МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БОНДАР-КЕЛЕБЕРДА ОЛЬГА СЕРГІЇВНА

УДК: 616.329/.333-008.17:616.379-008.64]-056.257-092-07-08(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ НА ПІДСТАВІ ВИВЧЕННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ РОЛІ ГРЕЛІНУ ТА ЛЕПТИНУ

спеціальність 222 «Медицина»
спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії (PhD).

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

_____ О.С.Бондар-Келеберда

Науковий керівник: Журавльова Лариса Володимирівна, доктор медичних наук, професор

Харків – 2025

АНОТАЦІЯ

Бондар-Келеберда О.С. Оптимізація діагностики та лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу на підставі вивчення патогенетичної ролі греліну та лептину – кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина» - Харківський національний медичний університет (ХНМУ) Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, Харків, 2025. Захист дисертації відбудеться у ХНМУ МОЗ України, Харків, 2025.

У даній науково-дослідній роботі (НДР) досліджувались клінічні особливості пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) на тлі поєднаного перебігу з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2-го типу), зміни ліпідного профілю, вуглеводного обміну залежно від індексу маси тіла (ІМТ), рівні греліну та лептину, їх взаємозв'язки з морфологічною картиною стравоходу (МКС), змінами ліпідного спектру крові, показників вуглеводного обміну, висвітливши основну *мету* проведеного дослідження: оптимізація ефективності діагностики, прогнозування перебігу та лікування ГЕРХ у поєднанні з ЦД 2 типу шляхом визначення патогенетичної ролі греліну та лептину у формуванні та прогресуванні патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), на підставі комплексної оцінки клініко-ендоскопічних та морфологічних особливостей їх перебігу, показників вуглеводного й ліпідного метаболізму, рівнів греліну та лептину та розробка методів терапевтичної корекції.

До проведення дослідження було залучено 120 осіб, які були розподілені на 3 групи та групу контролю. Розподіл відбувався з урахуванням діагнозів та до 1-ої групи увійшли 60 пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та ЦД 2-го типу, до 2-ої групи було залучено 20 пацієнтів з ГЕРХ без супутнього ЦД 2-го типу та до 3-ої групи- 20 пацієнтів з

ізольованим ЦД 2-го типу. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб.

В ході дослідження ми виявили, що на тлі поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу залежно від ІМТ пацієнти виявляли гастроентерологічні скарги з різною частотою. Так, скарги, притаманні ГЕРХ, частіше турбували пацієнтів з ожирінням різного ступеню, порівняно з особами з нормальною вагою. Печія у підгрупи пацієнтів з ожирінням різного ступеню спостерігалась у 7,4 рази частіше порівняно з підгрупою з нормальною вагою, при чому більшість пацієнтів відмічали печію з 2-м ступенем ожиріння. Симптоми, притаманні кардіологічним захворюванням турбували хворих з підвищеним ІМТ частіше у 12,3 рази, порівняно з особами з нормальною вагою.

У групі поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу (1-ша група) ми дослідили ризики виникнення гастроентерологічних скарг залежно від ІМТ та тривалості ЦД 2-го типу. Так, встановлено, що при значенні показника ІМТ вище або рівне 35 кг/м^2, прогнозується виникнення скарг на печію (чутливість і специфічність склали 88,9% і 100% відповідно). Тривалість захворювання на ЦД 2-го типу від двох і більше років може призвести до розвитку скарг на регургітацію та виникнення ГЕРХ -100%, 18-ть років - може призвести до появи гіркоти в роті у 82,4% пацієнтів, а більше 18-ти років-у 100% пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Для скринінгу ГЕРХ було розроблено опитувальник з урахуванням скарг та анамнезу пацієнта. Максимальна сума балів становить 18. Діагноз «ГЕРХ» встановлюється на підставі суми балів проведеного опитування, яка ≥8 та потребує підтвердження всім хворим за допомогою езофагогастродуоденоскопії (ЕФГДС) задля виявлення ступеню змін МКС.

Після збору анамнезу, виявлення скарг пацієнтів, ми проводили дослідження вуглеводного та ліпідного обмінів у досліджуваних групах залежно від гендерних особливостей та ІМТ. Виявлено, що у групі

поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу статистично значущими (p <0,05) були кореляційні зв'язки таких показників залежно від статі, як: ЗХ (r=-0,300907, p=0,019), ТГ (r=-0,320944, p=0,019), ХС-ЛПВЩ (r=-0,688449, p=0,001) та КА (r=-0,323140, p=0,012). Достовірно більш високі значення таких показників, як ЗХ, ТГ, ХС-ЛПВЩ та КА були у осіб жіночої статі (p <0,05). У групі пацієнтів з ізольованою ГЕРХ (2-га група) було виявлено, що такі показники як ТГ (r=-0,461000, p=0,041), ХС-ЛПНЩ (r=-0,609096, p=0,004) та ХС-ЛПВЩ (r=-0,918214, p=0,001) мали достовірні (p <0,05) кореляційні зв'язки зі статтю. У жінок достовірно (p <0,05) були вищими рівні ТГ та ХС-ЛПНЩ, а ХС-ЛПВЩ були вищими у чоловіків. Шанси вияву чоловічої статі, залежно від показників ХС-ЛПВЩ та ХС-ЛПНЩ прогнозувались при значенні показників «ХС-ЛПВЩ» ≤1,300 та «ХС-ЛПНЩ ≤3,250». У групі пацієнтів з ЦД 2-го типу (3-тя група) не було виявлено статистично значущих відмінностей показників вуглеводного, ліпідного обмінів залежно від статі (p >0,05).

Було проведено дослідження зв'язків показників ліпідного спектру крові, вуглеводного обміну з ІМТ у досліджуваних групах. Так, у групі поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу (1-ша група) достовірними (p <0,05) були кореляційні зв'язки таких показників з ІМТ, як інсулін (r=0,349), ЗХ (r=0,414), ТГ (r=0,358), ХС-ЛПВЩ (r=0,27) та КА (r=0,605). Під час аналізу підгруп з ожирінням різного ступеню та з нормальною вагою або невеликим надлишком групи 1, було достовірно зафіксовано (p<0,05) збільшення ІМТ, інсуліну, HbA1C, HOMA-IR, ЗХ, ТГ та КА у підгрупі ЦД 2-го типу+ГЕРХ з ожирінням різного ступеню. При опрацюванні результатів дослідження пацієнтів 2-ої групи (залежність показників ліпідного, вуглеводного обмінів з ІМТ) достовірними (p <0,05) були кореляційні зв'язки таких показників з ІМТ як інсулін (r=0,481), HOMA-IR (r=0,453), ХС-ЛПВЩ (r=-0,453) та КА (r=0,722). У пацієнтів групи ізольованого ЦД 2-го типу (3-тя група) достовірними (p <0,05) були кореляційні зв'язки таких показників з

ІМТ як інсулін (r=0,616), HOMA-IR (r=0,473), ТГ (r=0,680), ХС-ЛПВЩ (r=0,647), ХС-ЛПНЩ (r=-0,465) та ХС-ЛПДНЩ (r=-0,481). Проведений аналіз залежності показників ліпідного та вуглеводного обмінів від ІМТ свідчить по те, що показник ІМТ значно впливає на біохімічні зміни в організмі.

В ході виконання НДР ми вивчали показники лептину та греліну у досліджуваних групах. Виявлено, що достовірні (p <0,05) максимальні значення лептину були виявлені у 1-й групі (ГЕРХ+ЦД 2-го типу) (18,87±1,22, p=0,0000002), а концентрація греліну була достовірно (p <0,05) найвищою у 2-й групі (ГЕРХ) (1,54±0,36, p=0,0004). Під час вивчення показників греліну та лептину залежно від ІМТ виявлено, що пацієнти 1-ої групи (поєднаний перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу) ІМТ яких становив ≥30 мали більш низькі значення греліну і вищі значення лептину при порівнянні зі здоровими особами, що може вказувати на те, що діагностичне значення греліну та лептину потрібно детально вивчати.

Так, у всіх аналізованих групах дослідження було виявлено статистично значущу (p<0,05) пряму кореляцію між ІМТ та лептином і обернену кореляцію між ІМТ греліном. При збільшенні концентрації лептину слід очікувати збільшення ІМТ, а при збільшенні концентрації греліну слід очікувати зменшення ІМТ.

Нами було проведено аналіз залежності показників вуглеводного та ліпідного обмінів від концентрації греліну та лептину. Так, у пацієнтів групи поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу (1-ша група) достовірно (p <0,05) визначено прямі середньої сили кореляційні зв'язки інсуліну від концентрації лептину (r = 0,410;p=0,001), HOMA-IR (r = 0,304;p=0,0018), ЗХ (r = 0,353;p=0,006), ТГ (r = 0,345;p=0,007), ХС-ЛПВЩ (r = 0,351;p=0,006) та КА (r = 0,555;p=0,001). Залежність показників від рівнів греліну була такою: достовірна зворотня слабкої сили кореляційна залежність ТГ від концентрації греліну (r = -0,285;p=0,0027), достовірний зворотній середньої сили

кореляційний зв'язок між КА (r = -0,532;p=0,001), ІМТ (r = -0,686;p=0,001) та греліном. Тобто, такі показники, як інсулін, HOMA-IR, ЗХ, ТГ, ХС-ЛПВЩ та КА залежать від рівнів лептину, а ТГ, КА, ІМТ від рівнів греліну.

Показана залежність показників вуглеводного та ліпідного обмінів від рівнів лептину та греліну дозволила нам проаналізувати рівні греліну та лептину у групі поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу залежно від ступеню компенсації вуглеводного обміну. Так, у досліджуваних групах ми спостерігали вищі рівні греліну та нижчі рівні лептину у пацієнтів з компенсованим перебігом ЦД 2-го типу, що може бути сприятливими факторами для компенсації ЦД 2-го типу.

Опрацювавши показники греліну та лептину, проаналізувавши їх зв’язки з тими чи іншими показниками, які вивчались в ході дослідження ми побудували прогностичну модель розвитку ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу. Було враховано такі показники, як грелін, лептин, HbA1C, HOMA-IR, ІМТ, ХС-ЛПДНЩ. В результаті проведеного мультиваріантного лінійного регресійного аналізу отримали формулу:

$$Y= \exp (11{,}29 – 0.79 \text{ х грелін} + 0.26 \text{ х лептин} – 0.94 \text{ х HbA1C} + 0.36 \text{ х HOMA\_IR } -0{,}33 \text{ х ІМТ} + 2{,}52 \text{х ХСЛПДНЩ})/(1+ (\exp(11{,}29 – 0.79 \text{ х грелін} + 0.26 \text{ х лептин} – 0.94 \text{ х HbA1C} + 0.36 \text{ х HOMA\_IR } -0{,}33 \text{ х ІМТ} + 2{,}52 \text{х ХСЛПДНЩ}))$$

За результатами побудованої формули діапазон коливань може бути від 0 до 1. Якщо $Y>0{,}5$ то це свідчить про формування ГЕРХ, якщо $Y<0{,}5$ то результат прогнозу негативний.

Було проаналізовано зміни концентрацій греліну та лептину залежно від стану слизової обонки стравоходу (СОС), які були виявлені за результатами ЕФГДС у групі 1 (ГЕРХ+ЦД 2-го типу) та групі 2 (ізольована ГЕРХ). Так, у пацієнтів 1-ої групи достовірні ($p <0{,}05$) мінімальні концентрації греліну спостерігали у пацієнтів з рефлюкс-езофагітом стадії В, порівняно з стадією А та НЕРХ (0,56±0,50-0,67; 0,73±0,57-0,87 та 0,92±0,73-

1,20 відповідно). Максимальні концентрації лептину були зафіксовані у пацієнтів з рефлюкс-езофагітом стадії В, але нам не вдалось виявити статистично значимих результатів (p>0,05). У пацієнтів 2-ої групи (ГЕРХ) було виявлено достовірно (p < 0,05) максимальні значення греліну у пацієнтів з рефлюкс-езофагітом стадії В, при дослідженні рівнів лептину залежно від ступеню езофагіту нам не вдалось виявити статистично значущих відмінностей (p = 0,271, метод: Критерій Краскела–Уолліса). З вищенаведеної інформації можемо зробити висновок, що зміни СОС можуть залежати від концентрацій греліну.

При вивченні ступеню інфікованості H.pylori залежно від наявності езофагіту, у 2-й групі (ГЕРХ) контамінація H.pylori склала 35%, що має статистично значиму відмінність (p=0,02 критерій Вілкоксона) від показників контамінації при поєднаній патології (ГЕРХ+ЦД 2-го типу) 13,33% та нами не знайдено статистично значимої залежності (p=0,849) між інфікованістю H.pylori та наявністю езофагіту у досліджуваних хворих.

Для оптимізації лікування ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу ми розподілили пацієнтів 1-ої групи на 2 підгрупи: ті, які лікувалились за стандартною схемою за чинними рекомендаціями МОЗ України та ті, які отримували лікування згідно чинних рекомендацій МОЗ України та з додаванням АЛК за запропонованою схемою. Було проведено співставлення скарг та лабораторних досліджень у двох підгрупах пацієнтів групи поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го залежно від того, яку терапію вони отримували-стандартну чи запропоновану з додаванням АЛК. Так, при порівнянні скарг пацієнтів у підгрупах зі стандартною схемою лікування та тих, що отримували запропоновану терапію зафіксовано достовірно меншу частоту прояву таких симптомів як болі в епігастрії, регургітація та симптоми, характерні для ІХС у підгрупі з запропонованим лікуванням (p <0,05).

При дослідженні вуглеводного та ліпідного обмінів у підгрупі пацієнтів, що отримували стандартну терапію спостерігали покращення всіх

показників, але достовірне (p <0,05) покращення було зафіксовано глюкози (ммоль/л), інсуліну (мМО/мл), HbA1C (%), та HOMA-IR. Було зафіксовано збільшення греліну (нг/мл) після проведеного лікування (0,99±0,41 та 1,09±0,45) та зниження лептину (нг/мл) (19,04±9,48 та 16,66±7,14) після проведеного лікування у 1-й підгрупі (ГЕРХ+ЦД 2-го типу+стандартна терапія), але нам не вдалося отримати достовірних результатів (p =0,421 та p =0,320 відповідно).

У пацієнтів 2-ої підгрупи (ГЕРХ+ЦД 2-го типу+запропонована терапія з додаванням АЛК) виявлено покращення всіх біохімічних показників після проведеної терапії, але достовірні (p <0,05) зміни були зафіксовані таких показників, як глюкоза (ммоль/л), HbA1C (%), HOMA-IR, ТГ (ммоль/л), ХС-ЛПВЩ (ммоль/л), ХС-ЛПДНЩ (ммоль/л) та КА (Од). Було виявлено достовірне (p <0,05) збільшення греліну (нг/мл) після проведеного лікування (0,93±0,52 та 1,22±0,59) та зниження лептину (нг/мл) (20,75±9,09 та 16,39±6,88).

За даними проведеного дослідження можемо говорити про те, що дослідження показників греліну та лептину має важливий діагностичний вплив на попередження розвитку негативних змін СОС на тлі супутнього ЦД 2-го типу. Використання прогностичної формули для попередження розвитку ГЕРХ сприятиме ранній діагностиці останньої та зможе попередити розвиток загрозливих життю ускладнень. Оптимізація медикаментозної корекції проявів ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу призведе до покращеного прогнозу перебігу ГЕРХ на тлі коморбідної патології, а саме у поєднанні з ЦД 2-го типу.

*Ключові слова:*цуровий діабет 2-го типу, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, коморбідний перебіг, ожиріння, гендерні особливості, ліпідний обмін, вуглеводний обмін, ступінь компенсації вуглеводного обміну, індекс маси тіла, грелін, лептин, прогностична формула, α-ліпоєва кислота, морфологічна картина стравоходу, рефлюкс-езофагіт.

ANNOTATION

Bondar-Keleberda O.S. Optimization of the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in combination with type 2 diabetes mellitus based on the study of the pathogenetic role of ghrelin and leptin – qualification scientific work, manuscript rights.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the specialty 222 "Medicine" – Kharkiv National Medical University (KhNMU) of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2025. The defense of the dissertation will take place at KhNMU of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2025.

This research work (R&D) investigated the clinical features of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) in combination with type 2 diabetes mellitus (T2DM), changes in lipid profile, carbohydrate metabolism depending on body mass index (BMI), ghrelin and leptin levels, their relationship with the morphological picture of the esophagus (MSE), changes in the blood lipid spectrum, and carbohydrate metabolism indicators, highlighting the main goal of the study: optimizing the effectiveness of diagnostics, predicting the course and treatment of GERD in combination with T2DM by determining the pathogenetic role of ghrelin and leptin in the formation and progression of upper gastrointestinal tract (GIT) pathology, based on a comprehensive assessment of clinical, endoscopic and morphological features of their course, indicators of carbohydrate and lipid metabolism, ghrelin and leptin levels, and developing methods of therapeutic correction.

