. P., Guja, C., Hardy, E., Ahmed, A., Dong, F., Öhman, P., & Jabbour, S. A. (2016). Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 4(12), 1004-1016.
64. Gallant, A. R., Lundgren, J., & Drapeau, V. (2012). The night-eating syndrome and obesity. *Obesity reviews*, 13(6), 528-536.
65. Garcia, F. D., Grigioni, S., Chelali, S., Meyrignac, G., Thibaut, F., & Dechelotte, P. (2010). Validation of the French version of SCOFF questionnaire for screening of eating disorders among adults. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11(7), 888-893.
66. Garcia, J. M., Iyer, D., Poston, W. S., Marcelli, M., Reeves, R., Foreyt, J., & Balasubramanyam, A. (2006). Rise of plasma ghrelin with weight loss is not sustained during weight maintenance. *Obesity*, 14(10), 1716-1723.

67. Garcia-Campayo, J., Sanz-Carrillo, C., Ibañez, J. A., Lou, S., Solano, V., & Alda, M. (2005). Validation of the Spanish version of the SCOFF questionnaire for the screening of eating disorders in primary care. *Journal of psychosomatic research*, 59(2), 51-55.
68. Garvey, W. T., Mechanick, J. I., Brett, E. M., Garber, A. J., Hurley, D. L., Jastreboff, A. M., ... & Plodkowski, R. (2016). American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocrine Practice*, 22, 1-203.
69. Ge, X., Yang, H., Bednarek, M. A., Galon-Tilleman, H., Chen, P., Chen, M., ... & Kaplan, D. D. (2018). LEAP2 is an endogenous antagonist of the ghrelin receptor. *Cell metabolism*, 27(2), 461-469.
70. Geliebter, A., Atalayer, D., Flancbaum, L., & Gibson, C. D. (2013). Comparison of body adiposity index (BAI) and BMI with estimations of % body fat in clinically severe obese women. *Obesity*, 21(3), 493-498.
71. Geliebter, A., Hashim, S. A., & Gluck, M. E. (2008). Appetite-related gut peptides, ghrelin, PYY, and GLP-1 in obese women with and without binge eating disorder (BED). *Physiology & behavior*, 94(5), 696-699.
72. General Assembly of the World Medical Association. (2014). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *The Journal of the American College of Dentists*, 81(3), 14-18.
73. Gershon, M. D. (2013). 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 20(1), 14.
74. Gluck, M. E., Viswanath, P., & Stinson, E. J. (2017). Obesity, appetite, and the prefrontal cortex. *Current obesity reports*, 6, 380-388.
75. Gluck, M. E., Venti, C. A., Salbe, A. D., & Krakoff, J. (2008). Nighttime eating: commonly observed and related to weight gain in an inpatient food intake study. *The American journal of clinical nutrition*, 88(4), 900-905.

76. Goodman, E. L., Breithaupt, L., Watson, H. J., Peat, C. M., Baker, J. H., Bulik, C. M., & Brownley, K. A. (2018). Sweet taste preference in binge-eating disorder: A preliminary investigation. *Eating Behaviors*, 28, 8-15.
77. Gormally, J. I. M., Black, S., Daston, S., & Rardin, D. (1982). The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addictive behaviors*, 7(1), 47-55.
78. Greenberg, A. S., & Obin, M. S. (2006). Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *The American journal of clinical nutrition*, 83(2), 461S-465S.
79. Grilo, C. M., Crosby, R. D., & White, M. A. (2012). Spanish-language Eating Disorder Examination interview: factor structure in Latino/as. *Eating behaviors*, 13(4), 410-413.
80. Gumbs, M. C. R., Eggels, L., Kool, T., Unmehopa, U. A., Van den Heuvel, J. K., Lamuadni, K., ... & la Fleur, S. E. (2020). Neuropeptide Y signaling in the lateral hypothalamus modulates diet component selection and is dysregulated in a model of diet-induced obesity. *Neuroscience*, 447, 28-40.
81. Gutierrez, J. A., Willency, J. A., Knierman, M. D., Coskun, T., Solenberg, P. J., Perkins, D. R., ... & Hale, J. E. (2012). From ghrelin to ghrelin's O-acyl transferase. In *Methods in enzymology* (Vol. 514, pp. 129-146). Academic Press.
82. Harris, S. R., Carrillo, M., & Fujioka, K. (2021). Binge-eating disorder and type 2 diabetes: a review. *Endocrine Practice*, 27(2), 158-164.
83. Hart, L. M., Granillo, M. T., Jorm, A. F., & Paxton, S. J. (2011). Unmet need for treatment in the eating disorders: a systematic review of eating disorder specific treatment seeking among community cases. *Clinical psychology review*, 31(5), 727-735.
84. Hay, P., Ghabrial, B., Mannan, H., Conti, J., Gonzalez-Chica, D., Stocks, N., ... & Touyz, S. (2020). General practitioner and mental healthcare use in a community sample of people with diagnostic threshold symptoms of bulimia

- nervosa, binge-eating disorder, and other eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 53(1), 61-68.
85. He, J., Sun, S., & Fan, X. (2021). Validation of the 12-item Short Form of the Eating Disorder Examination Questionnaire in the Chinese context: confirmatory factor analysis and Rasch analysis. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 26, 201-209.
86. Herbozo, S., Flynn, P. M., Stevens, S. D., & Betancourt, H. (2015). Dietary adherence, glycemic control, and psychological factors associated with binge eating among indigenous and non-indigenous Chileans with type 2 diabetes. *International journal of behavioral medicine*, 22, 792-798.
87. Herman, B. K., Deal, L. S., DiBenedetti, D. B., Nelson, L., Fehnel, S. E., & Brown, T. M. (2016). Development of the 7-item binge-eating disorder screener (BEDS-7). *The primary care companion for CNS disorders*, 18(2), 25291.
88. Herman, B. K., Safikhani, S., Hengerer, D., Atkins Jr, N., Kim, A., Cassidy, D., ... & Lenderking, W. R. (2014). The patient experience with DSM-5-defined binge eating disorder: characteristics, barriers to treatment, and implications for primary care physicians. *Postgraduate Medicine*, 126(5), 52-63.
89. Hollander, P., Bays, H. E., Rosenstock, J., Frustaci, M. E., Fung, A., Vercruyse, F., & Erondy, N. (2017). Coadministration of canagliflozin and phentermine for weight management in overweight and obese individuals without diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*, 40(5), 632-639.
90. Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Matthews, D. R., & Neil, H. A. W. (2008). 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New England journal of medicine*, 359(15), 1577-1589.
91. Hood, M. M., Reutrakul, S., & Crowley, S. J. (2014). Night eating in patients with type 2 diabetes. Associations with glycemic control, eating patterns, sleep, and mood. *Appetite*, 79, 91-96.

92. Hudson, J. I., Lalonde, J. K., Coit, C. E., Tsuang, M. T., McElroy, S. L., Crow, S. J., ... & Pope Jr, H. G. (2010). Longitudinal study of the diagnosis of components of the metabolic syndrome in individuals with binge-eating disorder. *The American journal of clinical nutrition*, 91(6), 1568-1573.
93. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
94. Islam, H., Townsend, L. K., McKie, G. L., Medeiros, P. J., Gurd, B. J., & Hazell, T. J. (2017). Potential involvement of lactate and interleukin-6 in the appetite-regulatory hormonal response to an acute exercise bout. *Journal of Applied Physiology*, 123(3), 614-623.
95. Isomaa, R., Lukkarila, I. L., Ollila, T., Nenonen, H., Charpentier, P., Sinikallio, S., & Karhunen, L. (2016). Development and preliminary validation of a Finnish version of the Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q). *Nordic journal of psychiatry*, 70(7), 542-546.
96. Javaras, K. N. (2017). Will Viewing Overeating as Compulsive Lead to Novel Pharmacological Interventions?. *Neuropsychopharmacology*, 42(7), 1373-1374.
97. Katsiki, N., Mikhailidis, D. P., & Banach, M. (2018). Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacologica Sinica*, 39(7), 1176-1188.
98. Kenardy, J., Mensch, M., Bowen, K., Green, B., Walton, J., & Dalton, M. (2001). Disordered eating behaviours in women with type 2 diabetes mellitus. *Eating Behaviors*, 2(2), 183-192.
99. Kessler, R. C., Berglund, P. A., Chiu, W. T., Deitz, A. C., Hudson, J. I., Shahly, V., ... & Xavier, M. (2013). The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biological psychiatry*, 73(9), 904-914.
100. Keszthelyi, D., Troost, F. J., Jonkers, D. M., van Donkelaar, E. L., Dekker, J., Buurman, W. A., & Masclee, A. A. (2012). Does acute tryptophan

- depletion affect peripheral serotonin metabolism in the intestine?. *The American journal of clinical nutrition*, 95(3), 603-608.
101. Khan, M. A. B., Hashim, M. J., King, J. K., Govender, R. D., Mustafa, H., & Al Kaabi, J. (2020). Epidemiology of type 2 diabetes—global burden of disease and forecasted trends. *Journal of epidemiology and global health*, 10(1), 107.
 102. Kim, K., Oh, C. M., Ohara-Imaizumi, M., Park, S., Namkung, J., Yadav, V. K., ... & Kim, H. (2015). Functional role of serotonin in insulin secretion in a diet-induced insulin-resistant state. *Endocrinology*, 156(2), 444-452.
 103. Kim, Y. W., Kim, J. Y., Park, Y. H., Park, S. Y., Won, K. C., Choi, K. H., ... & Moon, K. H. (2006). Metformin restores leptin sensitivity in high-fat-fed obese rats with leptin resistance. *Diabetes*, 55(3), 716-724.
 104. Kojima, M., & Kangawa, K. (2010). Ghrelin: more than endogenous growth hormone secretagogue. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1200(1), 140-148.
 105. Kornstein, S. G., Kunovac, J. L., Herman, B. K., & Culpepper, L. (2016). Recognizing binge-eating disorder in the clinical setting: a review of the literature. *The primary care companion for CNS disorders*, 18(3), 24032.
 106. Łabuzek, K., Suchy, D., Gabryel, B., Bielecka, A., Liber, S., & Okopień, B. (2010). Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide. *Pharmacological Reports*, 62(5), 956-965.
 107. Lähteenmäki, S., Aalto-Setälä, T., Suokas, J. T., Saarni, S. E., Perälä, J., Saarni, S. I., ... & Suvisaari, J. M. (2009). Validation of the Finnish version of the SCOFF questionnaire among young adults aged 20 to 35 years. *BMC psychiatry*, 9(1), 1-8.
 108. Lam, C. K., Chari, M., Wang, P. Y., & Lam, T. K. (2008). Central lactate metabolism regulates food intake. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 295(2), E491-E496.

109. Lam, D. D., Garfield, A. S., Marston, O. J., Shaw, J., & Heisler, L. K. (2010). Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 97(1), 84-91.
110. Laniush, F. V., & Urbanovych, A. M. (2021). Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання (NEQ)–валідація та адаптація для української популяції. *Ендокринологія| Endocrinology*, 26(3), 311-318.
111. Lau, J., Bloch, P., Schäffer, L., Pettersson, I., Spetzler, J., Kofoed, J., ... & Kruse, T. (2015). Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *Journal of medicinal chemistry*, 58(18), 7370-7380.
112. Lee, C. B., Chae, S. U., Jo, S. J., Jerng, U. M., & Bae, S. K. (2021). The relationship between the gut microbiome and metformin as a key for treating type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3566.
113. Leibel, R. L., Seeley, R. J., Darsow, T., Berg, E. G., Smith, S. R., & Ratner, R. (2015). Biologic responses to weight loss and weight regain: report from an American Diabetes Association research symposium. *Diabetes*, 64(7), 2299-2309.
114. Leung, S. F., Lee, K. L., Lee, S. M., Leung, S. C., Hung, W. S., Lee, W. L., ... & Wong, Y. N. (2009). Psychometric properties of the SCOFF questionnaire (Chinese version) for screening eating disorders in Hong Kong secondary school students: A cross-sectional study. *International journal of nursing studies*, 46(2), 239-247.
115. Liu, X. Y., Zhang, N., Chen, R., Zhao, J. G., & Yu, P. (2015). Efficacy and safety of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *Journal of Diabetes and its Complications*, 29(8), 1295-1303.
116. Lobstein, T., Brinsden, H., & Neveux, M. (2022). *World Obesity Atlas 2022*.

117. Lone, S., Lone, K., Khan, S., & Pampori, R. A. (2017). Assessment of metabolic syndrome in Kashmiri population with type 2 diabetes employing the standard criteria's given by WHO, NCEPATP III and IDF. *Journal of epidemiology and global health*, 7(4), 235-239.
118. Lundgren, J. D., Allison, K. C., & Stunkard, A. J. (2006). Familial aggregation in the night eating syndrome. *International Journal of Eating Disorders*, 39(6), 516-518.
119. Lundgren, J. D., Allison, K. C., Crow, S., O'Reardon, J. P., Berg, K. C., Galbraith, J., ... & Stunkard, A. J. (2006). Prevalence of the night eating syndrome in a psychiatric population. *American Journal of Psychiatry*, 163(1), 156-158.
120. Lundgren, J. D., Patrician, T. M., Breslin, F. J., Martin, L. E., Donnelly, J. E., & Savage, C. R. (2013). Evening hyperphagia and food motivation: a preliminary study of neural mechanisms. *Eating behaviors*, 14(4), 447-450.
121. Lundkvist, P., Pereira, M. J., Katsogiannos, P., Sjöström, C. D., Johnsson, E., & Eriksson, J. W. (2017). Dapagliflozin once daily plus exenatide once weekly in obese adults without diabetes: Sustained reductions in body weight, glycaemia and blood pressure over 1 year. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(9), 1276-1288.
122. Lundkvist, P., Sjöström, C. D., Amini, S., Pereira, M. J., Johnsson, E., & Eriksson, J. W. (2017). Dapagliflozin once-daily and exenatide once-weekly dual therapy: a 24-week randomized, placebo-controlled, phase II study examining effects on body weight and prediabetes in obese adults without diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(1), 49-60.
123. Mani, B. K., & Zigman, J. M. (2017). Ghrelin as a survival hormone. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 28(12), 843-854.
124. Mani, B. K., Puzziferri, N., He, Z., Rodriguez, J. A., Osborne-Lawrence, S., Metzger, N. P., ... & Zigman, J. M. (2019). LEAP2 changes with body mass

- and food intake in humans and mice. *The Journal of clinical investigation*, 129(9), 3909-3923.
125. Manni, R., Toscano, G., & Terzaghi, M. (2018). Therapeutic symptomatic strategies in the parasomnias. *Current Treatment Options in Neurology*, 20, 1-18.
126. Mao, S., Fang, L., Liu, F., Jiang, S., Wu, L., & Zhang, J. (2018). Leptin and chronic kidney diseases. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 38(2), 89-94.
127. Marshall, H. M., Allison, K. C., O'Reardon, J. P., Birketvedt, G., & Stunkard, A. J. (2004). Night eating syndrome among nonobese persons. *International Journal of Eating Disorders*, 35(2), 217-222.
128. Maruthur, N. M., Tseng, E., Hutfless, S., Wilson, L. M., Suarez-Cuervo, C., Berger, Z., ... & Bolen, S. (2016). Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 164(11), 740-751.
129. McCuen-Wurst, C., Ruggieri, M., & Allison, K. C. (2018). Disordered eating and obesity: associations between binge-eating disorder, night-eating syndrome, and weight-related comorbidities. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1411(1), 96-105.
130. Mearns, E. S., Sobieraj, D. M., White, C. M., Saulsberry, W. J., Kohn, C. G., Doleh, Y., ... & Coleman, C. I. (2015). Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PloS one*, 10(4), e0125879.
131. Mechanick, J. I., Zhao, S., & Garvey, W. T. (2018). Leptin, an adipokine with central importance in the global obesity problem. *Global heart*, 13(2), 113-127.
132. Merens, W., Van der Does, A. W., & Spinhoven, P. (2007). The effects of serotonin manipulations on emotional information processing and mood. *Journal of affective disorders*, 103(1-3), 43-62.