The study involved 120 people who were divided into 3 groups and a control group. The distribution was based on diagnoses and the 1st group included 60 patients with a combined course of GERD and T2DM, the 2nd group included 20 patients with GERD without concomitant T2DM, and the 3rd group included 20 patients with isolated T2DM. The control group consisted of 20 practically healthy people.

During the study, we found that against the background of a combined course of GERD and T2DM, depending on BMI, patients had gastroenterological complaints with different frequencies. Thus, complaints inherent in GERD were more common in patients with obesity of varying degrees, compared to people with normal weight. Heartburn in the subgroup of patients with obesity of various degrees was observed 7.4 times more often compared to the subgroup with normal weight, with the majority of patients having heartburn with obesity of the 2nd degree. Symptoms inherent to cardiac diseases troubled patients with increased BMI 12.3 times more often compared to individuals with normal weight.

In the group of combined GERD and T2DM (group 1), we investigated the risks of gastroenterological complaints depending on BMI and duration of T2DM. Thus, it was found that with a BMI value higher than or equal to 35 kg/m^2, heartburn complaints are predicted (sensitivity and specificity were 88.9% and 100%, respectively). The duration of T2DM of two or more years can lead to the development of complaints of regurgitation and the occurrence of GERD - 100%, 18 years - can lead to the appearance of bitterness in the mouth in 82.4% of patients, and more than 18 years - in 100% of patients with T2DM.

A questionnaire was developed for screening GERD, taking into account the patient's complaints and history. The maximum score is 18. The diagnosis of GERD is established based on the score of the survey, which is $\geq$8 and requires confirmation in all patients using esophagogastroduodenoscopy (EGD) to identify the degree of changes in the MSE.

After collecting anamnesis and identifying patient complaints, we conducted a study of carbohydrate and lipid metabolism in the study groups depending on gender and BMI. It was found that in the group of combined GERD and T2DM, statistically significant ($p < 0.05$) correlations of such indicators depending on gender were: TC ($r=-0.300907$, $p=0.019$), TG ($r=-0.320944$, $p=0.019$), HDL-C ($r=-0.688449$, $p=0.001$) and CA ($r=-0.323140$, $p=0.012$). Significantly higher values of such indicators as TC, TG, HDL-C and CA were in females ($p < 0.05$). In the group

of patients with GERD (group 2), it was found that such indicators as TG (r=-0.461000, p=0.041), LDL-C (r=-0.609096, p=0.004) and HDL-C (r=-0.918214, p=0.001) had significant ($p < 0.05$) correlations with gender. Women had significantly ($p < 0.05$) higher levels of TG and LDL-C, while HDL-C was higher in men. The odds of being male, depending on HDL-C and LDL-C, were predicted when the values of "HDL-C" ≤1.300 and "LDL-C ≤3.250". In the group of patients with T2DM (group 3), no statistically significant differences in carbohydrate and lipid metabolism were found depending on gender ($p > 0.05$).

A study was conducted to investigate the relationship between blood lipid spectrum indicators and carbohydrate metabolism and BMI in the studied groups. Thus, in the group of combined GERD and type 2 diabetes (group 1), the correlations of such indicators with BMI as insulin (r=0.349), TC (r=0.414), TG (r=0.358), HDL-C (r=0.27) and CA (r=0.605) were significant ($p<0.05$). During the analysis of subgroups with obesity of various degrees and with normal weight or slight excess of group 1, an increase in BMI, insulin, HbA1C, NOMA-IR, TC, TG, and CA was significantly recorded ($p<0.05$) in the subgroup of type 2 diabetes + GERD with obesity of various degrees. When processing the results of the study of patients in group 2 (dependence of lipid and carbohydrate metabolism indicators with BMI), the correlations of such indicators with BMI as insulin (r=0.481), HOMA-IR (r=0.453), HDL-C (r=-0.453) and CA (r=0.722) were significant ($p < 0.05$). In patients with isolated type 2 diabetes (group 3), the correlations of such indicators with BMI as insulin (r=0.616), HOMA-IR (r=0.473), TG (r=0.680), HDL-C (r=0.647), LDL-C (r=-0.465) and VLDL-C (r=-0.481) were significant ($p < 0.05$). The analysis of the dependence of lipid and carbohydrate metabolism indicators on BMI indicates that BMI significantly affects biochemical changes in the body.

During the research, we studied leptin and ghrelin levels in the study groups. It was found that significant ($p < 0.05$) maximum leptin values were detected in the 1st group (GERD+T2DM) (18.87±1.22, p=0.0000002), and the ghrelin

concentration was significantly ($p < 0.05$) highest in the 2nd group (GERD) (1.54±0.36, p=0.0004). When studying ghrelin and leptin levels depending on BMI, it was found that patients in the 1st group (combined GERD and T2DM) with a BMI of ≥30 had lower ghrelin levels and higher leptin levels when compared with healthy individuals, which may indicate that the diagnostic value of ghrelin and leptin needs to be studied in detail.

Thus, in all analyzed groups of the study, a statistically significant ($p<0.05$) direct correlation between BMI and leptin and an inverse correlation between BMI and ghrelin were found. With an increase in leptin concentration, an increase in BMI should be expected, and with an increase in ghrelin concentration, a decrease in BMI should be expected.

We conducted an analysis of the dependence of carbohydrate and lipid metabolism indicators on the concentration of ghrelin and leptin. Thus, in patients with combined GERD and T2DM (group 1), direct correlations of medium strength between insulin and leptin concentration ($r = 0.410$; $p = 0.001$), HOMA-IR ($r = 0.304$; $p = 0.0018$), TC ($r = 0.353$; $p = 0.006$), TG ($r = 0.345$; $p = 0.007$), HDL-C ($r = 0.351$; $p = 0.006$), and CA ($r = 0.555$; $p = 0.001$) were significantly ($p < 0.05$). The dependence of the indicators on ghrelin levels was as follows: a reliable inverse weak correlation dependence of TG on ghrelin concentration ($r = -0.285$; $p = 0.0027$), a reliable inverse medium correlation between KA ($r = -0.532$; $p = 0.001$), BMI ($r = -0.686$; $p = 0.001$) and ghrelin. That is, such indicators as insulin, HOMA-IR, TC, TG, HDL-C and KA depend on leptin levels, and TG, KA, BMI on ghrelin levels.

The shown dependence of carbohydrate and lipid metabolism indicators on leptin and ghrelin levels allowed us to analyze the levels of ghrelin and leptin in the group of combined GERD and T2DM depending on the degree of compensation of carbohydrate metabolism. Thus, in the studied groups, we observed higher levels of ghrelin and lower levels of leptin in patients with

compensated T2DM, which may be favorable factors for the compensation of T2DM.

Having processed the indicators of ghrelin and leptin, analyzing their relationships with certain indicators that were studied during the study, we built a predictive model for the development of GERD against the background of T2DM. The following indicators were taken into account: ghrelin, leptin, HbA1C, NOMA-IR, BMI, VLDL-C. As a result of the multivariate linear regression analysis, we obtained the formula:

$$Y= \exp (11{,}29 - 0{,}79 \times \text{ghrelin} + 0{,}26 \times \text{leptin} - 0{,}94 \times \text{HbA1C} + 0{,}36 \times \text{HOMA\_IR} - 0{,}33 \times \text{BMI} + 2{,}52 \times \text{VLDL-C}) / (1 + (\exp(11{,}29 - 0{,}79 \times \text{ghrelin} + 0{,}26 \times \text{leptin} - 0{,}94 \times \text{HbA1C} + 0{,}36 \times \text{HOMA\_IR} - 0{,}33 \times \text{BMI} + 2{,}52 \times \text{VLDL-C}))$$

According to the results of the constructed formula, the range of fluctuations can be from 0 to 1. If $Y>0.5$, this indicates the formation of GERD, if $Y<0.5$, the prognosis result is negative.

Changes in ghrelin and leptin concentrations depending on the state of the esophageal mucosa (ESM), which were detected according to the results of EFGS in group 1 (GERD+ T2DM) and group 2 (isolated GERD). Thus, in patients of group 1, significant ($p <0.05$) minimum ghrelin concentrations were observed in patients with reflux esophagitis stage B, compared with stage A and NERD (0.56±0.50-0.67; 0.73±0.57-0.87 and 0.92±0.73-1.20, respectively). Maximum leptin concentrations were recorded in patients with reflux esophagitis stage B, but we were unable to detect statistically significant results ($p>0.05$). In patients of group 2 (GERD), significant ($p <0.05$) maximum ghrelin values were detected in patients with reflux esophagitis stage B, when studying leptin levels depending on the degree of esophagitis, we were unable to detect statistically significant differences ($p = 0.271$, method: Kruskal–Wallis test). From the above information, we can conclude that changes in SOS may depend on ghrelin concentrations.

When studying the degree of H. pylori infection depending on the presence of esophagitis, in the 2nd group (GERD) H. pylori contamination was 35%, which has a statistically significant difference (p=0.02 Wilcoxon test) from the contamination indicators in the combined pathology (GERD + T2DM) 13.33% and we did not find a statistically significant relationship (p=0.849) between H. pylori infection and the presence of esophagitis in the studied patients.

To optimize the treatment of GERD on the background of T2DM, we divided the patients of the 1st group into 2 subgroups: those who were treated according to the standard regimen according to the current recommendations of the Ministry of Health of Ukraine and those who were treated according to the current recommendations of the Ministry of Health of Ukraine and with the addition of ALA according to the proposed scheme. A comparison of complaints and laboratory tests was carried out in two subgroups of patients of the combined course of GERD and T2DM group, depending on which therapy they received - standard or proposed with the addition of ALA. Thus, when comparing the complaints of patients in the subgroups with the standard treatment regimen and those who received the proposed therapy, a significantly lower frequency of symptoms such as epigastric pain, regurgitation and symptoms characteristic of CAD was recorded in the subgroup with the proposed treatment ($p < 0.05$).

In the study of carbohydrate and lipid metabolism in the subgroup of patients receiving standard therapy, improvements were observed in all parameters, but significant ($p < 0.05$) improvements were recorded in glucose (mmol/l), insulin (mIU/ml), HbA1C (%), and HOMA-IR. An increase in ghrelin (ng/ml) after treatment (0.99 ± 0.41 and 1.09 ± 0.45) and a decrease in leptin (ng/ml) (19.04 ± 9.48 and 16.66 ± 7.14) after treatment in the 1st subgroup (GERD+ T2DM +standard therapy) were recorded, but we were unable to obtain significant results ($p = 0.421$ and $p = 0.320$, respectively).

In patients of the 2nd subgroup (GERD + T2DM + proposed therapy with the addition of ALA), an improvement in all biochemical parameters was observed

after the therapy, but significant ($p < 0.05$) changes were recorded in such parameters as glucose (mmol/l), HbA1C (%), HOMA-IR, TG (mmol/l), HDL-C (mmol/l), VLDL-C (mmol/l) and CA (U). A significant ($p < 0.05$) increase in ghrelin (ng/ml) after the treatment was found (0.93 ± 0.52 and 1.22 ± 0.59) and a decrease in leptin (ng/ml) (20.75 ± 9.09 and 16.39 ± 6.88).

According to the conducted study, we can say that the study of ghrelin and leptin indicators has an important diagnostic impact on preventing the development of negative changes in EM against the background of concomitant T2DM. The use of a prognostic formula to prevent the development of GERD will contribute to the early diagnosis of the latter and can prevent the development of life-threatening complications. Optimization of drug correction of GERD manifestations against the background of T2DM will lead to an improved prognosis of the course of GERD against the background of comorbid pathology, namely in combination with T2DM.

Key words: type 2 diabetes, gastroesophageal reflux disease, comorbid course, obesity, gender characteristics, lipid metabolism, carbohydrate metabolism, degree of compensation of carbohydrate metabolism, body mass index, ghrelin, leptin, prognostic formula, α-lipoic acid, morphological picture of the esophagus, reflux esophagitis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ НАУКОВО-ДОСЛІДНОЇ РОБОТИ

У фахових виданнях (основні наукові результати дисертації):

(* особистий вклад дисертанта)

1. Бондар-Келеберда О.С. Особливості ліпідного та вуглеводного обмінів у пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою на тлі цукрового діабету 2-го типу залежно від наявності ожиріння. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2023; 2 (Б): 111-120. (*- *визначено особливості ліпідного та вуглеводного обмінів у пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу).*
2. Журавльова Л.В., Бондар-Келеберда О.С. Місце α-ліпоєвої кислоти у лікуванні пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою на тлі цукрового діабету 2-го типу. Українській терапевтичний журнал. 2024; 1: 37-42. (*- *визначено стан ліпідного, вуглеводного обмінів, рівнів греліну та лептину у пацієнтів з ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу до лікування та після лікування за стандартною схемою та після запропонованої терапії з додаванням АЛК).*
3. Журавльова Л.В., Бондар-Келеберда О.С. Клінічні особливості пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою на тлі цукрового діабету 2 типу залежно від наявності ожиріння. Сучасна гастроентерологія. 2023;6;27-33. (*- *визначено клінічні особливості пацієнтів з ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу залежно від наявності ожиріння).*
4. Журавльова Л.В., Бондар-Келеберда О.С. Патогенетична роль греліну та лептину при коморбідному перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та цукрового діабету 2 типу. Сучасна гастроентерологія. 2024;1: 5-13 . (*- *визначено рівні греліну та лептину у пацієнтів з ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Бондар-Келеберда О.С. Показники греліну залежно від статі у пацієнтів з коморбідним перебігом гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та цукрового діабету 2-го типу. «Медицина третього тисячоліття»: Збірник матеріалів фестивалю молодіжної науки (Харків, 15-17 січня 2024 р.), с. 18.
2. Бондар-Келеберда О.С. Показники лептину залежно від статі у пацієнтів з коморбідним перебігом гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та цукрового діабету 2-го типу. Медицина третього тисячоліття»: Збірник матеріалів фестивалю молодіжної науки (Харків, 15-17 січня 2024 р.), с. 18-19.
3. Келеберда О.С. Етичні аспекти ранньої діагностики гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу. Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки : матеріали реферативної конференції, присвяченої засновнику біоетики В. Р. Поттеру, м. Харків. 19 лютого 2019. Харків, 2019, с.18.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

4. Bondar-Keleberda O. (2023). The role of ghrelin and leptin in the formation of morphological changes esophagus of patients with gastro-esofageal reflux disease against type 2 diabetes. EUREKA: Health Sciences, 4, 24-33; (* - *визначено залежність змін морфологічної картини стравоходу від концентрації греліну та лептину у пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу*).