133. Messa, C., Colombo, C., Moresco, R. M., Gobbo, C., Galli, L., Lucignani, G., ... & Fazio, F. (2003). 5-HT 2A receptor binding is reduced in drug-naive and unchanged in SSRI-responder depressed patients compared to healthy controls: a PET study. *Psychopharmacology*, 167, 72-78.
134. Meule, A., Allison, K. C., Brähler, E., & de Zwaan, M. (2014). The association between night eating and body mass depends on age. *Eating behaviors*, 15(4), 683-685.
135. Miller, R., Tanofsky-Kraff, M., Shomaker, L. B., Field, S. E., Hannallah, L., Reina, S. A., ... & Yanovski, J. A. (2014). Serum leptin and loss of control eating in children and adolescents. *International journal of obesity*, 38(3), 397-403.
136. Millington, G. W. M. (2013). Obesity, genetics and the skin. *Clinical and experimental dermatology*, 38(1), 50-56.
137. Monami, M., Dicembrini, I., Marchionni, N., Rotella, C. M., & Mannucci, E. (2012). Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Experimental diabetes research*, 2012.
138. Monami, M., Marchionni, N., & Mannucci, E. (2009). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *European journal of endocrinology*, 160(6), 909-917.
139. M Monteleone, P., & Maj, M. (2013). Dysfunctions of leptin, ghrelin, BDNF and endocannabinoids in eating disorders: beyond the homeostatic control of food intake. *Psychoneuroendocrinology*, 38(3), 312-330.
140. Monteleone, P., Fabrazzo, M., Tortorella, A., Martiadis, V., Serritella, C., & Maj, M. (2005). Circulating ghrelin is decreased in non-obese and obese women with binge eating disorder as well as in obese non-binge eating women, but not in patients with bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*, 30(3), 243-250.
141. Monti, J. M. (2011). Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep medicine reviews*, 15(4), 269-281.

142. Morse, S. A., Ciechanowski, P. S., Katon, W. J., & Hirsch, I. B. (2006). Isn't this just bedtime snacking? The potential adverse effects of night-eating symptoms on treatment adherence and outcomes in patients with diabetes. *Diabetes care*, 29(8), 1800-1804.
143. Mulherin, A. J., Oh, A. H., Kim, H., Grieco, A., Lauffer, L. M., & Brubaker, P. L. (2011). Mechanisms underlying metformin-induced secretion of glucagon-like peptide-1 from the intestinal L cell. *Endocrinology*, 152(12), 4610-4619.
144. Müller, T. D., Nogueiras, R., Andermann, M. L., Andrews, Z. B., Anker, S. D., Argente, J., ... & Tschöp, M. H. (2015). Ghrelin. *Molecular metabolism*, 4(6), 437-460.
145. Must, A., Spadano, J., Coakley, E. H., Field, A. E., Colditz, G., & Dietz, W. H. (1999). The disease burden associated with overweight and obesity. *Jama*, 282(16), 1523-1529.
146. Nagata, J. M., Garber, A. K., Tabler, J., Murray, S. B., Vittinghoff, E., & Bibbins-Domingo, K. (2018). Disordered eating behaviors and cardiometabolic risk among young adults with overweight or obesity. *International Journal of Eating Disorders*, 51(8), 931-941.
147. Napolitano, A., Miller, S., Nicholls, A. W., Baker, D., Van Horn, S., Thomas, E., ... & Nunez, D. J. (2014). Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PloS one*, 9(7), e100778.
148. Napolitano, M. A., & Himes, S. (2011). Race, weight, and correlates of binge eating in female college students. *Eating behaviors*, 12(1), 29-36.
149. Nordisk, N. (2013). Victoza package insert. Princeton, NJ, Novo Nordisk.
150. Ohara-Imaizumi, M., Kim, H., Yoshida, M., Fujiwara, T., Aoyagi, K., Toyofuku, Y., ... & Nagamatsu, S. (2013). Serotonin regulates glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic β cells during pregnancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(48), 19420-19425.

151. Olguin, P., Fuentes, M., Gabler, G., Guerdjikova, A. I., Keck, P. E., & McElroy, S. L. (2017). Medical comorbidity of binge eating disorder. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 22, 13-26.
152. O'Reardon, J. P., Stunkard, A. J., & Allison, K. C. (2004). Clinical trial of sertraline in the treatment of night eating syndrome. *International Journal of Eating Disorders*, 35(1), 16-26.4.
153. Owen, M. R., Doran, E., & Halestrap, A. P. (2000). Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochemical journal*, 348(3), 607-614.
154. Panagopoulos, V. N., & Ralevski, E. (2014). The role of ghrelin in addiction: a review. *Psychopharmacology*, 231, 2725-2740.
155. Papelbaum, M., de Oliveira Moreira, R., Coutinho, W. F., Kupfer, R., Freitas, S., Raggio Luz, R., & Appolinario, J. C. (2019). Does binge-eating matter for glycemic control in type 2 diabetes patients?. *Journal of Eating Disorders*, 7(1), 1-6.
156. Pasquali, R., Casanueva, F., Haluzik, M., Van Hulsteijn, L., Ledoux, S., Monteiro, M. P., ... & Dekkers, O. M. (2020). European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: endocrine work-up in obesity. *European Journal of Endocrinology*, 182(1), G1-G32.
157. Pawlow, L. (2012). Other approaches to the treatment of night eating syndrome (pp. 266-281). New York: Guilford Press.
158. Peláez-Fernández, M. A., Labrador, F. J., & Raich, R. M. (2012). Validation of eating disorder examination questionnaire (EDE-Q)–Spanish version—for screening eating disorders. *The Spanish journal of psychology*, 15(2), 817-824.
159. Perez-Cheron, M. (2018). Remission of Bulimia Nervosa Observed During Administration of Liraglutide and Metformin: A Case Report. *AACE Clinical Case Reports*, 4(3), 199-202.
160. Pi-Sunyer, X., Astrup, A., Fujioka, K., Greenway, F., Halpern, A., Krempf, M., ... & Wilding, J. P. (2015). A randomized, controlled trial of 3.0

- mg of liraglutide in weight management. *New England Journal of Medicine*, 373(1), 11-22.
161. Pliatskidou, S., Samakouri, M., Kalamara, E., Goulemtzakis, C., Koutrouvi, K., Papageorgiou, E., & Livadites, M. (2012). Reliability of the Greek version of the eating disorder examination questionnaire (EDE-Q) in a sample of adolescent students. *Psychiatrike= Psychiatriki*, 23(4), 295-303.
 162. Pollack, L. O., & Lundgren, J. D. (2014). Using the neuroscience of obesity, eating behavior, and sleep to inform the neural mechanisms of night eating syndrome. *Current obesity reports*, 3, 79-90.
 163. Poykko, S. M., Kellokoski, E., Horkko, S., Kauma, H., Kesaniemi, Y. A., & Ukkola, O. (2003). Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*, 52(10), 2546-2553.
 164. Procaccini, C., La Rocca, C., Carbone, F., De Rosa, V., Galgani, M., & Matarese, G. (2017). Leptin as immune mediator: Interaction between neuroendocrine and immune system. *Developmental & Comparative Immunology*, 66, 120-129.
 165. Raevuori, A., Suokas, J., Haukka, J., Gissler, M., Linna, M., Grainger, M., & Suvisaari, J. (2015). Highly increased risk of type 2 diabetes in patients with binge eating disorder and bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 48(6), 555-562.
 166. Regier, D. A., Kuhl, E. A., & Kupfer, D. J. (2013). The DSM-5: Classification and criteria changes. *World psychiatry*, 12(2), 92-98.
 167. Regier, D. A., Narrow, W. E., Clarke, D. E., Kraemer, H. C., Kuramoto, S. J., Kuhl, E. A., & Kupfer, D. J. (2013). DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *American journal of psychiatry*, 170(1), 59-70.
 168. Richter, F., Strauß, B., & Berger, U. (2017). Brief instruments in German for the assessment of disordered eating. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 68(3-4), 99-108.