Зміст

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ……..21

ВСТУП……23

РОЗДІЛ 1 ДІАГНОСТИЧНИЙ ВПЛИВ ДИСБАЛАНСУ ГРЕЛІНУ ТА ЛЕПТИНУ НА ФУНКЦІЮ НИЖНЬОГО СТРАВОХІДНОГО СФІНКТЕРУ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)……31

1.1 Патогенетична роль адипоцитокінів (лептин, грелін) у формуванні та прогресуванні ЦД 2-го типу – сучасні уявлення……31

1.2 Особливості розвитку порушень функції НСС у пацієнтів з ЦД 2-го типу на тлі ожиріння, враховуючи дисбаланс греліну та лептину……36

1.3 Діагностичні підходи до виявлення ГЕРХ у пацієнтів з ЦД 2-го типу – сучасний погляд……40

1.4 Нові уявлення щодо лікування ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу……44

РОЗДІЛ 2 СТРУКТУРА ДОСЛІДЖЕННЯ ТА МЕТОДИКИ……51

2.1 Структура дослідження……51

2.2 Матеріали та методи дослідження……53

РОЗДІЛ 3 ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ГЕРХ ТА ЦД 2-ГО ТИПУ ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ ТА З НОРМАЛЬНОЮ ВАГОЮ……62

3.1 Розподіл пацієнтів за гендерними особливостями, віком, клініко-лабораторними показниками та формування груп дослідження……62

3.2 Клінічні особливості пацієнтів коморбідного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу, з ГЕРХ та ізольованим ЦД 2-го типу……68

Висновки до розділу 3……76

РОЗДІЛ 4 ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ГРЕЛІНУ ТА ЛЕПТИНУ З ПОКАЗНИКАМИ ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНУ, НАЯВНІСТЮ ОЖИРІННЯ ТА ЗМІНАМИ МКС У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАНИМ

ПЕРЕБІГОМ ГЕРХ ТА ЦД 2-ГО ТИПУ АБО ІЗОЛЬОВАНОЮ ГЕРХ ТА ЦД 2-ГО ТИПУ……79

4.1 Показники вуглеводного обміну, ліпідного спектру крові залежно від гендерних особливостей у пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ та ЦД 2-го типу, ізольованою ГЕРХ та ЦД 2-го типу……79

4.2 Стан вуглеводного, ліпідного обмінів та їх кореляційні зв'язки з ІМТ у пацієнтів з ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу……..90

4.3 Стан вуглеводного, ліпідного обмінів та їх кореляційні зв'язки відносно нормальної ваги або наявності ожиріння у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ……...98

4.4 Стан вуглеводного, ліпідного обмінів та їх кореляційні зв'язки відносно трофологічного стану у пацієнтів з ЦД 2-го типу……102

4.5. Рівні греліну та лептину, їх кореляційні зв'язки з ІМТ, показниками вуглеводного, ліпідного обмінів у пацієнтів досліджуваних груп……111

4.6 Показники греліну та лептину залежно від ступеню компенсації вуглеводного обміну та гендерних особливостей у пацієнтів досліджуваних груп……...123

4.7 Прогнозування ризику розвитку порушень функції НСС у пацієнтів з ЦД 2-го типу на тлі ожиріння, враховуючи показники греліну та лептину……136

4.8 Кореляційні зв'язки рівнів греліну та лептину зі змінами МКС у пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ та ЦД 2-го типу та з ізольованою ГЕРХ……139

Висновки до розділу 4……146

РОЗДІЛ 5 ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГЕРХ У ПОЄДНАННІ З ЦД 2-ГО ТИПУ……152

Висновки до розділу 5……157

РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ……159

ВИСНОВКИ……..171
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ……...173
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ……174
ДОДАТОК А ……..…..208
ДОДАТОК Б……209
ДОДАТОК В……211

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

95%ДІ - кордони 95% довірчого інтервалу

Q1-Q3 - нижній і верхній квартилі

R^2 - коефіцієнт детермінації

r - коефіцієнт кореляції Пірсона

SD - стандартні відхилення

γ-АМК - гамма-аміномасляна кислота

$\chi 2$ - критерій Пірсона

АЛК - α-ліпоєва кислота

АТ - артеріальний тиск

ГЕРХ - гастроезофагеальна рефлюксна хвороба

ДН - діабетична нейропатія

ЕФГДС - езофагогастродуоденоскопія

ЗХ - загальний холестерин

ІДПП-4 - інгібітори дипептидилпептидази-4

ІМТ - індекс маси тіла

іНЗКТГ-2 - інгібітори натрій залежного котранспортера глюкози-2

ІПП - інгібітори протонної помпи

ІР - інсулінорезистентність

ІФА - імуноферментний аналіз

КА - коефіцієнт атерогенності

КНП ХОР ОКЛ - Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня»

Ме – медіана

МОЗ – міністерство охорони здоров'я

МЗС - морфологічні зміни стравоходу

МКС - морфологічна картина стравоходу

М - середні арифметичні величини

МС - метаболічний синдром

H.pylory - хелікобактер пілорі

HbA1C - глікозильований гемоглобін

НДР - науково-дослідна робота

НЕРХ - гастроезофагеальна рефлюксна хвороба без езофагіту

Н - критерій-критерій Краскела-Уолліса

НМТ - надмірна маса тіла

HOMA-IR - індекс інсулінорезистентності

НСС - нижній стравохідний сфінктер

ПС - пепсин слини

ПСС - препарати сульфонілсечовини

ПЦЗП - пероральні цукрознижувальні препарати

р - достовірність відмінностей

СОД - стравохідний отвір діафрагми

СОС - слизова оболонка стравоходу

СОШ - слизова оболонка шлунка

ССЗ - серцево-судинні захворювання

США - Сполучені штати Америки

ТГ – тригліцериди

ХНМУ – Харківський національний медичний університет

ХС-ЛПВЩ - ліпопротеїди високої щільності

ХС-ЛПДНЩ - ліпопротеїди дуже низької щільності

ХС-ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності

ЦД 2-го типу - цукровий діабет 2-го типу

ЦД - цукровий діабет

ЦНДЛ ХНМУ - Центральна науково-дослідна лабораторія Харківського національного медичного університету

ШКТ - шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Найактуальнішим питанням сьогодення для науковців медичної галузі є вирішення основних патогенетичних механізмів розвитку ЦД 2-го типу та пов'язаних з ним захворювань. ЦД 2-го типу розглядається сьогодні як неінфекційна епідемія 21-го сторіччя та значно погіршує якість повсякденного життя та здоров'я людей усього світу.

Епідеміологами досліджено, що у 2021 році захворюваність на цукровий діабет (ЦД) становила 529 млн. людей та прогнозують, що до 2050 року ця цифра невпинно зростатиме до 1,31 млрд. випадків [58,85].

Більша частка всіх захворювань - патології, які мають сумісний перебіг, тим самим провокуючи значні несприятливі процеси організму. Поняття коморбідності та мультиморбідності в літературі зустрічається все частіше та поєднаний перебіг порушень вуглеводного обміну з кислотозалежними патологіями є не виключенням. Перш за все це може бути пов'язано з тим, що хронічна гіперглікемія, інсулінорезистентність (ІР), ожиріння, діабетична нейропатія (ДН) можуть бути предикторами змін з боку ШКТ.

Коморбідний перебіг ГЕРХ та ЦД 2-го типу зацікавлює науковців з огляду на те, що симптоми, які виникають на тлі порушень функції нижнього стравохідного сфінктеру (НСС) значно впливають на емоційну сферу, продуктивність та якість життя пацієнтів.

З огляду на те, що діагностичні маркери порушень функції НСС є інвазивними та клопіткими як для лікаря так і для пацієнта (проведення езофагогастродуоденоскопії (ЕФГДС)), науковців цікавлять нові можливі підходи для раннього виявлення морфологічних змін стравоходу (МЗС).

Перш за все, мова йде про можливість визначення впливу греліну та лептину на формування та прогресування ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу, так як в літературі представлена інформація з приводу патогенетичної ролі даних адипокінів у формуванні останньої [102,197].

Без ефективного лікування дане ураження СОС на тлі метаболічних порушень може призвести до серйозних ускладнень, таких як езофагіт, кровотечі з верхніх відділів ШКТ, анемії, пептичних виразок, стриктур, стравоходу Баррета та раку шлунка.

Тож, вивчаючи стандартну терапію ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу можна дійти висновку, що нерідко запропонована терапія має частковий успіх та може в подальшому потребувати тільки оперативного лікування. З огляду на те, що препарати на основі α-ліпоєвої кислоти (АЛК) показують різні позитивні ефекти на тлі метаболічних змін, постає питання їхньої ролі у лікуванні МЗС на тлі ЦД 2-го типу [44,84,140,183].

Гіпотеза дослідження: припускаємо, що на основі загальноприйнятих предикторів розвитку змін МКС у пацієнтів з ЦД 2-го типу визначення концентрації греліну та лептину може становити діагностичну цінність щодо ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу та входити до побудування прогностичної моделі ризику формування змін СОС. Передбачається, що такі адипоцитокіни як грелін та лептин можуть відображати позитивний вплив терапії на клінічну картину МЗС у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. НДР було виконано в рамках науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології: «Оптимізація діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на ЦД 2 типу в умовах поєднаної патології» (№ держреєстрації: 0118U000950 КПКВК 2301020 – прикладна, 2018 - 2023 рр.) та «Удосконалення ефективності діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на ЦД 2 типу в умовах поєднаної патології» (№ держреєстрації: 0120U102569 КПКВК 2301020 – прикладна, 2020 – 2023 рр.).

Мета і задачі дослідження

Мета – Оптимізація ефективності діагностики, прогнозування перебігу та лікування ГЕРХ у поєднанні з ЦД 2 типу шляхом визначення

патогенетичної ролі греліну та лептину у формуванні та прогресуванні патології верхніх відділів ШКТ, на підставі комплексної оцінки клініко-ендоскопічних та морфологічних особливостей їх перебігу, показників вуглеводного й ліпідного метаболізму, рівнів греліну та лептину та розробка методів терапевтичної корекції.

Згідно з поставленою метою визначено такі основні **задачі дослідження**:

1. Дослідити особливості клінічних проявів ГЕРХ у хворих на ЦД-2 типу залежно від ІМТ та ступеню компенсації вуглеводного обміну. Для скринінгу ГЕРХ розробити опитувальник з урахуванням скарг та анамнезу пацієнта.

2. Вивчити стан вуглеводного (глюкоза сироватки крові, імунореактивний інсулін, глікозильований гемоглобін (HbA1C), індекс інсулінорезистентності (HOMA-IR)), ліпідного (загальний холестерин (ЗХ) і його фракції, тригліцериди (ТГ) в сироватці крові та коефіцієнт атерогенності (КА)) обміну у хворих на ГЕРХ та ЦД-2 типу залежно від ІМТ.

3. Визначити рівень адипокінів (грелін та лептин) у хворих на ГЕРХ та ЦД типу 2 залежно від ІМТ та ступеню компенсації вуглеводного обміну. Встановити наявність кореляційних зв'язків між показниками вуглеводного, ліпідного обмінів, антропометричними показниками, рівнем адипоцитокінів в крові у хворих на ГЕРХ та ЦД-2 типу.

4. Провести співставлення ендоскопічної та морфологічної картини СОС у хворих на ГЕРХ залежно від наявності супутнього ЦД 2-го типу, ступеня порушення вуглеводного обміну, рівнів греліну та лептину. Визначити наявність та ступінь вираженості інфікованості хелікобактер пілорі (H.pylori) хворим на ГЕРХ та ЦД-2 типу.

5. Оптимізувати схему медикаментозної корекції ГЕРХ у хворих із супутнім ЦД 2-го типу шляхом додавання АЛК; оцінити та порівняти її ефективність зі стандартною схемою лікування ГЕРХ та ЦД 2-го типу на

підставі аналізу динаміки скарг, показників вуглеводного, ліпідного обмінів, рівнів греліну та лептину.

Об'єкт дослідження: ГЕРХ у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Предмет дослідження: антропометричні значення, показники вуглеводного, ліпідного обмінів, які будуть оцінені за рівнем глюкози, інсуліну, HbA1C, HOMA-IR, ЗХ, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), ТГ, КА; рівні гормонів жирової тканини, а саме греліну та лептину.

Методи дослідження: антропометричні, загальноклінічні, лабораторні, імуноферментні, інструментальні, статистичні.

Клініко-лабораторне дослідження передбачає визначення наступних показників:

1. Антропометричні: визначення індексу Кетле по формулі (математичний розрахунок).

2. Для скринінгу ГЕРХ буде запропоновано опитувальник з урахуванням скарг та анамнезу пацієнта.

3. Визначення показників вуглеводного обміну – глюкозу натще, HbA1C за біохімічними методиками, визначення інсуліну – методом імуноферментного аналізу (ІФА) в умовах центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету (ЦНДЛ ХНМУ); індексу HOMA-IR математичним розрахунком.

4. Показники ліпідного профілю планується визначати за стандартною біохімічною методикою з визначенням ЗХ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПДНЩ, ХС-ЛПВЩ, ТГ в умовах ЦНДЛ ХНМУ. КА будемо визначати математичним розрахунком.

5. Рівень адипоцитокінів (грелін та лептин) визначатиметься методом ІФА, за допомогою реактивів Human GHRL (Grelin) ELISA Kit та

Human LEP (Leptin) ELISA Kit виробництва фірми «ELABSCIENSE» (США) в умовах ЦНДЛ ХНМУ.

6. Ендоскопічне дослідження верхніх відділів ШКТ з прицільної біопсією будемо проводити за допомогою езофагогастродуоденоскопу з торцевою оптикою «Olympus GIF Q 150-03» (виробник Olympus Europa SE & CO. KG, Японія). Для виявлення наявності і ступеню контамінації H.pylori хворим буде проводитись цитологічне дослідження слизової оболонки шлунку і швидкий уреазний тест.

7. Статистичний аналіз проводився з використанням програми StatTech v. 1.2.0, «Statistica 10», Exel 7.0. Математична обробка даних буде проведена за загальновизнаними методиками з розрахунком середньоарифметичних показників (M), середньої помилки середньоарифметичних показників (m), коефіцієнту кореляції (r), критерію достовірності Ст'юдента (t) та непараметричного критерію Манна-Уітні).

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше на підставі оцінки вуглеводного та ліпідного обмінів, рівнів греліну та лептину в крові у хворих на ГЕРХ та ЦД 2-го типу з різним ІМТ визначена патогенетична роль греліну та лептину у розвитку та прогресуванні ГЕРХ при коморбідних станах.

Викладена доповнена інформація про взаємозв'язки ІР, компенсації вуглеводного обміну, дисліпідемії з концентрацією греліну та лептину у хворих на ГЕРХ у поєднанні з ЦД 2-го типу, з ГЕРХ та ізольованим ЦД 2-го типу.

В роботі наведені всі кореляційні зв'язки клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних методів досліджень з рівнями греліну та лептину у пацієнтів досліджуваних груп.

Вперше побудовано прогностичну модель розвитку та прогресування ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу з урахуванням греліну та лептину, що може бути використана для ранньої діагностики МЗС у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Виконане дослідження вказало на доцільність використання АЛК не тільки як препарату для лікування ДН, а й для позитивного впливу на МКС у пацієнтів з ГЕРХ у поєднанні з ЦД 2-го типу. Удосконалення терапії ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу призведе до покращення способу життя пацієнтів та дозволить попередити загрозливі життю ускладнення.

Практична значущість роботи

Поставлені завдання, що вирішувались в процесі роботи, дадуть змогу більш поглиблено вивчити патогенетичні аспекти прогресування ГЕРХ при коморбідних станах.

Лікарям практичної охорони здоров'я запропоновано діагностичний метод для виявлення патології верхніх відділів ШКТ з урахуванням патогенетичної ролі греліну та лептину на основі побудованої прогностичної моделі.

Вивчення впливу АЛК на клініко-біохімічні показники пацієнтів з ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу дозволить ефективно лікувати симптоми, пов'язані з ГЕРХ у поєднанні з ЦД 2-го типу та попередити ускладнення, які можуть загрожувати життю пацієнтів.

Проведене комплексне обстеження хворих сприятиме ранній діагностиці ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу для лікарів практичної охорони здоров'я.

Результати дослідження впроваджено в клінічну роботу закладів охорони здоров'я: Комунальне некомерційне підприємство «Богодухівська центральна районна лікарня» Богодухівської міської ради; Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня»; комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги №2» м.Вінниці; Комунальне підприємство «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради»; Комунальне некомерційне підприємство «Краснокутська центральна районна лікарня» Краснокутської

селищної ради, а також включені до навчальних програм підготовки здобувачів освіти, лікарів-інтернів та аспірантів за спеціальністю «Внутрішні хвороби»: 3, а саме: на кафедрі внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією Полтавського державного медичного університету, кафедрі терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Самостійно виконано пошук та аналіз інформаційних джерел, здійснено дослідження. Було самостійно визначено мету, матеріали та методи, завдання дослідження, основні висновки за результатами НДР було опубліковано. Було самостійно опрацьовано та обґрунтовано доцільність попереднього визначення саме греліну та лептину у пацієнтів з ГЕРХ та ЦД 2-го типу. Виконано збір анамнезу, біологічного матеріалу та проведено дослідження в умовах ЦНДЛ ХНМУ. Сумісно з науковим керівником д.мед.н., професором Журавльовою Л.В. побудовано прогностичну модель ризику розвитку ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу з урахуванням даних, отриманих самостійно у ході НДР. Під час розробки методів терапевтичної корекції змін МКС при коморбідному перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу зверталась за консультативною допомогою до наукового керівника д.мед.н., професора Журавльової Л.В. та розробила оптимальну терапію з урахуванням результатів НДР. Авторкою було проаналізовано та систематизовано всі результати дослідження, виконано статистичну обробку даних, зроблені висновки. Всі розділи НДР написані самостійно, а практичні рекомендації та узагальнені висновки у співпраці з науковим керівником. Відповідно до отриманих даних, підготувала матеріали на конференції, публікації статей та дисертацію до захисту.

Апробація результатів дисертації. За даними, отриманими в ході проведення НДР були виконані публікації тез, постерна доповідь та онлайн

виступ, які були представлені на наукових заходах: на реферативній конференції, присвяченій засновнику біоетики В.Р.Поттеру «Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки» (Харків, 2019), на фестивалі молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2024) та науково-практичній конференції з онлайн трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцять треті Данилевські читання) (Харків, 2024).