169. Robert, S. A., Rohana, A. G., Shah, S. A., Chinna, K., Mohamud, W. N. W., & Kamaruddin, N. A. (2015). Improvement in binge eating in non-diabetic obese individuals after 3 months of treatment with liraglutide—A pilot study. *Obesity research & clinical practice*, 9(3), 301-304.
170. Robles, M. E., Oberst, Ú. E., Sánchez-Planell, L., & Chamarro, A. (2006). Adaptación transcultural al castellano de la Eating Disorder Examination. *Medicina clínica*, 127(19), 734-735.
171. Rodríguez, A. (2014). Novel molecular aspects of ghrelin and leptin in the control of adipobiology and the cardiovascular system. *Obesity facts*, 7(2), 82-95.
172. Roth, B. L. (2011). Irving Page Lecture: 5-HT_{2A} serotonin receptor biology: Interacting proteins, kinases and paradoxical regulation. *Neuropharmacology*, 61(3), 348-354.
173. Rubino, D. M., Greenway, F. L., Khalid, U., O'Neil, P. M., Rosenstock, J., Sørrig, R., ... & STEP 8 Investigators. (2022). Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *Jama*, 327(2), 138-150.
174. Rubino, D., Abrahamsson, N., Davies, M., Hesse, D., Greenway, F. L., Jensen, C., ... & STEP 4 Investigators. (2021). Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *Jama*, 325(14), 1414-1425.
175. Saad, M. A., Kabalan, Y. M., & Al-Quobaili, F. A. (2013). Serum ghrelin levels in Syrian obese patients with diabetes mellitus type II. *Afr J Biochem Res*, 7, 1-7.
176. Santosa, S., Demonty, I., Lichtenstein, A. H., Cianflone, K., & Jones, P. J. (2007). An investigation of hormone and lipid associations after weight loss in women. *Journal of the American College of Nutrition*, 26(3), 250-258.

177. Sattar, N., Rawshani, A., Franzén, S., Rawshani, A., Svensson, A. M., Rosengren, A., ... & Gudbjörnsdottir, S. (2019). Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks: findings from the Swedish National Diabetes Registry. *Circulation*, 139(19), 2228-2237.
178. Saxenda [package insert]. Novo Nordisk: Plainsboro, NJ, 2015.
179. Shah, M., & Vella, A. (2014). Effects of GLP-1 on appetite and weight. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 15, 181-187.
180. Sitar-Tăut, A. V., Cozma, A., Fodor, A., Coste, S. C., Orasan, O. H., Negrean, V., ... & Sitar-Tăut, D. A. (2021). New insights on the relationship between leptin, ghrelin, and leptin/ghrelin ratio enforced by body mass index in obesity and diabetes. *Biomedicines*, 9(11), 1657.
181. Skibicka, K. P., Shirazi, R. H., Rabasa-Papio, C., Alvarez-Crespo, M., Neuber, C., Vogel, H., & Dickson, S. L. (2013). Divergent circuitry underlying food reward and intake effects of ghrelin: dopaminergic VTA-accumbens projection mediates ghrelin's effect on food reward but not food intake. *Neuropharmacology*, 73, 274-283.
182. Sohn, J. W. (2015). Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB reports*, 48(4), 229.
183. Soriano-Guillén, L., Ortega, L., Navarro, P., Riestra, P., Gavela-Pérez, T., & Garcés, C. (2016). Sex-related differences in the association of ghrelin levels with obesity in adolescents. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 54(8), 1371-1376.
184. Spaggiari, G., Santi, D., Budriesi, G., Dondi, P., Cavedoni, S., Leonardi, L., ... & Toschi, P. F. (2020). Eating behavior after bariatric surgery (EBBS) questionnaire: A new validated tool to quantify the patients' compliance to post-bariatric dietary and lifestyle suggestions. *Obesity Surgery*, 30, 3831-3838.
185. Stevanovic, D., Janjetovic, K., Misirkic, M., Vucicevic, L., Sumarac-Dumanovic, M., Micic, D., ... & Trajkovic, V. (2012). Intracerebroventricular

- administration of metformin inhibits ghrelin-induced hypothalamic AMP-kinase signalling and food intake. *Neuroendocrinology*, 96(1), 24-31.
186. Striegel-Moore, R. H., Wilson, G. T., DeBar, L., Perrin, N., Lynch, F., Rosselli, F., & Kraemer, H. C. (2010). Cognitive behavioral guided self-help for the treatment of recurrent binge eating. *Journal of consulting and clinical psychology*, 78(3), 312.
187. Striegel-Moore, R. H., Rosselli, F., Wilson, G. T., Perrin, N., Harvey, K., & DeBar, L. (2010). Nocturnal eating: association with binge eating, obesity, and psychological distress. *International Journal of Eating Disorders*, 43(6), 520-526.
188. Stumvoll, M., & Ha, H. U. (2016). Metformin. In *Type 2 Diabetes* (pp. 121-134). CRC Press.
189. Stunkard, A. J. (2011). Eating disorders and obesity. *Psychiatric Clinics*, 34(4), 765-771.
190. Stunkard, A. J., Allison, K. C., & O'Reardon, J. P. (2005). The night eating syndrome: a progress report. *Appetite*, 45(2), 182-186.
191. Stunkard, A., & Lu, X. Y. (2010). Rapid changes in night eating: considering mechanisms. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 15, e2-e8.
192. Sugizaki, T., Zhu, S., Guo, G., Matsumoto, A., Zhao, J., Endo, M., ... & Oike, Y. (2017). Treatment of diabetic mice with the SGLT2 inhibitor TA-1887 antagonizes diabetic cachexia and decreases mortality. *npj Aging and Mechanisms of Disease*, 3(1), 12.
193. Supina, D., Herman, B. K., Frye, C. B., & Shillington, A. C. (2016). Knowledge of binge eating disorder: a cross-sectional survey of physicians in the United States. *Postgraduate Medicine*, 128(3), 311-316.
194. Tang-Christensen, M., Vrang, N., & Larsen, P. J. (2001). Glucagon-like peptide containing pathways in the regulation of feeding behaviour. *International journal of obesity*, 25(5), S42-S47.

195. Tholin, S., Lindroos, A., Tynelius, P., Åkerstedt, T., Stunkard, A. J., Bulik, C. M., & Rasmussen, F. (2009). Prevalence of night eating in obese and nonobese twins. *Obesity*, 17(5), 1050-1055.
196. Tolhurst, G., Reimann, F., & Gribble, F. M. (2009). Nutritional regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *The Journal of physiology*, 587(1), 27-32.
197. Tong, J., Shi, J., Wang, J., Zhang, H., Zhang, S. F., Wu, X. Y., & Hsu, L. G. (2011). Validity and reliability of the Chinese language version of the eating disorder examination (CEDE) in mainland China: implications for the identity and nosology of the eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 44(1), 76-80.
198. Tschöp, M., Smiley, D. L., & Heiman, M. L. (2000). Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 407(6806), 908-913.
199. Tschop, M., Weyer, C., Tataranni, P. A., Devanarayan, V., Ravussin, E., & Heiman, M. L. (2001). Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, 50(4), 707-709.
200. Urbanovich, A. M. (2013). Гормони жирової тканини та їх клінічне значення. *Ендокринологія| Endocrinology*, 18(1), 69-72.
201. Urbanovych, A., & Laniush, F. (2021). The role of appetite-controlling hormones in the development of eating disorders in diabetic 2 patients. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 35(2), 86-88.
202. Vasilakou, D., Karagiannis, T., Athanasiadou, E., Mainou, M., Liakos, A., Bekiari, E., ... & Tsapas, A. (2013). Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 159(4), 262-274.
203. Vinai, P., Ferri, R., Ferini-Strambi, L., Cardetti, S., Anelli, M., Vallauri, P., ... & Manconi, M. (2012). Defining the borders between sleep-related eating disorder and night eating syndrome. *Sleep medicine*, 13(6), 686-690.
204. Wadden, T. A., Bailey, T. S., Billings, L. K., Davies, M., Frias, J. P., Koroleva, A., ... & STEP 3 Investigators. (2021). Effect of subcutaneous

- semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *Jama*, 325(14), 1403-1413.
205. Wadden, T. A., Hollander, P., Klein, S., Niswender, K., Woo, V., Hale, P. M., & Aronne, L. (2013). Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *International journal of obesity*, 37(11), 1443-1451.
206. Wade, P. R., Chen, J., Jaffe, B., Kassem, I. S., Blakely, R. D., & Gershon, M. D. (1996). Localization and function of a 5-HT transporter in crypt epithelia of the gastrointestinal tract. *Journal of Neuroscience*, 16(7), 2352-2364.
207. Walther, D. J., & Bader, M. (2003). A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochemical pharmacology*, 66(9), 1673-1680.
208. Weickert, M. O., Loeffelholz, C. V., Arafat, A. M., Schöfl, C., Otto, B., Spranger, J., ... & Pfeiffer, A. F. H. (2008). Euglycemic hyperinsulinemia differentially modulates circulating total and acylated-ghrelin in humans. *Journal of endocrinological investigation*, 31, 119-124.
209. Weigle, D. S., Cummings, D. E., Newby, P. D., Breen, P. A., Frayo, R. S., Matthys, C. C., ... & Purnell, J. Q. (2003). Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(4), 1577-1586.
210. Wharton, S., Lau, D. C., Vallis, M., Sharma, A. M., Biertho, L., Campbell-Scherer, D., ... & Wicklum, S. (2020). Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Cmaj*, 192(31), E875-E891.
211. Wilcock, C., & Bailey, C. J. (1994). Accumulation of metformin by tissues of the normal and diabetic mouse. *Xenobiotica*, 24(1), 49-57.
212. Wilding, J. P., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., ... & Kushner, R. F. (2021). Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine*.

213. World Health Organization. (2020). STEPS prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019 (No. WHO/EURO: 2020-1468-41218-56060). World Health Organization. Regional Office for Europe.
214. Wu, Y., He, H., Cheng, Z., Bai, Y., & Ma, X. (2019). The role of neuropeptide Y and peptide YY in the development of obesity via gut-brain axis. *Current Protein and Peptide Science*, 20(7), 750-758.
215. Xu, L., Nagata, N., Nagashimada, M., Zhuge, F., Ni, Y., Chen, G., ... & Ota, T. (2017). SGLT2 inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice. *EBioMedicine*, 20, 137-149.
216. Xu, Y., Jones, J. E., Kohno, D., Williams, K. W., Lee, C. E., Choi, M. J., ... & Elmquist, J. K. (2008). 5-HT₂CRs expressed by pro-opiomelanocortin neurons regulate energy homeostasis. *Neuron*, 60(4), 582-589.
217. Yadav, A., Kataria, M. A., Saini, V., & Yadav, A. (2013). Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clinica chimica acta*, 417, 80-84.
218. Yang, J., Brown, M. S., Liang, G., Grishin, N. V., & Goldstein, J. L. (2008). Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell*, 132(3), 387-396.
219. Yilmaz, Z., Kaplan, A. S., Tiwari, A. K., Levitan, R. D., Piran, S., Bergen, A. W., ... & Kennedy, J. L. (2014). The role of leptin, melanocortin, and neurotrophin system genes on body weight in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Journal of psychiatric research*, 55, 77-86.
220. Yokono, M., Takasu, T., Hayashizaki, Y., Mitsuoka, K., Kihara, R., Muramatsu, Y., ... & Uchiyama, Y. (2014). SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin reduces body fat mass by increasing fatty acid oxidation in high-fat diet-induced obese rats. *European journal of pharmacology*, 727, 66-74.
221. Yucel, B., Polat, A., Ikiz, T., Dugor, B. P., Elif Yavuz, A., & Sertel Berk, O. (2011). The Turkish version of the eating disorder examination

- questionnaire: reliability and validity in adolescents. *European Eating Disorders Review*, 19(6), 509-511.
222. Zaccardi, F., Webb, D. R., Htike, Z. Z., Youssef, D., Khunti, K., & Davies, M. J. (2016). Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 18(8), 783-794.
223. Zeidan, R. K., Haddad, C., Hallit, R., Akel, M., Honein, K., Akiki, M., ... & Obeid, S. (2019). Validation of the Arabic version of the binge eating scale and correlates of binge eating disorder among a sample of the Lebanese population. *Journal of eating disorders*, 7(1), 1-14.
224. Zhang F, Tong Y, Su N, et al. Weight loss effect of glucagon-like peptide-1 mimetics on obese/overweight adults without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes* 2015 May;7(3):329-39.
225. Zhang, X., Beaulieu, J. M., Sotnikova, T. D., Gainetdinov, R. R., & Caron, M. G. (2004). Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis. *Science*, 305(5681), 217-217.
226. Zhang, Y., Fang, F., Goldstein, J. L., Brown, M. S., & Zhao, T. J. (2015). Reduced autophagy in livers of fasted, fat-depleted, ghrelin-deficient mice: reversal by growth hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(4), 1226-1231.
227. Абрамова, Н, Пашковська, Н/Abramova, N., & Pashkovska, N. (2020, August). Peculiarities of antithyroid autoimmunity indicators in patients with diabetes mellitus type 2 depending on leptin level and impact of selenium-containing medicines intake on their titers. In *Endocrine Abstracts (Vol. 70)*. Bioscientifica.
228. Ланюш, Ф. В., & Урбанович, А. М. (2020). Порухення харчової поведінки у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Проблеми ендокринної патології*, 119-25.