Публікації. За результатами матеріалів дисертаційної роботи було опубліковано 7 наукових робіт, серед яких 2 статті у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у періодичному науковому виданні країни, що входить до Європейського Союзу; 2 статті у виданні, що зареєстроване та індексується в міжнародних наукометричних базах і спеціалізованих каталогах «Scopus»; 2 тези доповідей у збірнику матеріалів науково-практичної конференції. Вказані публікації на достатньому рівні вказують на виявлені теоретичні та практичні рішення даного дослідження.

Структура та обсяг дисертації. Матеріли виконаної НДР представлені на 218 сторінках друкованого тексту українською мовою та викладені у наступні розділи дисертації: вступ, огляд літератури, опис дизайну та методів дослідження, трьох розділів власних проведених досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і двох додатків. Список літератури складається з 220 джерел (з яких 208 англомовних) та займає 34 сторінки.

РОЗДІЛ 1
ДІАГНОСТИЧНИЙ ВПЛИВ ДИСБАЛАНСУ ГРЕЛІНУ ТА ЛЕПТИНУ НА ФУНКЦІЮ НИЖНЬОГО СТРАВОХІДНОГО СФІНКТЕРУ У ПАЦІЄНТІВ З ЦД 2-ГО ТИПУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ ТА СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

1.1. Патогенетична роль адипоцитокінів (лептин, грелін) у формуванні та прогресуванні ЦД 2-го типу - сучасні уявлення.

ЦД 2-го типу сьогодні розглядають під прицілом неінфекційної епідемії. Все більшу увагу науковців привертає дана патологія, так як вона є системним захворюванням, основний прояв якого-хронічна гіперглікемія, яка призводить до запалення та викликає ураження ендотелію судин. Вивчаючи дані епідеміологів, можна говорити про те, що за прогнозами глобальна поширеність ЦД 2-го типу до 2030 року становитиме близько 7079 осіб на 100 тис. населення [96,184].

ЦД 2-го типу розповсюджений у всіх країнах світу та вражає людей всіх вікових категорій. Так, за результатами дослідження, проведеного у Сполучених штатах Америки (США), (2021р.) 38,4 млн. осіб мали як діагностований так і недіагностований ЦД. Оцінки поширеності ЦД становили 10,3% у 2001–2004 роках та 13,2% у 2017–2020 роках, при чому захворюваність даною нозологією значно зросла серед дорослих віком 18 років і старше. Враховуючи той факт, що захворюваність на ЦД 2-го типу значно погіршує якість життя людей та призводить до збільшення економічних витрат на лікування даної патології, все більше науковців вивчають питання патогенезу та методи терапевтичної корекції системної гіперглікемії потребують детального вивчення [7,13,62,57,72,143,153,159].

Аналізуючи дані літератури останніх 10-ти років, можна говорити про те, що досить велика частка науковців зацікавилась метаболічним синдромом (МС) як предиктором виникнення ЦД 2-го типу. В поняття «МС» входять гіперліпідемія та ожиріння, гіперінсулінемія, гіпертензія, гіперглікемія та

вони можуть бути предикторами ІР, серцево-судинних захворювань (ССЗ) та ЦД 2-го типу [12,14,28,29,71,75,107,127,155,187].

У формуванні змін чутливості до інсуліну лежить порушення механізмів взаємодії з органами-мішенями. Насьогодні в літературі описано декілька факторів, що можуть впливати на виникнення ІР, та щодо вивчення механізмів виникнення останньої, інформація не є вичерпною. Є роботи, що вказують на зниження фізичного навантаження, депресивні та стресові розлади психічного здоров'я, запальні процеси організму та ожиріння як предиктори розвитку ІР. Причинний зв'язок між гіперліпідемією та ІР достеменно невідомий, але в літературі є згадки про тісний зв'язок підвищеного ліпідного спектру крові з формуванням зниженої чутливості тканин до інсуліну. ІР може виникати послідовно та коли м'язи і печінка вже мають резистентність до інсуліну то в клітинах жирової тканини (адипоцити) ще зберігається нормальна відповідь на сприйняття останнього [92,101,172,198,204,205].

Досліджуючи морфологічні особливості жирової тканини, можна виокремити білу та буру жирову тканину. Близько 10-20% нашого організму займає саме біла жирова тканина, яку умовно ділять на підшкірну та вісцеральну (за місцем розташування жирових відкладень). У здорових людей саме підшкірні жирові відкладення займають близько 80% усієї жирової тканини та під час розвитку зайвої ваги маса білої жирової тканини збільшується, включаючи сальник, за очеревину та разом охоплюючи вісцеральну білу жирову тканину. Щодо метаболічних ефектів жирових відкладень, можемо говорити про те, що саме вісцеральна біла жирова тканина має високу метаболічну активність, постійно стимулює вивільнення вільних жирних кислот до кровообігу, тим самим провокуючи формування метаболічного синдрому [10,74,83].

Жирова тканина раніше розглядалась як ендокринно пасивний орган, яка відповідає за функцію зберігання надлишкової енергії у формі жирових

відкладень. З плином часу стає очевидним, що вона відіграє значну роль у метаболічному гомеостазі, тобто є ендокринним органом, який містить в собі клітини (адипоцити), що продукують біологічно активні речовини (адипоцитокіни). Вони мають аутокринні та парокринні ефекти, тобто можуть впливати на адипозогенез та фібринолітичну активність плазми крові. Під час вивчення патогенезу ожиріння можна знайти дані, що накопичення макрофагів в жировій тканині є одним з пускових механізмів збільшення жирових відкладень за рахунок продукування запальних цитокінів [20,83,110,133,166,185,207].

Біологічно активні речовини, які синтезуються в клітинах жирової тканини (адипоцити), можуть бути регуляторами таких механізмів, як системне запалення, метаболічні та ССЗ, регуляція апетиту, імунітет та інші фізіологічні процеси. Більше п'ятисот адипоцитокінів продукуються адипоцитами під впливом змін енергетичних запасів організму та моделі харчування для регулювання споживання їжі та маси тіла. Їх можна розподілити за своїми ефектами на анорексигенні пептиди та орексигенні пептиди. Найвідомішими представниками вищезазначених адипоцитокінів є лептин (анорексигенні ефекти) та грелін (орексигенна ефекти). [38]. Досліджуючи тему МС, ожиріння та ЦД 2-го типу, слід виокремити лептин, який бере участь у секреції та чутливості до інсуліну, впливає на регуляцію апетиту та масу тіла [18,22,40,81,130].

Лептин-гормонально активний білок, відкритий групою дослідників Фрідмана у 1990-х роках. Він складається з 167 амінокислот та виробляється переважно адипоцитами білої жирової тканини пропорційно до запасів жирових відкладень, циркулює в крові та інгібує орексигенний нейропептид Y гіпоталамусу та інших ділянок мозку, тим самим пригнічуючи апетит, збільшуючи витрати енергії. Референтні значення лептину насьогодні ще на етапі вивчення, але в деяких роботах вказано, що рівень лептину в кровообігу здорових осіб становить приблизно 7,5 ± 9,3 нг/мл, тоді як при ожирінні-31,3

± 24,1 нг/мл [42]. Дефіцит лептину стимулює накопичення жирових відкладень, тим самим провокує виникнення ожиріння. У здорових людей він індукує вазодилятацію та опосередковано вазоконстрикцію через стимуляцію симпатичної нервової системи [8,31,112,117,135,157].

Регуляція метаболізму глюкози під впливом лептину здійснюється через ЦНС та периферичні тканини і залежить від активації інсулінових сигнальних шляхів. Механізми свого впливу лептин здійснює через специфічні рецептори, які експресуються переважно в нейронах гамма-аміномасляної кислоти (γ-АМК) у гіпоталамусі. Щодо основних ефектів лептину можна виокремити пригнічення ліполізу, продукування глюкози печінкою, сприяння регресу діабетичного кетоацидозу через пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркового ланцюга. Для периферичних тканин лептин може підвищувати чутливість до інсуліну, сприяти поглинанню глюкози м'язами та пригнічувати глюконеогенез в печінці. Крім того, він виступає як важливий регулятор апетиту [80,186,195].

Тенденція до формування зайвої ваги та пов'язаними з нею захворюваннями пояснюється такими тісними поняттями, як голод, насичення та апетит. Ці потреби формуються під тісним впливом молекулярних ефектів, що регулюються біологічно активними речовинами. Голод-реакція організму на дефіцит калорій, а за психологічною потребою споживати їжу стоїть апетит. На перший погляд регуляторні механізми споживання їжі є простими, але дослідження останніх років вказують на те, що безліч механізмів залишаються не вивченими [50,51,77,73,122].

Як вже було згадано вище, серед біологічно активної речовини, яка продукується адипоцитами та має вплив на регуляцію апетиту, стимулюючи орексигенні ефекти є гормон «голоду» - грелін.

Грелін - пептидний гормон , відкритий у 1999 році, відомий раніше як тільки стимулятор гормону росту. Він містить у собі 28 амінокислот та має орексигенний ефект. Грелін виробляється переважно проксимальними

ентероендокринними X/A-подібними клітинами в підслизовій оболонці дна шлунка, в невеликій кількості в гіпоталамусі, як шлунково-кишковий гормон та виділяється в кровообіг під час голоду, проходить через гематоенцефалічний бар'єр та потрапляє з током крові до мозку, де через свої рецептори здійснює вплив на біохімічні процеси організму. В крові він циркулює у двох формах: ацильований грелін та деацильований грелін (~78% загального греліну). Дослідження останніх років вказують, що у осіб з ожирінням концентрація ацильованого греліну у плазмі крові знижується або підвищується, тоді як рівень деацильованого греліну часто підвищений або не змінений [15,78,97,99,146,168,173].

Так, є ще дані робіт, в яких вказують на достовірно нижчі концентрації як ацильованого так і деацильованого греліну у людей зі збільшеним ІМТ, а також виявлено збільшення частки ацильованої форми, що в подальшому може використовуватись як ланка впливу на патогенез виникнення ожиріння [189].

Концентрація даного адипокіну насьогодні на етапі дослідження та стає відомо, що рівні греліну коливаються залежно від добового ритму, часу прийому їжі, енергетичного вмісту спожитої їжі, віку, статі та ІМТ [15,78,97,99,146,168,173].

Дослідження, проведене Svenja Meyhöfer та співавторами [129] вказали на те, що втрата сну підвищує концентрацію греліну та знижує концентрацію лептину, тим самим запускаючи механізм орексигенних та анорексигенних ефектів гормональних медіаторів голоду та апетиту відповідно. Так, короткий сон супроводжувався підвищеним почуттям апетиту та голоду, що призводило до споживання їжі та могло бути предиктором набору ваги та розвитку ожиріння в перспективі.

При дослідженні рівнів греліну у людей з ожирінням у порівнянні з нормальною вагою, у дослідженнях Lopes, K. та співавторами та Wittekind,

D. A., та співавторами не було виявлено відмінностей між досліджуваними групами під час голоду або після прийому їжі [119,188].

Тоді як в роботі Li, X., та співавторів вказано, що виражене зниження рівнів греліну спостерігали у дорослих з важким ожирінням. Як дефіцит так і надлишок греліну можуть провокувати ІР через погіршення чутливості жирової тканини до інсуліну у пацієнтів з ожирінням. Так, при збільшенні ІМТ спостерігали поступове зниження греліну та підвищення показника погіршення чутливості жирової тканини до інсуліну [111].

Останнім часом з'являються дані щодо зв'язку змін концентрацій греліну з розміром острівців Лангерганса та масою β-клітин підшлункової залози. Так в роботі Gupta, D. та співавторів вказано, що індуковане зменшення концентрації греліну крові призводило до збільшення маси β-клітин підшлункової залози не тільки у молодих, а й у дорослих мишей. Такі впливи на концентрацію греліну, як його нейтралізація, можуть в перспективі розглядатись як стратегія профілактики розвитку ЦД та успішного його лікування [69].

Інформація, описана в літературі згідно даних досліджень останніх 10-ти років щодо змін концентрацій греліну, залежно від ІМТ, супутньої патології, режиму харчування, сну та інших факторів не є вичерпною та потребує подальших досліджень

Враховуючи вищезазначене, можемо говорити про те, що стимуляторами формування зайвої ваги, МС, ІР та ЦД 2-го типу можуть бути зміни концентрацій греліну та лептину. Так як механізми формування ожиріння та зв'язки між концентраціями греліну та лептину з формуванням зайвої ваги складні, необхідні подальші дослідження, щоб повністю зрозуміти місце кожного адипокіну у цьому контексті [5,37,111].

1.2 Особливості розвитку порушень функції нижнього стравохідного сфінктеру у пацієнтів з ЦД 2-го типу на тлі ожиріння, враховуючи дисбаланс греліну та лептину.

Велику нішу всіх досліджень у сфері медицини займає вивчення поєднаного перебігу патологій, так як все частіше можемо спостерігати мультиморбідність захворювань. В дослідженні, проведеному Chang, A. Y., та співавторів вказано, що 56,2% досліджуваних осіб хворіли принаймні двома хронічними захворюваннями [33].

Одним із факторів, супроводжуючих ЦД 2-го типу є ожиріння. Так, в літературі описано про тісний зв'язок зайвої ваги з такими захворюваннями як метаболічна жирова хвороба печінки, ССЗ, захворювання жовчного міхура та розлади стравоходу, а саме ГЕРХ [59,144].

Основні патогенетичні механізми розвитку ГЕРХ вивчені недостатньо та вказується, що близько 75% пацієнтів з хронічною гіперглікемією страждають на ту чи іншу форму шлунково-кишкових порушень на тлі патологічних змін моторики шлунково-кишкового тракту. Поширеність симптомів, притаманним ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу досягає 41% від всіх обстежуваних осіб, а у 63% пацієнтів було зафіксовано порушення моторики стравоходу [63,121,154].

ГЕРХ відносять до кислото-асоційованих захворювань, яка призводить до множинних клінічних проявів і значного погіршення якості життя. Поширеними скаргами пацієнтів можуть бути регургітація, біль у грудях, кашель, дисфагія, печія. Іншими проявами можуть бути запаморочення, головні болі, важкість у шлунку, діарея, метеоризм, нудота, блювота [24,55,65,154].

Це захворювання включає в себе такі стани як неерозивна гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, рефлюкс-езофагіт та може призводити до загрозливих життю ускладнень, таких як стриктури, кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, стравохід Баррета та ін. [52,63,79,147,148].

Дана патологія поширена в різних регіонах та країнах, вражає близько 1 млрд. людей, а за даними деяких досліджень, рівень захворюваності ГЕРХ

становив 28% у Північній Америці, 26% у Європі, 33% в Азії та 12% на Близькому Сході. Факторами ризику розвитку останньої можуть бути ожиріння, грижі діафрагми, споживання їжі з високим вмістом жирів, зловживання алкоголем, хронічна гіперглікемія та ін. Японське дослідження показало, що рефлюкс-езофагіт більш притаманний пацієнтам з важкою стадією ожиріння та становить 24,2% серед всіх досліджуваних [52,63,87,147,148,152].

В роботі Chen, J., та співавторів вказано, що підвищений ризик виникнення ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу пов'язаний з генетичною схильністю до виникнення останнього, тоді як ризик виникнення виразкового коліту був нижчим [36,171].

Процес формування запальних реакцій стравоходу лежить в порушенні захисної функції слизової оболонки або через посилення впливу соляної кислоти. В літературі описується, що незворотна вегетативна нейропатія або окислювальний стрес на тлі ЦД 2-го типу можуть бути причиною шлунково-кишкових дисфункцій даної категорії пацієнтів [36,45,100,154].

Щодо механізмів розвитку порушень НСС, в літературі наведено декілька факторів, що можуть впливати на розвиток ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу та ожиріння, але інформація не є вичерпною [139].

Так, знаходимо все більше даних про можливий вплив дисбалансу адипоцитокінів на порушення функції НСС. В роботі Chang, M. L., вказується взаємозв’язок між рівнями лептину у пацієнтів з ГЕРХ, залежно від наявності ожиріння. Виявлено, що на тлі ГЕРХ із супутнім ожирінням рівні лептину були вищими, порівняно з особами з нормальною вагою. Наведені дані, що підвищена концентрація лептину була пов’язана з частішими симптомами, притаманними ГЕРХ та клініко-ендоскопічна картина була тяжчою. Вказано, що рівні лептину позитивно корелювали зі стравоходом Баррета та сильніший зв'язок спостерігався у осіб чоловічої статі [35].