229. Ланюш, Ф. В., & Урбанович, А. М. (2020). Фізіологічні особливості лептину у хворих із цукровим діабетом 2-го типу та порушеннями харчової поведінки. Laniush FV, Urbanovych AM. *Experimental and clinical physiology and biochemistry*. 2020; 3/4 (91): 20–25.
230. Маньковський ,Б. & Урбанович, А. (2015). The Content of Blood Leptin and Activity of Systemic Inflammatory Response in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus depending on Weight and Length of the Process. *International Journal of Physiology and Pathophysiology*, 6(3).
231. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. №1118 Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу.
232. Урбанович, А. М. (2013). Рівень лептину в крові хворих на цукровий діабет 2 типу із різною тривалістю захворювання. *Проблеми ендокринної патології*, (4), 25-30.
233. Урбанович, А. М., & Ланюш, Ф. В. (2020). Роль греліну та серотоніну в контролі харчової поведінки у хворих на ожиріння та цукровий діабет 2-го типу.
234. Центр медичної статистики МОЗ України, 2017

ДОДАТОК А
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ланюш Ф, Урбанович А. Фізіологічні особливості лептину у хворих із цукровим діабетом 2-го типу та порушеннями харчової поведінки. Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. 2020; 3/4(91): 20–25. <https://doi.org/10.25040/ecpb2020.03-04.020> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).
2. Ланюш Ф, Урбанович А. Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання (NEQ) — валідація та адаптація для української популяції. Ендокринологія. 2021;26(3):311-318. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2021.26-3.311> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).
3. Urbanovych A, Laniush F. The role of appetite-controlling hormones in the development of eating disorders in diabetic 2 patients. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2022; 35(2) 86 88. <https://doi.org/10.2478/cipms-2022-0016> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).
4. Ланюш Ф, Урбанович А. Вплив ліраглутиду на перебіг порушень харчової поведінки у хворих на цукровий діабет 2 типу. Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. 2021; 3/4(93): 33–38. <https://doi.org/10.25040/ecpb2021.03-04.033> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).
5. Урбанович А, Ланюш Ф. Роль греліну та серотоніну в контролі харчової поведінки у хворих на ожиріння та цукровий діабет 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020; 16(2), 145-151.

<https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.2.2020.20130> (Здобувачем проведено аналіз наукової літератури, підготовка статті до публікації).

6. Ланюш, Ф, Урбанович, А. Порушення харчової поведінки у хворих на цукровий діабет 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2020; 3, 119-125. <https://doi.org/10.21856/j-PER.2020.3.15> (Здобувачем проведено аналіз наукової літератури, підготовка статті до публікації).
7. Ланюш Ф, Урбанович А. Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання. Свідectво про реєстрацію авторського права на твір № 111239. 2022 січ. 24.
8. Laniush F, Urbanovych A. Liraglutide improves binge-eating and increases ghrelin levels in obese diabetic 2 patients. In materials of European Congress of Endocrinology; 2022 May 21-24; Milan, Italy. *Endocrine Abstracts*; Vol. 81; Bioscientifica. (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації).
9. Ланюш Ф. Рівень лептину у хворих на цукровий діабет 2 типу як маркер розвитку порушень харчової поведінки. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО; 2021; Чернівці. Чернівці; 2021, с. 64. (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації).
10. Ланюш Ф. Особливості хворих із цукровим діабетом 2 типу, ожирінням та компульсивним переїданням. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (в онлайн режимі); 2021 бер. 26; Київ. Київ; 2021, с.68-69. (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації).
11. Урбанович А, Ланюш Ф, Суслик Г, Макаровська Р. Грелін – новий маркер розвитку порушень харчової поведінки у хворих на цукровий діабет 2 типу. Тези науково-практичної конференції «Досягнення та

перспективи експериментальної і клінічної ендокринології», Двадцяті Данилевські читання; 2021 бер. 4-5; Харків. Харків; 2021, с. 38-39. (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації).

12. Ланюш Ф, Дунець Ю. Ефективність використання шкали компульсивного переїдання у хворих на цукровий діабет 2 типу. Тези за матеріалами XV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 2021 лист. 19; Запоріжжя. Запоріжжя; 2021, с. 411. (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка тез до публікації).

ДОДАТОК Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень проводилися на:

- 24-ому конгресі «Європейської асоціації ендокринологів» (Мілан; 21-24 травня 2022 року) (електронний постер «Liraglutide improves binge-eating and increases ghrelin levels in obese diabetic 2 patients», стендова доповідь онлайн);
- онлайн симпозіумі «Current issues of clinical medicine» (7 жовтня 2021 року) (доповідь «Eating disorders in patients with type 2 diabetes mellitus: diagnosis and ways of treatment»);
- Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО (Чернівці, 4-7 квітня 2021 року) (доповідь «Рівень лептину у хворих на цукровий діабет 2 типу як маркер розвитку порушень харчової поведінки»);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (Київ, 26 березня 2021 року) (доповідь «Особливості хворих із цукровим діабетом 2 типу, ожирінням та компульсивним переїданням»);
- науково-практичній конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» у рамках Двадцятих Данилевських читань (Харків, 4-5 березня 2021 року) (доповідь «Грелін – новий маркер розвитку порушень харчової поведінки у хворих на цукровий діабет 2 типу»);
- Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 19 листопада 2021 року) (доповідь «Ефективність використання шкали компульсивного переїдання у хворих на цукровий діабет 2 типу»).

ДОДАТОК В

Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір



ДОДАТОК Г

Опитувальник для встановлення компульсивного переїдання

1. Протягом останніх 3 місяців чи були у Вас епізоди надмірного переїдання (наприклад, ви їли значно більше ніж більшість людей з'їли би за той же період часу)	<input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Так			
Зауважте: якщо Ви відповіли «Ні» на Запитання №1 , не відповідайте на Запитання №2-7				
2. Ви почуваетесь занепокоєно через свої епізоди надмірного переїдання?	<input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Так			
За останні 3 місяці	Ніколи або зрідка	Інколи	Часто	Завжди
3. Під час епізодів надмірного переїдання як часто Ви відчуваєте, що втрачаєте контроль (наприклад, не можете зупинитися їсти, вважаєте це необхідністю)		*	*	*
4. Під час нападів переїдання як часто Ви продовжували їсти, хоча і не були голодні?		*	*	*
5. Під час нападів переїдання, наскільки часто ви почувалися присоромлено?		*	*	*
6. Під час нападів, як часто Ви відчували огиду до себе чи вину		*	*	*

через переїдання?				
7. Протягом останніх 3 місяців, як часто Ви викликали в себе блювання для того, щоб контролювати власну вагу та форму?	*	*		

ДОДАТОК Г

Опитувальник для встановлення синдрому нічного переїдання

1. О котрій годині Ви зазвичай лягаєте спати (вимикаєте світло для того щоб заснути)?	_____
2. О котрій годині Ви зазвичай піднімаєтесь з ліжка вранці?	_____
3. Більшість днів, Ви відчуваєте відсутність апетиту вранці?	<input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Так
4. Як часто Ви снідаєте (після повного ранкового пробудження)?	_____ разів/тиждень
5. О котрій годині Ви зазвичай вперше повноцінно їсте?	_____
6. Який відсоток їжі від Вашого добового раціону Ви споживаєте після 19 ⁰⁰ (у %) від 0 до 100%? (будь ласка, конкретизуйте, наприклад, 15%)	(0-100) _____%
7. О котрій годині Ви зазвичай вечеряєте?	_____
8. Який відсоток їжі від Вашого добового раціону Ви з'їдаєте додатково після того, як повечеряли та перед сном (у %) від 0 до 100%? (будь ласка, конкретизуйте, наприклад, 15%)	(0-100) _____%
8а. Протягом якого часу Ви вживаєте їжу додатково після того як повечеряли та перед сном?	у роках _____ у місяцях _____

<p>9. Більшість днів Ви маєте гостру потребу їсти у проміжку після вечері та перед сном і/або протягом ночі?</p>	<input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Так
<p>10. Чи є у Вас проблеми із засинанням?</p>	<input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Так
<p>10а. Якщо так, скільки разів на тиждень?</p>	<p>_____ разів/тиждень</p>
<p>11. Чи страждаєте Ви від безсоння?</p>	<input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Так
<p>11а. Якщо так, скільки разів на тиждень?</p>	<p>_____ разів/тиждень</p>
<p>11б. Якщо так, скільки разів на тиждень Ви піднімаєтесь із ліжка під час безсоння?</p>	<p>_____ разів/тиждень</p> <input type="checkbox"/> не піднімаюсь
<p>12. Скільки разів на тиждень Ви прокидаєтесь вночі для того, щоб сходити в туалет?</p>	<p>_____ разів/тиждень</p> <input type="checkbox"/> не прокидаюсь
<p>13. Чи прокидаєтесь Ви вночі та їсте? ЯКЩО НІ, ПЕРЕХОДЬТЕ ДО ПИТАННЯ №14 13а. Якщо так, скільки разів на тиждень? 13б. Протягом якого періоду часу Ви прокидаєтесь вночі та їсте? 13с. Чи вірите Ви в те, що Вам</p>	<input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Так <p>_____ разів/тиждень</p> <p>у роках _____ у місяцях _____</p> <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Так