Симптоми, притаманні ГЕРХ у популяції з ожирінням спостерігаються частіше у порівнянні з особами з нормальною вагою. Є дослідження, що підтверджують частоту наявності ГЕРХ до 50% у осіб, що мають ІМТ понад 30 кг/м2 та демонструють позитивну кореляцію збільшення ІМТ та виникнення рефлюксу. Знаходимо дані, які вказують, що грелін може впливати на моторику шлунка, а тонус НСС може регулюватись під впливом лептину [38,160].

Рівні греліну у пацієнтів з ГЕРХ достеменно невідомі та авторів останнім часом цікавлять зміни концентрацій даного адипокіну та його можлива кореляція з МКС. Так, в роботі Pardak, P., та співавторів вказується про складний взаємозв'язок між греліном та ГЕРХ. Теоретично, за рахунок збільшення секреції шлункового соку та зниження його pH на тлі високих рівнів греліну може відбуватись ураження стінки стравоходу в результаті запальних реакцій. Також, при знижених рівнях греліну може сповільнюватись перистальтика шлунка та тривалість його випорожнення призводячи до розвитку ГЕРХ [54,141].

На тлі пошуку нових джерел інформації щодо механізмів ймовірних предикторів розвитку ГЕРХ знаходимо дані щодо впливу перехресного зв'язку часу сну та вживання їжі з наявністю ГЕРХ. Так, в роботі Nagata, C., та співавторів вказано, що пізнє відходження до сну та прийоми їжі за нерегулярним графіком були пов'язані зі співвідношенням шансів прояву ГЕРХ. Ці дані можуть свідчити про те, що наявність ГЕРХ залежить від часу сну та часу прийому їжі відносно циклу сон/неспання. Виходячи з цього, при вивченні роботи, проведеної Pardak, P., та співавторами щодо зв'язку концентрацій греліну з обструктивним апное уві сні, вказано, що у групі з тяжким обструктивним апное знаходили більш низькі рівні греліну, особливо у другій половині ночі та зранку [34,94,134,141,191].

Актуальним питанням сьогодення для науковців в галузі медицини є дослідження референтних значень греліну та лептину на тлі патології НСС

при метаболічних порушеннях. Інформація, представлена в літературі деколи є суперечливою щодо змін концентрацій даних адипокінів та зв'язку з виникненням МЗС. Вказується, що грелін та лептин можуть становити діагностичну цінність при обстеженні пацієнтів з симптомами рефлюксу на тлі ЦД 2-го типу щоб попередити розвиток загрозливих життю ускладнень та ефективно лікувати. В зв'язку з тим, що результати, описані в літературі за останні 10-ть років не є вичерпними, тему впливу концентрацій греліну та лептину на виникнення кислотозалежних патологій на тлі ЦД 2-го типу потрібно детальніше вивчити [115,134,141].

1.3 Діагностичні підходи до виявлення ГЕРХ у пацієнтів з ЦД 2-го типу - сучасний погляд

Насьогодні питанням своєчасної діагностики та лікування ГЕРХ приділяють найбільшу увагу. Перш за все це пов'язано з тим, що симптоми, притаманні ГЕРХ можуть значно погіршувати якість життя пацієнтів, знижувати продуктивність, повсякденну діяльність та призводити до незворотних негативних наслідків здоров'я [2,11,113,114,150,126].

Згідно даних Ліонського консенсусу (2018 р) діагностика ГЕРХ включає в себе збір анамнестичних даних, проведення опитування, отримання відповіді на антисекреторну терапію інгібіторами протонної помпи (ІПП), але часто всього цього недостатньо для того, щоб підтвердити діагноз. Після проведення попередніх діагностичних методів доводиться виконувати ЕФГДС задля визначення форми ГЕРХ та ступеню пошкодження СОС. Додатковим методом визначення наявності ГЕРХ є моніторинг pH або pH-імпедансу (базовий імпеданс, індекс перистальтичної хвилі, викликаної пострефлюксним ковтанням), але інколи навіть цього обстеження буває замало. Під час виконання ЕФГДС рекомендовано виконувати біопсію СОС (морфолого - гістологічні ознаки) однак діагноз не може базуватися лише на цих результатах [70,124,163,165,190,201].

Так як вищезазначені методи діагностики є інвазивними та клопіткими як для лікаря так і пацієнта, все більшу увагу привертають вивчення нових маркерів неінвазивного дослідження.

Перш за все, науковців зацікавлюють опитувальники, на основі даних яких можна встановити наявність або відсутність тієї чи іншої форми ГЕРХ. Так, в роботі Labenz, J., та співавторів вказано на результати дослідження опитувальника Gerd Q, в яких зазначкено, що показник опитувальника Gerd Q $\geq$ 9 показа позитивну прогностичну цінність 56% (Чутливість-43% та специфічність-57%). Тобто, ні дані опитувальника, ні анамнестичні дані не можуть бути використаними як єдині діагностичні маркери ГЕРХ (потребують підтвердження ЕФГДС та ін. методами дослідження) [103,149].

В літературі знаходимо деякі дані, щодо вивчення пепсину слини як методу своєчасного діагностування безсимптомної ГЕРХ. Так, в роботі Zhang, M., та співавторів вказується, що зміни пепсину спостерігались у пацієнтів з можливою ГЕРХ. Середня концентрація пепсину в слині пацієнтів з ГЕРХ була значно вищою, ніж в контрольній групі. Було доказано оптимальне порогове значення концентрації пепсину слини (ПС) для діагностики ГЕРХ, що становило від 122,65 нг/мл при проксимальному патологічному рефлюксі та 157,10 нг/мл при дистальному патологічному рефлюксі [202].

Вивчаючи дані щодо використання ПС для діагностики порушень функції НСС, знаходимо дослідження Farooqi, M. S., та співавторів, в якому вказується, що у 24% досліджуваних тест на пепсин був позитивним при наявності лише печії, у 43% пацієнтів з патологічним pH та 55% осіб мали позитивний тест на пепсин з езофагітом підтвердженим ЕФГДС [53].

Також, при проведенні досліджень щодо визначення пепсину іншими дослідниками, були отримані позитивні пептести у 80% досліджуваних та під час визначення концентрації ПС методом ІФА його показники значно відрізнялися у досліджуваних пацієнтів: особи із встановленим діагнозом

ГЕРХ- 8,2 нг/мл, ГЕРХ без доказової ЕФГДС-4,0 нг/мл та пацієнти без ГЕРХ - 2,4 нг/мл ($P < 0,001$) [27,67,182].

В дослідженні Nguyen, L. T., та співавторів порогові рівні ПС становили у пацієнтів з ГЕРХ 31,2 нг/мл та вказується, що порогові значення для диференційної діагностики ГЕРХ порівняно зі здоровими особами становили 31,4 нг/мл (чутливість-86,7%, специфічність-27,5%) [138].

Якщо систематизувати інформацію, представлену вище, можемо говорити про те, що діагностична важливість ПС ще на етапі дослідження та єдиних референтних значень його концентрації поки що не існує.

Майже всі діагностичні підходи до виявлення захворювань повинні базуватись на основних патогенетичних особливостях виникнення та прогресування останніх. Так, за даними літератури все більше згадуються грелін та лептин як важливі діагностичні маркери патології ШКТ у пацієнтів з ЦД 2-го типу на тлі ожиріння. Вказано на підвищення рівнів лептину при ожирінні з наявною ГЕРХ при ФГДС та високі його концентрації можуть бути розглянуті у фокусі предиктора стравоходу Баррета [35].

Якщо співставити інформацію, наведену в літературі щодо ефектів лептину та греліну, можемо дійти висновку, що лептин вивчений дещо краще ніж грелін. Відомо, що серед механізмів впливу лептину на ту чи іншу ланку патогенезу можемо виокремити його центральну та периферичну дію. Периферична дія полягає в регуляції ліполізу, участь у глюконеогенезі, чутливості до інсуліну в печінці, метаболізмі жирів та вуглеводів, регенерації мязів, випорожненні шлунку, перистальтиці кишківника та ін. Серед центральної дії лептину найбільш відомою є зниження харчової поведінки та продукція термогенезу. Окрім вищезазначених ефектів впливу можна виокремити участь в регуляції маси тіла. Тож, порушення механізмів вивільнення лептину, передачі його сигналів чи формування лептинорезистентності може призводити до патологічних станів та в подальшому визначення даного адипоцитокіну може слугувати важливим

діагностичним маркером пов'язаних з його ефектами патологій (ожиріння, ЦД 2-го типу, захворювання ШКТ та ін.) [23,49,171].

При дослідженні рівнів греліну можна знайти інформацію, що різниці концентрацій у людей з наявним або відсутнім ожирінням можуть свідчити про ризики виникнення зайвої ваги та МС. Так, дослідження, виконане Abulmeaty, M. M. A., та співавторами показало, що середні рівні греліну були значно нижчими у групі з метаболічно нездоровим ожирінням та становили 140,4 нг/мл порівняно з особами з нормальною вагою (366,9 нг/мл) [6].

Концентрації греліну можуть залежати від стану слизової оболонки шлунка (СОШ), так як продукується він переважно у дні шлунка. Тож, зі збільшенням ступеня атрофії СОШ рівні греліну знижуються. При огляді робіт, що досліджували залежність епігастрального больового синдрому від рівнів греліну знаходимо інформацію про кореляцію між рівнями греліну та тяжкістю симптомів, але дані останніх досліджень суперечливі та немає чіткого розуміння взаємозв'язку з концентраціями даного адипоцитокіну з виникненням того чи іншого розладу травного тракту [178].

Liu, Y., та співавтори провели дослідження, в якому повідомлено, що порушення моторики ШКТ пов'язане з порушенням передачі сигналів греліну при ГЕРХ, що може бути важливим діагностичним компонентом для виявлення останньої [116].

Якщо переглянути особливості виникнення того чи іншого ефекту греліну, можна говорити про те, що його орексигенна активність запускається саме ацильованою формою. Складність дослідження виявляється в тому, що ацильований грелін, потрапляючи в кров негайно перетворюється в неактивну його форму (деацильований грелін). Тож, виходячи з вищенаведеної інформації, різниця в концентраціях греліну при патології ШКТ в проведених дослідженнях може пояснюватись за рахунок періоду напіввиведення, деацильованим греліном та в подальшому потребує детального вивчення як предиктор розвитку ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу [196].

Фізіологічна роль греліну повністю не розкрита, але вказається на його взаємодію з усіма органами ШКТ. Так, він стимулює секрецію соляної кислоти, збільшуючи тим самим моторику ШКТ. Ще він призводить до збільшення вивільнення інсуліну підшлунковою залозою та впливає на рівень глюкози крові. Сприяє глюконеогенезу в печінці та літогенезу в жировій тканині. Окрім його орексигенної ролі повідомляється про його позитивну участь у запальних процесах, модуляції серцевої функції та загоєння, покращення скоротливої здатності міокарду, його перфузії, ре моделювання судин легенів, що призводить до зменшення тиску легеневої артерії [60,169].

Систематизувавши всі можливі ефекти та мішені впливу греліну на ту чи іншу ланку організму, можна говорити про те, що грелін приймає участь у моториці шлунка, секреції кислоти, випорожненні шлунка, стимуляції апетиту, регуляції метаболізму глюкози та може бути важливим діагностичним маркером таких захворювань, як ожиріння, ГЕРХ та ЦД 2-го типу [61].

1.4 Нові уявлення щодо лікування ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу

Щодо терапевтичних підходів до ГЕРХ існує декілька основних механізмів впливу на прогресування останньої. Перш за все мова йде про модифікацію способу життя, підтримку здорової ваги та збалансоване харчування. Рекомендовано уникати споживання їжі, яка може спровокувати рефлюкс та зменшити порції вживаних продуктів з частішими прийомами їжі. Важливою складовою попередження рефлюксу є дотримання рекомендацій щодо горизонтального положення тіла після прийому їжі, адже підйом голови на декілька см над ліжком та відтермінування часу сну може попередити розвиток рефлюксу [76,151,161].

Щодо дієтичних рекомендацій, останнім часом з’являються нові дані про обмеження вживання тих чи інших продуктів, які теоретично можуть погіршити перебіг ГЕРХ. Так, в роботі Herdiana Y. Вказується про важливість функціонального харчування у пацієнтів з даною патологією

ШКТ. Так, для зменшення продукції соляної кислоти, захисту стравоходу та зняття запалення рекомендовано вживання фруктів, овочів, цільнозернових продуктів, бобових, тобто тих, що багаті клітковиною. Є згадки про вживання чистого соку алое вери, йогурту, нежирних джерел білка (м'ясо птиці без шкіри, риба), бананів (багаті лужними речовинами та пектином), зелених листових овочів, (шпинат, броколі, листова капуста, спаржа та брюссельська капуста), імбиру тощо [76].

Підхід до лікування ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу повинен базуватись на комплексних методах, так як важливо контролювати глікемічні показники, попередити розвиток ускладнень на тлі тривало високої глікемії, нейтралізувати соляну кислоту, знизити її секрецію, встановити фізичний бар'єр проти рефлюксу, покращити моторику верхніх відділів ШКТ та випорожнення шлунку. Всі ці ефекти ми намагаємось втілити в життя завдяки адекватній фармакотерапії [76,156].

З ціллю адекватного глікемічного контролю та попередження розвитку ускладнень на тлі ЦД 2-го типу препаратом першої лінії є метформін (бігуаніди). Інші групи сполук, які відносять до пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) можуть бути тіазолідіндіони (зниження ІР), інгібітори α-глюкозидази (зниження всмоктування вуглеводів). Щодо впливу на покращення глікемічного контролю завдяки стимуляції секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози, можна виокремити препарати сульфонілсечовини (ПСС), інгібітори дипептидилпептидази (ІДПП-4) або агоністи глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1). Група препаратів, які здійснюють свій позитивний вплив на показники глікемічного профілю та виконують свої терапевтичні ефекти через зниження реабсорбції глюкози з сечею називається інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) [4,19,21,64,90,93,95,98,104,106,108,123,125,136,142,181].

Метформін має позитивні характеристики щодо зниження ІМТ пацієнтів з ЦД 2-го типу, контролює глікемічні показники, знижує апетит та поліпшує показники ліпідного спектру крові. Щодо побічних ефектів можемо виокремити нудоту, блювання, болі в животі, які можуть слугувати причиною задля зміни даного препарату на іншу групу [25,46,47,132].

Препаратами другої чи третьої лінії можуть бути представники ПСС. Їх насьогодні відомо декілька поколінь (2-ге, 3-тє покоління). Відомими представниками даної групи є такі препарати як глібенкламід та глімепірид. Кожне з поколінь препаратів даної групи вирізняється за негативними ефектами. Так, під час прийому ПСС 2-го покоління може спостерігатись підвищення апетиту, що в свою чергу може слугувати предиктором набору ваги. Якщо охарактеризувати ефекти препаратів 3-го покоління, можна говорити про те що на тлі гострих коронарних подій не обов'язково призначати інсулінотерапію, так як препарати цієї підгрупи можуть селективно блокувати тільки К+канали β-клітин підшлункової залози. Крім того, є дослідження, які вказували на зменшення смертності під час комбінованого прийому метформіну та глімепіриду [16,145,158,164,200].

ІДПП-4 відомі ще як інкретини. Найвідомішими представниками цієї групи препаратів є ексенатид, ліраглутид, ліксісенатид, семаглутид та дулаглутид. Їх можна використовувати при недосягненні адекватного глікемічного контролю за допомогою попередніх груп. За механізмом впливу їх можна описати як препарати, що призводять до стимуляції продукування інсуліну, зменшення апетиту та позитивного впливу на вагу. Але слід зазначити, що на тлі прийому препаратів даної групи можуть спостерігатись побічні ефекти з боку ШКТ, подібні таким, які виникають на тлі прийому метформіну [32,39,72,91,174,192,193,194,203,206].

Ще одна група препаратів, що можуть бути використані для лікування ЦД 2-го типу є іНЗКТГ-2 (гліфлозіни). Препарати даної групи можна використовувати як в монотернапії так і в комбінації з іншими ПЦЗП. Серед

ефектів, притаманних препаратам даної групи можна виокремити зниження прояву ІР, стимуляція секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози та зниження глікемічного профілю. Додатково, на рівні міокарду гліфлозіни стимулюють використання кетонових тіл, тип самим провокуючи блокування ліполізу, що в свою чергу призводить до гіперкетонемії, яка підвищує енергетичну ефективність міокарду особливо за наявності ішемічного процесу. Серед небажаних ефектів можна виокремити інфекції сечовивідних шляхів через глікозуричний ефект [41,179,199].