<p>необхідно поїсти для того, щоб знову заснути?</p> <p>13d. Наскільки Ви свідомі того, що їсте протягом ночі?</p> <p>13e. Наскільки часто Ви пам'ятаєте про те, що їсте вночі, наступного дня?</p>	<p><input type="checkbox"/> зовсім ні</p> <p><input type="checkbox"/> певною мірою</p> <p><input type="checkbox"/> повністю</p> <p><input type="checkbox"/> ніколи</p> <p><input type="checkbox"/> іноколи</p> <p><input type="checkbox"/> завжди</p>
<p>14. Чи усвідомлюєте Ви те, що їсте вночі?</p> <p>ЯКЩО НІ, ПЕРЕХОДЬТЕ ДО ПИТАННЯ №15</p> <p>ЯКЩО ТАК, дайте відповідь на наступні запитання:</p> <p>14a. ЯКЩО ТАК, наскільки Ви засмучені через те, що їсте вночі?</p> <p>14b. ЯКЩО ТАК, наскільки той факт, що ВИ їсте вночі, порушує і/або впливає на Ваше життя?</p> <p>14c. Протягом якого часу Ви їсте</p>	<p><input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Так</p> <p><input type="checkbox"/> зовсім ні</p> <p><input type="checkbox"/> в деякій мірі</p> <p><input type="checkbox"/> дуже</p> <p><input type="checkbox"/> зовсім ні</p> <p><input type="checkbox"/> в деякій мірі</p> <p><input type="checkbox"/> дуже впливає</p> <p><input type="checkbox"/> менше 3 місяців</p>

вночі?	<input type="checkbox"/> 3-6 місяців <input type="checkbox"/> 6-12 місяців <input type="checkbox"/> більше 1 року
15. Ви страждаєте від синдрому нічного апное?	<input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Не знаю
16. Чи працюєте Ви у вечірні або нічні зміни?	<input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Так
16а. ЯКЩО ТАК, то Ви працюєте:	<input type="checkbox"/> ввечері <input type="checkbox"/> вночі <input type="checkbox"/> позмінно
16б. ЯКЩО ТАК, як довго Ви працюєте у такому режимі?	у роках _____ у місяцях _____
17. Чи почуваетесь Ви депресивно або засмучено майже кожного дня?	<input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Так
18. В загальному, коли Ви почуваетесь депресивно або засмучено, Ваш настрій гірший:	<input type="checkbox"/> вранці <input type="checkbox"/> в обід <input type="checkbox"/> ввечері/перед сном <input type="checkbox"/> не залежить від пори доби
19. Ви зараз знаходитесь на дієті щоб скинути вагу?	<input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Так
19а. ЯКЩО ТАК, скільки Ви скинули за останні 3 місяці?	_____ кг
20. Який зараз Ваш зріст та вага?	_____ Ріст (см) _____ Вага (кг)


21. Будь ласка, перегляньте ще раз Ваші відповіді. Чи відповіли Ви повністю на всі запитання?	<input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Так
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------

ДОДАТОК Д

Акти впровадження у навчальний процес

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

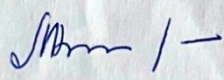
Проректор з наукової роботи
Вінницького національного медичного університету
імені М.І. Пирогова
д. мед. н., проф. Власенко О. В.
« 23 » серпня 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** ознайомлення студентів медичних ВНЗ із особливостями діагностики синдрому нічного переїдання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.
2. **Установа-розробник, її поштова адреса:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010. Автори: Ланюш Ф.В., Урбанович А.М.
3. **Джерело інформації:**
 - 1) Ланюш ФВ, Урбанович АМ. Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання (NEQ) – валідація та адаптація для української популяції. *Ендокринологія*. 2021;26(3):311-318.
 - 2) Авторське право на твір “Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання”. Свідоцтво №111239 від 24 січня 2022 р.
4. **Де і коли впроваджено:** кафедра ендокринології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова за період з січня 2022 р. по червень 2022 р. Протокол N 12 від 16.05.2022
5. **Ефективність впровадження:** ознайомлення студентів медичних спеціальностей з питань особливостей діагностики синдрому нічного переїдання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.
6. **Зауваження:** немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри ендокринології
Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

д.мед.н., професор  М.В. Власенко

Дата «22» серпня 2022 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Дніпровського державного медичного університету
 д.мед.н., проф. Гудар'ян О. О.
 27 червня 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

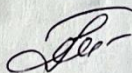
1. **Найменування пропозиції для впровадження:** ознайомлення студентів медичних ВНЗ із особливостями діагностики синдрому нічного переїдання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.
2. **Установа-розробник, її поштова адреса:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010. Автори: Ланюш Ф.В., Урбанович А.М.
3. **Джерело інформації:**
 - 1) Ланюш ФВ, Урбанович АМ. Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання (NEQ) – валідація та адаптація для української популяції. *Ендокринологія*. 2021;26(3):311-318.
 - 2) Авторське право на твір “Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання”. Свідоцтво №111239 від 24 січня 2022 р.
4. **Де і коли впроваджено:** кафедра ендокринології Дніпровського державного медичного університету за період з січня 2022 р. по червень 2022 р.
5. **Ефективність впровадження:** ознайомлення студентів медичних спеціальностей із питань особливостей діагностики синдрому нічного переїдання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.
6. **Зауваження:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри ендокринології

Дніпровського державного медичного університету

д.мед.н., професор



Н.О. Перцева

Дата «27» червня 2022 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи,
міжнародних зв'язків та аспірантури
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця

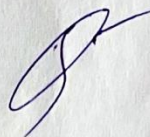
професор Р.Л. Сирипник

«22 червня» 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції до впровадження:** матеріали дисертаційного дослідження «Порушення харчової поведінки у хворих на цукровий діабет 2 типу».
2. **Установа-розробник, автор:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); аспірант кафедри ендокринології Ланюш Федір Вікторович, професор кафедри ендокринології Урбанович Аліна Мечиславівна.
3. **Джерело інформації – наукові роботи у фахових виданнях України та авторське право на твір:**
 - 1) Ланюш Ф.В., Урбанович А.М. Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання (NEQ) – валідація та адаптація для української популяції. *Ендокринологія*. 2021;26(3):311-318.
 - 2) Авторське право на твір “Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання”. Свідоцтво №11239 від 24 січня 2022 р.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра ендокринології.
Протокол засідання кафедри: № від
5. **Термін впровадження:** січень 2022 р. - червень 2022 р.
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес при підготовці студентів медичних факультетів та наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри ендокринології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України
д.мед.н., професор



Ю.І. Комісаренко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Тернопільського національного медичного університету

імені І.Я. Горбачевського

д. б. н., проф. Кліш І. М.

«21» червня 2022р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** ознайомлення студентів медичних ВНЗ із особливостями діагностики синдрому нічного переїдання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.
2. **Установа-розробник, її поштова адреса:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010. Автори: Ланюш Ф.В., Урбанович А.М.
3. **Джерело інформації:**
 - 1) Ланюш ФВ, Урбанович АМ. Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання (NEQ) – валідація та адаптація для української популяції. *Ендокринологія*. 2021;26(3):311-318.
 - 2) Авторське право на твір “Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання”. Свідоцтво №111239 від 24 січня 2022 р.
4. **Де і коли впроваджено:** кафедра внутрішньої медицини №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського за період з січня 2022 р. по червень 2022 р.
5. **Ефективність впровадження:** ознайомлення студентів медичних спеціальностей з питань особливостей діагностики синдрому нічного переїдання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.
6. **Зауваження:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №1

Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського

д.мед.н., професор

Н.В. Пасечко

Дата «21» червня 2022 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного медичного університету
 доц. Геруш І.В.
 «16» червня 2022р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** ознайомлення студентів медичних ВНЗ із особливостями діагностики синдрому нічного переїдання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.
2. **Установа-розробник, її поштова адреса:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010. Автори: Ланюш Ф.В., Урбанович А.М.
3. **Джерело інформації:**
 - 1) Ланюш ФВ, Урбанович АМ. Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання (NEQ) – валідація та адаптація для української популяції. *Ендокринологія*. 2021;26(3):311-318.
 - 2) Авторське право на твір "Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання". Свідоцтво №111239 від 24 січня 2022 р.
4. **Де і коли впроваджено:** кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету за період з січня 2022 р. по червень 2022 р.
5. **Ефективність впровадження:** ознайомлення студентів медичних спеціальностей з питань особливостей діагностики синдрому нічного переїдання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.
6. **Зауваження:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології
 Буковинського державного медичного університету

д.мед.н., професор

Н.В. Пашковська

Дата «16» червня 2022 р.

ДОДАТОК Е

Акти впровадження у лікувальний процес

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

мед.п. Прудіус Пилип Григорович
 (посада, підпис, П.І.П.)
 (Місце встанови, в якій проведено впровадження)
 « 23 » *серпня* 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування компульсивного переїдання та синдрому нічного переїдання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу шляхом призначення ліраглутиду, що спрямоване на нормалізацію харчової поведінки.
2. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010. Ланюш Федір Вікторович, Урбанович Аліна Мечиславівна
3. Джерело інформації: Урбанович АМ, Ланюш ФВ. Вплив ліраглутиду на перебіг порушень харчової поведінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Ендокринологія*. 2021;26(3):311-318.
4. Де і коли впроваджено: у терапевтичному відділенні КНП «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної ради».
5. Строки впровадження: з січня 2022 р. по червень 2022 р.
6. Ефективність впровадження: запропонований спосіб лікування компульсивного переїдання та синдрому нічного переїдання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу за допомогою призначення ліраглутиду допомагає оптимізувати параметри глікемічного контролю, нормалізувати харчову поведінку та масу тіла.
7. Область застосування методу: лікувально-профілактична робота.
8. Зауваження, додатки: _____

Дата: «22» *серпня* 2022 р.

Відповідальний за впровадження: завідувача терапевтичним відділенням
 КНП «ВОКВЕЦ ВОР»
 Короленко Наталія Вікторівна

 (посада, підпис, П.І.П.)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

Університетської клініки

Дніпровського державного медичного університету

Валерій БАРСУКОВ

» 28 червня 2022р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування компульсивного переїдання та синдрому нічного переїдання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу шляхом призначення ліраглутиду, що спрямоване на нормалізацію харчової поведінки.
2. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010. Ланюш Федір Вікторович, Урбанович Аліна Мечиславівна
3. Джерело інформації: Урбанович АМ, Ланюш ФВ. Вплив ліраглутиду на перебіг порушень харчової поведінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Ендокринологія*. 2021;26(3):311-318.
4. Де і коли впроваджено: в ендокринологічному відділенні Університетської клініки Дніпровського державного медичного університету.
5. Строки впровадження: з січня 2022 р. по червень 2022 р.
6. Ефективність впровадження: запропонований спосіб лікування компульсивного переїдання та синдрому нічного переїдання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу за допомогою призначення ліраглутиду допомагає оптимізувати параметри глікемічного контролю, нормалізувати харчову поведінку та масу тіла.
7. Область застосування методу: лікувально-профілактична робота.
8. Зауваження, додатки: немає

Дата: « 27 » червня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:
зав. ендокринологічним відділенням

Тетяна ТУЛУК



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор КНП «Львівський обласний
державний клінічний лікувально-діагностичний
ендокринологічний центр»

Ю.М. Венділович

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 10 » червня 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування компульсивного переїдання та синдрому нічного переїдання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу шляхом призначення ліраглутиду, що спрямоване на нормалізацію харчової поведінки.
2. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010. Ланюш Федір Вікторович, Урбанович Аліна Мечиславівна
3. Джерело інформації: Урбанович АМ, Ланюш ФВ. Вплив ліраглутиду на перебіг порушень харчової поведінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Ендокринологія*. 2021;26(3):311-318.
4. Де впроваджено: у діабетологічному відділенні КНП «Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний ендокринологічний центр»
5. Строки впровадження: з січня 2022 р. по червень 2022 р.
6. Ефективність впровадження: запропонований спосіб лікування компульсивного переїдання та синдрому нічного переїдання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу за допомогою призначення ліраглутиду допомагає оптимізувати параметри глікемічного контролю, нормалізувати харчову поведінку та масу тіла.
7. Область застосування методу: лікувально-профілактична робота.
8. Зауваження, додатки: _____

Дата: « 9 » червня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

Др. Кошовар О.В.
Др. Степанів В.В.
(посада, підпис, П.І.П.)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний директор
 (головний лікар)
 КНП "Тернопільська обласна клінічна лікарня" ТОР
 В.Є.Бліхар
 20 червня 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування компульсивного переїдання та синдрому нічного переїдання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу шляхом призначення ліраглутиду, що спрямоване на нормалізацію харчової поведінки.
2. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010. Ланюш Федір Вікторович, Урбанович Аліна Мечиславівна
3. **Джерело інформації:** Урбанович АМ, Ланюш ФВ. Вплив ліраглутиду на перебіг порушень харчової поведінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Ендокринологія*. 2021;26(3):311-318.
4. **Де і коли впроваджено:** у КНП "Тернопільська обласна клінічна лікарня" ТОР
5. **Строки впровадження:** з січня 2022 р. по червень 2022 р.
6. **Ефективність впровадження:** запропонований спосіб лікування компульсивного переїдання та синдрому нічного переїдання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу за допомогою призначення ліраглутиду допомагає оптимізувати параметри глікемічного контролю, нормалізувати харчову поведінку та масу тіла.
7. **Область застосування методу:** лікувально-профілактична робота.
8. **Зауваження, додатки:** рекомендовано до клінічного застосування

Дата: «20» червня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач ендокринологічного відділення



І.В.Голик

ген. директор
(керівник установи, в якій проводиться впровадження)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування компульсивного переїдання та синдрому нічного переїдання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу шляхом призначення ліраглутиду, що спрямоване на нормалізацію харчової поведінки.
2. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010. Ланюш Федір Вікторович, Урбанович Аліна Мечиславівна
3. Джерело інформації: Урбанович АМ, Ланюш ФВ. Вплив ліраглутиду на перебіг порушень харчової поведінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Ендокринологія*. 2021;26(3):311-318.
4. Де і коли впроваджено: у ОКМП "Чернівецька обласна ендокринологічна лікарня"
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження: з січня 2022 р. по червень 2022 р.
6. Ефективність впровадження: запропонований спосіб лікування компульсивного переїдання та синдрому нічного переїдання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу за допомогою призначення ліраглутиду допомагає оптимізувати параметри глікемічного контролю, нормалізувати харчову поведінку та масу тіла.
7. Область застосування методу: лікувально-профілактична робота.
8. Зауваження, додатки: _____

Дата: «22» 06 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

Меріанесей директор
Яковенко П.І.
(посада, підпис, П.І.П.)