Щодо фармакологічного лікування ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу широко використовують інгібітори протонної помпи (ІПП) або антагоністи Н2-гістамінових рецепторів, антациди, альгінати та прокінетики [76,161].

ІПП розглядаються сьогодні як стандартна терапія ГЕРХ. Але часто можна знайти інформацію щодо низької прихильності до прийому ІПП, яка може становити до 47,5% обстежуваних. Дозування та кратність прийому може залежати від форми ГЕРХ та єдиної думки насьогодні немає. Є роботи, які вказують на прийом подвійної дози ІПП тоді, коли Європейські та Північноамериканські органи з питань лікарських засобів не рекомендують дозу ІПП двічі на день, хоча у 20-30% пацієнтів спостерігали адекватний контроль вже через 6-8 тижнів прийому подвійної дози [89,151].

Антагоністи рецепторів гістаміну-2 можуть призначатись в комплексі з ІПП. В деяких наукових працях вказується, що додавання препаратів даної групи до ІПП призводило до зменшення нічних симптомів ГЕРХ з 64 до 17% [151].

З ціллю додаткового зниження негативних впливів соляної кислоти на СОС використовують альгінати та антациди. Ця група препаратів зменшує частоту печії при застосуванні після прийому їжі і слугує додатковою терапією з ІПП. Враховуючи до уваги дані досліджень, що повідомляють про швидку ефективність даної групи препаратів, об'єктивних підтверджень

наявності і частоти рефлюксу за допомогою pH-моніторингу не було виявлено [56,151].

Останнім часом в літературі знаходимо інформацію щодо калій-конкурентних блокаторів кислоти у лікуванні ГЕРХ. Це група препаратів, які пригнічують протонні насоси та використовуються в Японії у лікуванні виразки шлунку та рефлюкс-езофагіту. Представник даної групи препаратів (вонопразан) ще не доступний на Європейському рівні та дослідження показали, що він демонструє більшу здатність пригнічувати секрецію соляної кислоти з більш тривалим ефектом у порівнянні з ІПП [151].

Прокінетики раніше були представлені з огляду на гастропарез та останнім часом можуть використовуватись як додаткові препарати для лікування пацієнтів з ГЕРХ. Механізм їх дії пов'язаний з прискоренням випорожнення шлунку та покращення кліренсу стравоходу, але мета-аналіз, проведений нещодавно показав, що додавання прокінетиків до ІПП не мало значних позитивних ефектів на перебіг ГЕРХ. Інші групи препаратів, які теоретично можна використовувати для покращення перебігу ГЕРХ не мають досліджень для оцінки їх ефективності та під час тривалого прийому можуть викликати побічні ефекти [42,56,66,151].

У разі неефективності терапевтичної корекції рекомендують хірургічне втручання [1,30,76,120,128,151].

Вивчаючи дані літератури щодо лікування ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу, можна дійти висновку, що добре відомі препарати для лікування цих двох нозологій досить часто не призводять до очікуваних позитивних впливів на перебіг ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу. Тому, все частіше науковці прибігають до пошуків нових методів терапевтичної корекції задля покращення життя та самопочуття пацієнтів.

Так, знаходимо все більше інформації щодо впливу АЛК на різні ланки патогенезу тих чи інших захворювань. Перш за все це пов’язано з багатогранністю ефектів, які проявляє дана сполука в нашому організмі.

АЛК – сіркоорганічний природний антиоксидант, який міститься в харчових продуктах, таких як червоне м'ясо, шпинат і броколі та ін. Вона відіграє важливу роль у циклі Кребса, ферментативних комплексах, які приймають участь у метаболічних процесах та генерації енергії для клітин. Серед ефектів, притаманним АЛК є посилення мітохондіального біогенезу, збільшення експресії генів, покращення функцій мітохондрій та ін. [118,176,183].

АЛК сьогодні добре відома як препарат супутньої терапії ЦД, який використовується задля зменшення прояву периферичної нейропатії в дозах від 600 мг/д. Вказується на позитивний вплив на ліпідний обмін, а саме на зменшення ЛПНЩ на тлі проведеного лікування. Також наявні дані щодо помірного зниження ІМТ, а саме до 0,5 кг/м^2 на тлі прийому препарату на основі АЛК на протязі від 2-48 тижнів. З'являються докази щодо позитивного впливу на перебіг інших патологій, а саме геморою, хвороби Альцгеймера, чоловічого безпліддя та захворювань, що в основі патогенезу містять запальні механізми [44,84,140,183].

Дослідження щодо ефектів та дозування препаратів на основі АЛК тривають і сьогодні та все більше з'являється даних щодо ефективності використання АЛК для лікування ще неспецифічних для даного препарату захворювань. Так, в роботі Motallebzadeh, E., вказується що АЛК продемонструвала значну нейрозахисну дію після радіаційно-індукованого пошкодження стовбура мозку [131].

З'являються дані щодо позитивного впливу на артеріальний тиск (АТ) у дорослих осіб. Так, за даними мета-аналізу, проведеного Vajdi, M., та співавторами виявлено, що додавання АЛК до стандартної терапії контрою АТ сприятливо впливає на показники САТ та ДАТ [177].

При опрацюванні даних літератури за останні 10-ть років, стає відомо про позитивний вплив АЛК на перебіг респіраторних захворювань та раку легенів, фіброзних змін легень та патологічного їх ураження на тлі куріння.

Також є дані щодо дії АЛК на окислювальний стрес, тим самим полегшуючи прояви патологічних станів, викликаних останнім [68,167].

Аналізуючи інформацію, знайдену в літературі, можемо говорити про те, що біологічна роль АЛК дуже різноманітна та становить високу наукову цінність задля подальшого вивчення всіх ефектів та механізмів впливу на ту чи іншу патологію. Так, ефекти АЛК, описані в літературі викликають зацікавленість щодо можливості використання препаратів на основі даного антиоксиданту задля оптимізації лікування ГЕРХ у поєднанні з ЦД 2-го типу, зменшення її прояву, що в подальшому може призвести до покращення життя та самопочуття пацієнтів з ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу. Насьогодні дозування, кратність прийому та стандартизація терапії АЛК задля зменшення тих чи інших симптомів ГЕРХ та ЦД 2-го типу лише на етапі дослідження, тому потребує детального вивчення [176].

Результати досліджень даного розділу представлено в наступних публікаціях:

1. Журавльова Л.В., Келеберда О.С. Вплив дисбалансу адипоцитокінів на функцію нижнього стравохідного сфінктера у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу на тлі ожиріння. Сучасна гастроентерологія. 2019 №5 (109): с. 75-82; [215].
2. Журавльова Л.В., Келеберда О.С. Сучасні аспекти лікування хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу на тлі цукрового діабету 2 типу та ожиріння. Огляд літератури. Сучасна гастроентерологія. 2021 №3 (119): с. 65-76; [216].
3. Келеберда О.С. Етичні аспекти ранньої діагностики гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу. Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки : матеріали реферативної конференції, присвяченої засновнику біоетики В. Р. Поттеру, м. Харків. 19 лютого 2019. Харків, 2019: 18; [217].

РОЗДІЛ 2
СТРУКТУРА ДОСЛІДЖЕННЯ ТА МЕТОДИКИ

2.1. Структура дослідження

Протокол дослідження був затверджений Комітетом з біоетики ХНМУ (реєстраційний номер 0118U000950, протокол №7 від 11 вересня 2018р).

Були проаналізовані результати обстеження і лікування 120 пацієнтів, які відповідають критеріям включення / виключення, що спостерігалися за період з 2018 по 2021 роки в ендокринологічному та гастроентерологічному відділенях Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» (КНП ХОР ОКЛ), що є базою кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології ХНМУ. Лабораторні та інструментальні методи контрольованого клінічного дослідження проводили у співробітництві з ЦНДЛ ХНМУ. Здорові пацієнти контрольної групи, які не страждають на ЦД 2-го типу, ГЕРХ та не мають надлишкової маси тіла (НМТ), були набрані випадковим чином та ретельно обстежені.

Критерії включення в дослідження: згода на участь в дослідженні і обробку персональних даних, виконання всіх необхідних лікувально-діагностичних процедур, верифікований діагноз ГЕРХ, ЦД 2-го типу в стадії компенсації та субкомпенсації, вік пацієнтів від 19 до 75 років, відсутність онкологічної та гострої кардіоваскулярної патології в анамнезі, відсутність гострих запальних захворювань та будь-яких хронічних захворювань в стадії загострення.

Критерії виключення з дослідження були: ЦД 2-го типу в стадії декомпенсації, хронічні захворювання в стадії загострення, ускладнення ЦД у вигляді проліферативної ретинопатії, нефропатія в стадії протеїнурії, синдромом діабетичної стопи, алергічна реакція на препарати АЛК в анамнезі, наявність хронічного захворювання печінки у стадії декомпенсації/загострення, злоякісні новоутворення, вагітність і період лактації, алкогольна та / або наркотична залежність, відмова від участі в

дослідженні та / або невиконання необхідних лікувально-діагностичних процедур. Ні один пацієнт не був прооперований в аспекті ожиріння.

До дослідження не входять пацієнти віком до 19 років (у зв'язку з невідповідальністю їх у виконанні призначених процедур) та понад 75 років (у зв'язку з віковими змінами).

Виключень за ознаками статі, раси, мовних ознак не було.

До проекту не були також залучені представники незахищених груп населення.

Всі пацієнти були рандомінізовані методом простого відбору та розподілені на три групи: 1-ша група – 60 пацієнтів з ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу, 2-га група – 20 пацієнтів з ГЕРХ, 3-тя група - 20 пацієнтів з ізольованим ЦД 2-го типу, група контролю - 20 практично здорових осіб, без наявності ЦД 2-го типу, ожиріння та ГЕРХ, які не підпадають під критерії виключення.

В ході дослідження був додатковий розподіл пацієнтів 1-ої групи (ГЕРХ+ЦД 2-го типу) на 2 підгрупи: 27 осіб з нормальною вагою та 33 пацієнта з НМТ або наявності ожиріння різного ступеню. Під час проведення порівняння показників, що досліджувались в ході НДР після проведеного лікування, проводився додатковий розподіл пацієнтів 1-ої групи на 2 підгрупи : 25 хворих, що отримували стандартну терапію та 29 пацієнтів із запропонованою схемою лікування.

Діагноз ЦД 2-го типу встановлювали відповідно до класифікації порушень глікемії Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (1999 р., перегляд 2006 р.) та згідно з наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. :Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: ЦД 2-го типу [219]. Дослідження включало верифікацію діагнозу ЦД 2-го типу, визначення ІМТ (антропометричні дані), ступеню компенсації вуглеводного обміну (рівні глюкози в сироватці крові натще, визначення HbA1C, інсуліну та індексу

HOMA-IR). Було проведено визначення показників ліпідного спектру крові, греліну та лептину, консультації суміжних спеціалістів.

Діагноз ГЕРХ встановлювали на підставі скарг, анамнезу, результатів клініко-лабораторних та інструментальних досліджень згідно з наказом МОЗ України № 943 від 31.10.2013р. [218]. Враховували Європейські та Американські стандарти діагностики та лікування. Ступінь ерозивного ураження стравоходу та стан його морфологічної картини оцінювали за Лос-Анджелеською класифікацією [137]. До програми дослідження було включено верифікацію клінічного діагнозу, визначення показників вуглеводного та ліпідного обмінів, оцінку стану СОШ та інфікованість H.Pylori, визначення рівнів греліну та лептину [2,3].

Розподіл пацієнтів за статтю й віком проводився відповідно до переглянутих у 2015 р. стандартів міжнародної класифікації вікових періодів ВООЗ 2015 р. [205]. В загальній кількості хворих - 44 (44%) чоловіків та 56 (56%) жінок.

2.2 Матеріали та методи дослідження

Матеріали дослідження - кров. Забір матеріалу проводився всім пацієнтам, що підлягають критеріям включення/виключення. Вранці натщесерце, за попередньо підписаною згодою до приймання участі в дослідженні, було набрано в асептичних умовах 5 мл крові з кубітальної вени стерильним шприцем у стерильну пробірку. Всі зразки біологічного матеріалу підлягались процесу центрифугування та відбору сироватки крові. Всім пацієнтам проводили комплексне обстеження: збір скарг, анамнезу, об'єктивний огляд, оцінку трофологічного стану.

Методи дослідження

Всі процедури, які виконували в дослідженнях за участю людей, проводилися відповідно до етичних стандартів відповідних інституційних і національних дослідницьких комітетів, а також згідно з Гельсінкською декларацією 1964 року (з поправками до неї) [86].

Збір анамнезу проводився за допомогою виявлення скарг пацієнтів, анамнезу життя та анамнезу захворювання.

Для скринінгу ГЕРХ запропоновано опитувальник з урахуванням симптомів рефлюксу і частоти основних симптомів, представлений у додатку А.

Наявність та ступінь ожиріння встановлювали на підставі розрахунку індексу Кетле (усереднений метод обчислення маси тіла або ІМТ).

Розрахунок ІМТ проводився по формулі (2.1):

$$ІМТ= m/h^2, (2.1)$$

де m – вага (кг), h – зріст (см).

Інтерпретацію результатів, отриманих з розрахунку індексу Кетле робили відповідно до загальноприйнятої трактовки (таблиця 2.1).

Таблиця 2.1

Визначення показників антропометричних даних

Показники ІМТ	**Значення**
До 18 кг/м^2	Дефіцит ваги
18-24,9 кг/м^2	Нормальна вага
25-29,9 кг/м^2	Надлишкова маса тіла
30-34,9 кг/м^2	Ожиріння I стадії
35-39,9 кг/м^2	Ожиріння II стадії
40-44,9 кг/м^2	Ожиріння III стадії
Більше 45 кг/м^2	Ожиріння IV стадії

Визначення показників вуглеводного обміну. Визначення рівня глюкози в крові натщесерце виконували з використанням автоаналізатору (Architect c8000, Abbott Laboratories Inc., Abbott Park, IL, USA), який використовував метод глюкозо-гексокінази. Оцінювали результати з референтних показників глюкози (3,9-6,4 ммоль/л). Цукор в сечі виявляли хроматографічним методом з добової порції. Стадію компенсації вуглеводного обміну встановлювали на підставі критеріїв ВООЗ, в залежності від концентрації глюкози в сироватці

крові (ммоль/л), та наявністю або відсутністю глюкози в сечі (г). Виділяють 3 стадії, представлені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Інтерпретація стадій компенсації вуглеводного обміну

Стадія компенсації	Глюкоза крові, ммоль/л	Цукор в сечі, г
Компенсація	Норма	Відсутній
Субкомпенсація	Не більше 13,9	Не більше 50
Декомпенсація	Більше 13,9	Більше 50

HbA1c визначали шляхом вимірювання глікозильованого гемоглобіну за допомогою аналізатору G8 (Tosoh Bioscience, Тессендерло, Бельгія), з використанням високоефективної рідинної хроматографії. Метод сертифікований NGSP (The National Glycohemoglobin Standartization Program). Референтні значення HbA1C сироватки крові становили менше 6%. [175].

Визначення рівня інсуліну у сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми “DRG” (ELISA, США) згідно інструкції, яка входила до складу набору.

Проведення аналізу. У кожну лунку спеціального планшета, який входив до складу набору, додавали по 25 мкл калібрувальних розчинів, стандартів і дослідних зразків. У кожну лунку додавали також по 25 мкл ензиматичного кон’югату. Планшет інкубували 30 хв. при кімнатній температурі. Після цього планшет промивали 3 рази спеціальним буфером для промивання, а потім до кожної лунки додавали по 50 мкл ензиматичного комплексу. Планшет інкубували 30 хв. при кімнатній температурі, після чого лунки знову промивали 5 разів буфером для промивання. У кожну лунку додавали по 50 мкл субстратного розчину ТМВ, залишали на 15 хв. в темряві. Реакцію зупиняли, додаючи у кожну лунку по 50 мкл стоп-реагента. Через 10

хв. вимірювали оптичну щільність кожного зразку при довжині хвилі 450 нм (референс-фільтр 630 нм). Кількість інсуліну розраховували за калібрувальним графіком, який будували паралельно з пробами, використовуючи калібрувальні розчини, які входили до складу набору. Вміст інсуліну визначали у мікроодиницях на мілілітр сироватки (μO/мл, μlU/mL).

Індекс HOMA-IR (homeostasis model assesment) визначали математичним розрахунком [7], за формулою (2.2).

$$\text{HOMA-IR} = \frac{[\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мМО/л)}]}{22,5} \qquad (2.2)$$

Індекс HOMA-IR між 3 і 5 був визначений як помірна ІР, в той час як індекс HOMA-IR> 5 вважався ознакою важкої ІР.

Визначення показників ліпідного спектру крові. Показники ліпідного профілю визначали за стандартною біохімічною методикою з визначенням ЗХ, ТГ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПДНЩ, ХС-ЛПВЩ фотометричним методом на базі ЦНДЛ. КА був розрахований за математичною формулою: КА = (ЗХ – ХС-ЛПВЩ)/ХС-ЛПВЩ Од. Референтні значення становили: ЗХ – до 5,2 ммоль/л; ТГ – до 2,26 ммоль/л; ХС-ЛПВЩ - від 0,9 ммоль/л; ХС-ЛПНЩ - до 3,34 ммоль/л, ХС-ЛПДНЩ- до 0,37 ммоль/л. КА- до 3,0 Од.

Визначення адипокінів (грелін, лептин). Визначення вмісту греліну (GHRL) у сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми “Elabscience” (ELISA, США) згідно інструкції, яка входила до складу набору.

Проведення аналізу. У кожну лунку спеціального планшета, який входив до складу набору, додавали по 50 мкл калібрувальних розчинів, стандартів і дослідних зразків. До кожної лунки додавали по 50 мкл робочого розчину біотилізованих антитіл та інкубували планшет протягом 45 хв. при t^o=37^{o}C. Після цього планшет промивали 3 рази буфером для промивання, а потім у кожну лунку додавали по 100 мкл робочого розчину HRP кон’югату.

Планшет інкубували 30 хв. при t^o=37^{o}C. Лунки знову промивали 5 разів буфером для промивання. У кожну лунку додавали по 90 мкл субстратного розчину ТМВ, залишали на 15 хв. в темряві при t^o=37^{o}C. Реакцію зупиняли, додаючи у кожну лунку по 50 мкл стоп-реагента. Через 5 хв. вимірювали оптичну щільність кожного зразку при довжині хвилі 450 нм (референс-фільтр 630 нм). Кількість греліну розраховували за калібрувальним графіком, який будували паралельно з пробами, використовуючи калібрувальні розчини, які входили до складу набору. Вміст греліну визначали у нанограмах на мілілітр сироватки (нг/мл).

Визначення вмісту лептину у сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми "DRG" (ELISA, США) згідно інструкції, яка входила до складу набору.

Проведення аналізу. У кожну лунку спеціального планшета, який входив до складу набору, додавали по 15 мкл калібрувальних розчинів, стандартів і дослідних зразків і до кожної лунки додавали також по 100 мкл спеціального буферу для дослідження. Планшет інкубували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Після цього планшет промивали 3 рази буфером для промивання, а потім у кожну лунку додавали по 100 мкл антисироватки. Планшет знову інкубували 30 хв. при кімнатній температурі. Лунки знову промивали 3 рази буфером для промивання і до кожної лунки додавали по 100 мкл ензиматичного комплексу. Планшет інкубували 30 хв. при кімнатній температурі та знову промивали всі лунки 3 рази буфером для промивання. У кожну лунку додавали по 100 мкл субстратного розчину, залишали на 15 хв. в темряві кімнатній температурі. Реакцію зупиняли, додаючи у кожну лунку по 50 мкл стоп-реагента. Через 10 хв. вимірювали оптичну щільність кожного зразку при довжині хвилі 450 нм (референс-фільтр 630 нм). Кількість лептину розраховували за калібрувальним графіком, який будували паралельно з пробами, використовуючи

калібрувальні розчини, які входили до складу набору. Вміст лептину визначали у нанограмах на мілілітр сироватки (нг/мл).

Інструментальні методи дослідження. Визначення езофагіту було встановлено на підставі ендоскопічних розривів слизової оболонки стравоходу.

Ендоскопічне дослідження верхніх відділів ШКТ з прицільною біопсією, виконували езофагогастродуоденоскопом з торцевою оптикою «Olympus GIF Q 150-03» (виробник Olympus Europa SE & CO. KG, Японія) Пацієнтів досліджували спочатку у вертикальному положенні, а потім в положенні Тренделенбурга з напруженням для виявлення грижі стравохідного отвору діафрагми. З метою підвищення діагностичної цінності ЕФГДС застосовували методи хромоскопії і щипкової біопсії слизової оболонки стравоходу. Дослідження проводили з виключенням підвищення внутрішньочеревного і внутрішньошлункового тиску.

Під час ендоскопічних досліджень виявляли наявність і вираженість рефлюкс-езофагіту, враховували зміну забарвлення слизової оболонки шлунка (еритема та її поширеність), наявність геморагій, ерозій, виразок. Ступінь складності та наявність рефлюкс-езофагіту встановлювали згідно Лос-Анджелеської класифікації та системи градації езофагітів Японського Товариства патології стравоходу (JSDE) модифікованої у 1999 р. представленої в таблиці 2.3 [17].

Таблиця 2.3

Інтерпретація ступеню важкості та вираженості рефлюксу-езофагіту

Ступінь важкості	**Характеристика змін**
A	Один (або більше) дефектів СОС у менше 5 мм довжиною і шириною, обмеженою вершинами сусідніх складок слизової.

B	Один (або більше) дефектів СОС більше 5 мм довжиною і шириною, обмеженою вершинами сусідніх складок слизової.
C	Один (або більше) дефектів СОС, що виходить за вершини сусідніх складок слизової, що займає менш ніж 75% окружності стравоходу (не циркулярний).
D	дефект СОС, що займає більш ніж 75% окружності стравоходу.
Ускладнення	Виразка, кровотеча, перфорація, стриктура, стравохід Баррета, аденокарцинома.

Для виявлення наявності і ступеня вираженості інфікованості H.pylori хворим проводили цитологічне дослідження слизової оболонки шлунку методом світлової мікроскопії за критеріями Аруін Л. (1993), згідно яким у кількісному відношенні позитивний результат мікробного забруднення біоптату має значення, представлене в таблиці 2.4 [208].

Таблиця 2.4

Інтерпретація контамінації H.pylori

Позначення	**Ступінь контамінації**	**Кількість бактерій в полі зору**
+	Слабкий ступінь	до 20 штук
++	Середній ступінь	20-50 штук
+++	Високий ступінь	понад 50 штук

Статистичні методи. Статистичний аналіз проводився з використанням програми StatTech v. 1.2.0, «Statistica 10», Exel 7.0.

Кількісні показники оцінювалися на предмет відповідності нормальному розподілу за допомогою критерію Шапіро-Уілка (досліджуваних менше 50) або критерію Колмогорова-Смірнова (досліджуваних більше 50). Кількісні показники, що мають нормальний розподіл, описувалися за допомогою середніх арифметичних величин (M) і стандартних відхилень (SD), кордонів 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). У разі відсутності нормального розподілу кількісні дані описувалися за

допомогою медіани (Me), нижнього і верхнього квартилей (Q1-Q3). Достовірність відмінностей двох вибірок позначалася як «p», статистично значущим рівнем відмінностей вважали ймовірність не менше 95% ($p < 0,05$).

Порівняння двох груп за кількісним показником, що має нормальний розподіл, за умови рівності дисперсій виконувалося за допомогою t-критерію Ст'юдента. Порівняння двох груп за кількісним показником, розподіл яких відрізнявся від нормального, виконувалося за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Для оцінки діагностичної значимості кількісних ознак при прогнозуванні певного результату, застосовувався метод аналізу ROC-кривих. Розділення значення кількісної ознаки в точці cut-off визначалося за найвищим значенням індексу Юдена.

Порівняння трьох і більше груп за кількісним показником, розподіл яких відрізнявся від нормального, виконувалося за допомогою критерію Краскела-Уолліса (H-критерій), апостеріорні порівняння – за допомогою критерію Данна з поправкою Холма.

Напрямок та тіснота кореляційного зв'язку між двома кількісними показниками оцінювалися за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (при нормальному розподілі порівнюваних показників). У статистичних розрахунках і висновках коефіцієнт кореляції позначається як «r». При величині r менше 0,3 - зв'язок оцінювався як слабкий, від 0,31 до 0,75 - помірний, від 0,76 до 1 - сильний. Прямий зв'язок спостерігали коли значення r було позитивним, зворотній або обернений-негативним (r-…).

Прогностична модель будувалась методом логістичної регресії (уніваріантний – загальний перелік факторів впливу та мультиваріантний покроковий відбір факторів регресійний аналіз).

Категоріальні дані описувалися із зазначенням абсолютних значень і процентних часток. Порівняння процентних часток при аналізі багатопільних таблиць спряженості виконувалося за допомогою точного критерію Фішера

(при значеннях очікуваного явища менше 10-ти). Апостеріорні порівняння виконувалися за допомогою критерію Пірсона (χ^2) з поправкою Холма.

РОЗДІЛ 3

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ГЕРХ ТА ЦД 2-ГО ТИПУ ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ ТА З НОРМАЛЬНОЮ ВАГОЮ

Проблема коморбідного перебігу тих чи інших патологій часто цікавить науковців. Перш за все це пов'язано з тим, що на тлі супутніх захворювань клінічна симптоматика виявляється неспецифічною. Тривалий час ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу може бути безсимптомною, що в подальшому слугуватиме розвитку ускладнень та призведе до пізньої діагностики [33]. В ході дослідження ми вивчали скарги пацієнтів з ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу та систематизували отримані дані [213].

3.1 Розподіл пацієнтів за гендерними особливостями, віком, клініко-лабораторними показниками та формування груп дослідження.

Розподіл пацієнтів за статтю й віком проводився відповідно до переглянутих у 2015 р. стандартів міжнародної класифікації вікових періодів Всесвітньою організацією охорони здоров'я 2015 р. [9]. В загальній кількості хворих 44 (44%) чоловіків та 56 (56%) жінок.

Середній вік пацієнтів у 1-й групі (ГЕРХ + ЦД 2 тип) – 59,13±1,26 років; у 2-й групі (ГЕРХ) – 56,05±3,38, в 3-й групі (ЦД 2-го типу) становив 56,60±2,32 років. Нами не було виявлено статистично значущих відмінностей між пацієнтами досліджуваних груп за віковими показниками та гендерною ознакою ($p > 0,05$), що дозволило порівнювати групи між собою (табл.3.1). Крім того, досліджувані групи за віком та статтю були репрезентативними до контрольної групи, що дозволить зробити обґрунтовані висновки щодо наявності кореляційних зв'язків рівню цитокінів з антропометричними даними, показниками вуглеводного, ліпідного обмінів та станом МКС.

Таблиця 3.1

Розподіл за статтю та віком в досліджуваних групах

Вік, років	Групи хворих	Контроль	Всього

	1-ша (ЦД 2-го типу+ГЕРХ)		2-га (ГЕРХ)		3-тя (ЦД 2-го типу)					
	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	n	%
до 25				2					2	1,67
25 – 44	1	3	1	4	2	3	3	1	18	15,00
45 – 60	21	12	2	2	1	6	3	6	53	44,17
61 - 75	14	9	7	2	7	1	4	3	47	39,17
Всього:	36	24	10	10	10	10	10	10	120	100
*середній вік	57,60±1,12		53,05±3,68		54,60±2,32		56,75±2,54		55,50±1,03	

*Примітка: розбіжності між групами статистично не значимі ($p>0,05$, щодо критерію χ^2Пірсона).

Найбільша частота захворювання у групах з локалізованим захворюванням на ГЕРХ (група 2) та ЦД 2-го типу (група 3) – у осіб старшого вікового періоду, на відміну від 1-ої групи з поєднаним перебігом ГЕРХ та ЦД 2-го типу, в якій переважають пацієнти працездатного віку (45-60 років).

До першої групи було включено 60 пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та ЦД 2-го типу у віці від 37 до 75 років (середній вік становив 57,60±1,12 років).

За показниками антропометричного дослідження (визначення ІМТ за математичним розрахунком) група розділена на 2 підгрупи: з ожирінням різного ступеню (n=33) та з нормальною вагою (n=27). Відмітимо, що у підгрупі з ожирінням, жінок у більше ніж два рази більше за чоловіків, однак це пояснюється не репрезентативністю групи за статтю ($p<0,001$), хоча віковий діапазон був однаковий. Результати представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Антропометричні характеристики пацієнтів 1-ої групи (ГЕРХ+ЦД 2-го типу)

Показники ІМТ, кг/м²	Ступінь ожиріння	Чоловіки		Жінки		Всього	
		n	%	n	%	n	%
До 18,5	Дефіцит ваги	1	4,17	-	-	1	1,67
до 25	Норма	10	41,67	10	27,78	20	43,33
25-30	Невеликий надлишок ваги	4	16,67	5	13,89	9	16,67
30-34,9	I ст.	7	29,17	10	27,78	17	16,67
35-39,9	II ст.	1	4,17	4	11,11	5	8,33
40-44,9	III ст.	-	-	7	19,44	7	11,67
Більше 45	IV ст.	1	4,17	-	-	1	1,67
Всього:		24	100	36	100	60	100

Середній показник ІМТ пацієнтів 1-ої групи становив 28,97±0,93.

До другої групи увійшли 20 пацієнтів з ізольованою ГЕРХ. За віковими особливостями, обстежувані особи знаходились у віці від 19 до 72 років (середній вік 53,05±3,68 років). Група була гендерно не репрезентативною за віком (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Аналіз 2-ої групи (ГЕРХ) за статтю та віком

Стать	Вік			p
	Me	$Q_1 – Q_3$	n	
ж	66	61 – 70	10	0,005*
ч	42	34 – 56	10	

* – відмінності показників статистично значущі ($p < 0,05$), *U–критерій Манна–Уітні*

ІМТ обстежуваних хворих коливався в межах 26,29±1,23, з яких 8 пацієнтів (40 %) мали нормальну вагу, 8 пацієнтів – ожиріння першої та

другої стадії, і на відміну від інших досліджуваних груп, не мали людей з надмірною вагою третього та четвертого ступеню ожиріння (табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

Антропометричні характеристики пацієнтів 2-ої групи (ГЕРХ)

Показники ІМТ, кг/м²	**Ступінь ожиріння**	**Чоловіки**		**Жінки**		**Всього**	
		n	%	n	%	n	%
до 25	Норма	3	15	5	25	8	40
25-30	Невеликий надлишок ваги	1	5	3	15	4	20
30-34,9	I ст.	5	25	2	10	7	35
35-39,9	II ст.	1	5	-		1	5
40-44,9	III ст.	-		-		-	
Більше 45	IV ст.	-		-		-	
	Всього:	10	100	10	100	20	100

Хворим другої групи проводили ЕФГДС задля уточнення діагнозу та виявлення морфологічних змін СОС. За результатами дослідження пацієнти були розділені на дві підгрупи – з езофігітом та без езофагіту. Залежність езофагіту від статі (p=2,84, χ^2) та віку (p=0,649, Н-критерій) були статистично не значимими (табл. 3.5, 3.6, рис. 3.1)

Таблиця 3.5

Аналіз розподілу за статтю та наявністю езофагіту в 2-й групі (ГЕРХ)

Стать	**Стадія езофагіту**				**p**
	ГЕРХ без езофагіту	Езофагіт, стадія А	Езофагіт, стадія В	Езофагіт, стадія С	
Жіноча	5 (50%)	4 (80%)	1 (25%)	0 (0%)	0,284
Чоловіча	5 (50%)	1 (20%)	3 (75%)	1 (100%)	

* - відмінності показників статистично не значимі (p <0,05), χ^2

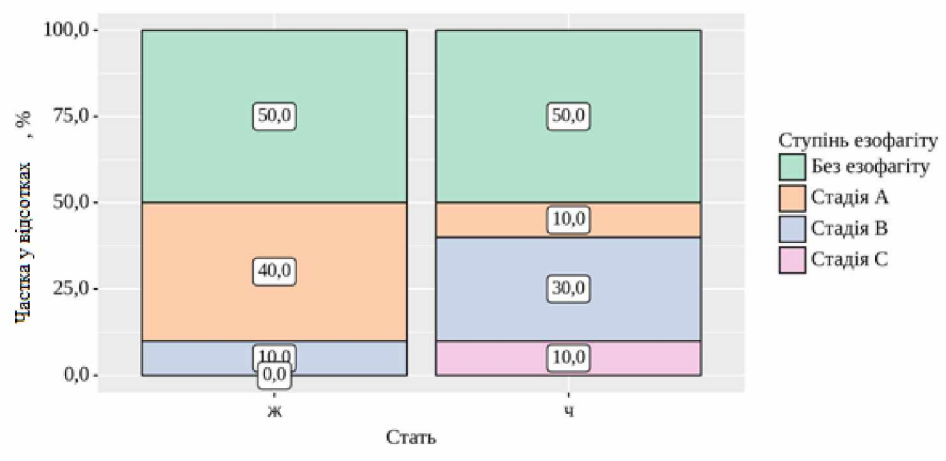


Рисунок 3.1 Графічне зображення розподілу ступеню езофагіту в залежності від статі пацієнтів 2-ої групи (ГЕРХ)

Таблиця 3.6

Розподіл за віком та наявністю езофагіту в 2-й групі (ГЕРХ)

Показник	Категорії	Вік			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Ступінь езофагіту	Без езофагіту	58	54 – 62	10	0,649
	Стадія А	66	36 – 71	5	
	Стадія В	44	23 – 64	4	
	Стадія С	41	41 – 41	1	

* - відмінності показників статистично не значимі (p <0,05), *Н-критерій*

Аналізуючи ступені важкості та вираженості рефлюкс-езофагіту та антропометричні характеристики пацієнтів, нами було встановлено статистично значущі відмінності ступеню езофагіту в залежності від індексу маси тіла (табл. 3,7, рис.3.2).

Таблиця 3.7

Прояви езофагіту в залежності від антропометричних показників пацієнтів 2-ої групи (ГЕРХ)

Показник	Категорії	ІМТ, кг/м²			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Ступінь езофагіту	Без езофагіту	20	20 – 29	10	0,012*
	Стадія А	29	20 – 30	5	Стадія В – Без езофагіту = 0,007
	Стадія В	32	32 – 33	4	
	Стадія С	30	30 – 30	1	

* – відмінності показників статистично значущі (p < 0,05), *Н-критерій*

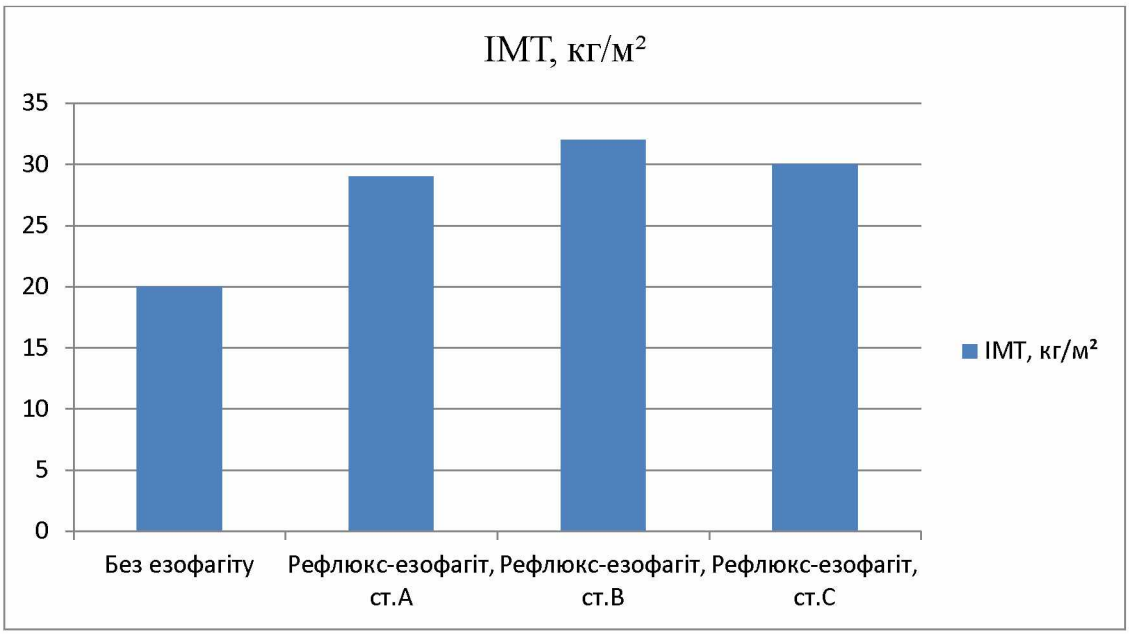


Рисунок 3.2 Показник «ІМТ» та ступінь езофагіту пацієнтів 2-ої групи (ГЕРХ)

Тож, на основі вищезазначених даних можемо говорити про те, що у пацієнтів зі збільшенням ІМТ ми спостерігали тяжчі прояви ГЕРХ за результатами ЕФГДС.

До третьої групи увійшли 20 пацієнтів з ЦД 2 типу у віці від 37 до 70 років (середній вік 54,60±2,32 років). Оцінку трофологічного стану проводили за індексом Кетле, внаслідок чого група хворих на ЦД 2-го типу була розділена на дві підгрупи – без НМТ та з ожирінням різних ступенів, а саме – 10 (50%) з ІМТ до 30 (норма та невеликий надлишок маси тіла) та ожиріння різного ступеню – у 10 (50%) обстежених хворих (таблиця 3.8).

Таблиця 3.8

Антропометричні характеристики пацієнтів 3-ої групи (ЦД 2-го типу)

Показники ІМТ, кг/м²	**Ступінь ожиріння**	**Чоловіки**		**Жінки**		**Всього**	
		n	%	n	%	n	%
до 25	Норма	2	20	3	30	5	25
25-30	Невеликий надлишок ваги	3	30	2	20	5	25

30-34,9	I ст.	3	30	4	40	7	35
35-39,9	II ст.	1	10	1	10	2	10
40-44,9	III ст.	1	10	-	0	1	5
Більше 45	IV ст.	-	0	-	0	0	0
Всього:		10	100	10	100	20	100

В 3-й групі (ЦД 2-го типу) лише 5 (25%) пацієнтів були без надмірної ваги, ще 25% з невеликим надлишком (ІМТ 25-30 кг/м²).

При порівнянні підгруп з ожирінням групи 1 (ЦД 2-го типу+ГЕРХ) з групою 3 (ЦД 2-го типу) виявлена переважна кількість осіб з ожирінням 1 ступеню серед пацієнтів обох груп, % (рис.3.3). Середній показник ІМТ 1-ої групи складав 28,97±0,93, 3-ої групи – 29,99±1,37.

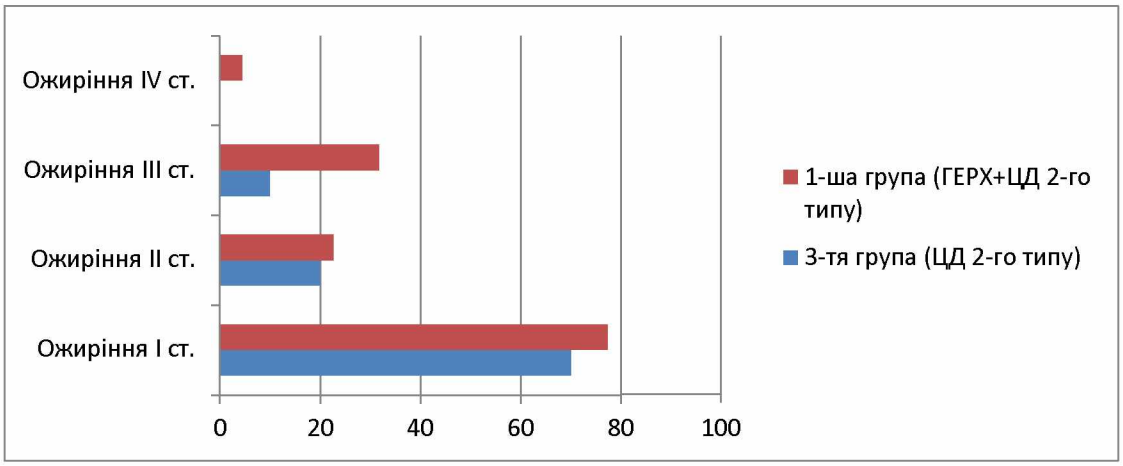


Рисунок 3.3 Лінійчата діаграма ожиріння пацієнтів 1-ої та 3-ої досліджуваних груп.

3.2 Клінічні особливості пацієнтів коморбідного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу, з ГЕРХ та ізольованим ЦД 2-го типу.

При обстеженні пацієнтів групи поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу (1-ша група) був проведений збір скарг та анамнезу. Виявлено, що середня тривалість ЦД 2-го типу склала 12,26±1,69 років. Найчастішою супутньою хворобою виявився хронічний панкреатит – у понад 66%

випадків, хронічний холецистит – 60%. У 28 (46,67%) пацієнтів діагностовано хронічний пієлонефрит, у 26 – хронічний гастродуоденіт (43,33%). Гіпертонічна хвороба різних стадій встановлена у 60% пацієнтів. Кила та хронічний гастрит відзначалися у 15 (25%) та 18 (30%) осіб відповідно. Ускладнення ЦД 2-го типу у вигляді ангіопатії нижніх кінцівок було характерним для 18 (30%) хворих, ангіопатії сітківки очей та діабетичної катаракти – у 19 (31,67%) обстежуваних.

Для скринінгу ГЕРХ було розроблено опитувальник з урахуванням скарг та анамнезу пацієнта, заповнений згідно методики та представлений у додатку А.

Аналіз результатів анкети проводили за сумою балів: кожен з пунктів оцінювали від 0 до 1 балів, максимально можлива сума балів становила 18. Діагноз «ГЕРХ» встановлювався у разі, якщо загальна сума балів дорівнювала або більше 8 та підтверджувався всім хворим за допомогою ЕФГДС. Клінічні прояви ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу представлені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9.

Клінічні прояви ГЕРХ в межах 1-ої групи (ГЕРХ+ЦД 2-го типу)

Скарги пацієнтів	**Чоловіки n=24**		**Жінки n= 36**		**Значення p**
	Абс.	%	Абс.	%	
Біль у лівому підребер'ї	1	4,17	5	13,89	0,39
Біль у правому підребер'ї	1	4,17	4	11,11	0,64
Біль в підребер'ї з обох боків	2	8,33	4	11,11	0,10
Біль внизу живота	2	8,33	4	11,11	0,10
Біль в епігастрії	9	37,50	27	75,00	0,64
Печія	2	8,33	8	22,22	0,30
Гіркота у роті	4	16,67	10	27,78	0,55
Нудота, блювання	5	20,83	11	30,56	0,58

Важкість у шлунку	1	4,17	4	11,11	0,64
Регурітація	4	16,67	8	22,22	0,75
Урчання	3	12,50	2	5,56	0,64
Здуття	5	20,83	8	22,22	1,00
Пронос	4	16,67	9	25,00	0,75
Закрепи	3	12,50	4	11,11	1,00
Атипові скарги					
Хронічний кашель, напади кашлю та задухи	1	4,17	1	2,78	1,00
Симптоми, характерні для ішемічної хвороби серця (ІХС)	3	12,50	13	36,11	0,15
Колючі болі та свербіж шкірних покривів	-	-	2	5,56	
Ускладнення					
Рефлюкс-езофагіт А ст.	4	16,67	1	2,78	0,27
Рефлюкс-езофагіт В ст.	1	4,17	2	5,56	

*Примітка: відмінності рівня ознаки в порівнюваних групах статистично не значимі (p >0,05) Точний критерій Фішера (двосторонній).

За даними опитувальника, гастроентерологічні скарги, притаманні пацієнтам з ГЕРХ, виявлені у 76,67 % обстежених хворих на ЦД 2 типу (таблиця 3.9). При аналізі гендерних особливостей прояву ГЕРХ, нами не встановлено статистично значущих відмінностей.

Під час оцінки частоти симптомів, характерних для пацієнтів з ГЕРХ виявлено, що поширеними клінічними проявами були гіркота у роті, болі в епігастрії, нудота. Болі в епігастрії чоловіки відчували у два рази менше (37,5%), ніж пацієнти жіночої статі – 75% (відношення шансів (ВШ)=9,75 (95% довірчий інтервал (ДІ) [1,12-41,75]; χ^2=4,36; досягнутий рівень значимості p=0,0037; чутливість-0,900, специфічність-0,520)). Рефлюкс-індукований кашель був характерним для двох (3,3%) пацієнтів.

Біль у грудях, який може супроводжувати пацієнтів з ГЕРХ, аналогічний за проявами до кардіального болю, тому 16-ти (26,7%) хворим додатково ми визначили наявність загрудинного болю за ходом стравоходу та порушень в роботі серця (отримували консультацію кардіолога). Крім того, загальновідомий вплив ГЕРХ на ІХС та навпаки: стимуляція стравоходу може викликати серцевий біль, провокуючи зміни серцевого ритму або спазм коронарних судин, порушуючи коронарний кровообіг, а ішемія міокарду лівого шлуночка може погіршити перебіг ГЕРХ, викликаючи порушення моторики стравоходу або розслаблення НСС [220].

Останнім часом в дослідженнях науковців частіше з'являються дані, що ожиріння є одним із значних факторів ризику ГЕРХ [48]. Нами були виявлені достовірні відмінності у підгрупах з нормальною вагою та ожирінням ($p<0,05$), при порівнянні проявів ГЕРХ відносно антропометричних даних. Так, можемо говорити про те, що скарги, притаманні ГЕРХ частіше турбували пацієнтів підгрупи з надлишковою вагою та ожирінням різного ступню. Результати представлені в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

Клінічні прояви ГЕРХ в підгрупах з ожирінням (ГЕРХ+ЦД 2-го типу+ожиріння) та з нормальною вагою (ГЕРХ+ЦД 2-го типу) в межах групи 1-ої групи

Скарги пацієнтів	Нормальна вага		Надлишок ваги та ожиріння	
	n=27	%	n=33	%
Біль в підребер'ї	2	7,41	15,00	45,45
Біль в епігастрії	8	29,63	28,00	84,85
Печія	1	3,70	9,00	27,27
Гіркота у роті	2	7,41	12,00	36,36
Важкість у шлунку	1	3,70	4,00	12,12
Регурітація	3	11,11	9,00	27,27

Позастравохідні скарги				
Хронічний кашель, напади кашлю та задухи	2	7,41	0,00	0,00
«Кардіальна маска» ГЕРХ	1	3,70	15,00	45,45

Примітка: відмінності рівня ознаки в порівнюваних групах статистично значимі ($p<0,05$) U-критерій Манна-Уітні.

Однак, відзначимо, що 6 (26,1%) пацієнтів підгрупи з ожирінням (ГЕРХ+ЦД 2-го типу+ожиріння) та 8 (21,6%) пацієнтів підгрупи з нормальною вагою (ГЕРХ+ЦД 2-го типу) не мали скарг, притаманних ГЕРХ.

Показник – печія, в підгрупі з ожирінням був більшим у 7,4 рази порівняно з підгрупою пацієнтів, які мали нормальну вагу (ВШ=89,13[12,82-337,77], χ^2=35,06; досягнутий рівень значимості $p<0,0001$; чутливість-0,886, специфічність-0,92). Симптоми, притаманні кардіологічним захворюванням турбували хворих з підвищеною масою тіла більше у 12,3 рази, у порівнянні з особами з ІМТ до 25 кг/м² (ВШ=5,0[1,58-14,10], χ^2=6,95; досягнутий рівень значимості $p=0,008$; чутливість-0,750, специфічність-0,625).

Одним з основних патогенетичних шляхів, що пов'язує ожиріння і ГЕРХ ймовірно є підвищений тиск в черевній порожнині, що веде до розслаблення НСС і до рефлюксу шлункового вмісту в стравохід, що призводить до збільшення впливу кислоти на СОС. Так, за нашими спостереженнями у групі ГЕРХ+ЦД 2-го типу були встановлені суттєві відмінності ($p<0,001$) проявів печії між стадіями ожиріння, що свідчить про те, що більшість пацієнтів відмічали печію з наявністю 2-ої стадії ожиріння, порівняно з пацієнтами, які мали нормальну вагу або невеликий її надлишок. Результати представлено в таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

Порівняння проявів ГЕРХ у вигляді печії відносно ІМТ

Показник	**Група ГЕРХ+ЦД 2-го типу**	**p**

	Відсутні скарги щодо печії	Наявність скарг щодо печії	
ІМТ, M ± SD (95% ДІ)	Нормальна вага або невеликий надлишок, кг/м^2 28 ± 2 (27 – 29)	2-га ст. ожиріння, кг/м^2 39 ± 5 (35 – 43)	< 0,001*

* - відмінності показників статистично значимі (p <0,05) t-критерій Ст'юдента

При опрацюванні даних групи поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу ми проаналізували шанси проявів частіших скарг, притаманних ГЕРХ, враховуючи показники ІМТ та тривалість захворювання на ЦД 2-го типу. Було оцінено залежність ймовірності виникнення скарг на печію від антропометричних даних за допомогою ROC-аналізу. В результаті отримали криву, представлену на рис. 3.4. Площа під ROC-кривою склала 0,949±0,053 з 95% ДІ: 0,845 - 1. Отримана модель була статистично значущою (p <0,001).

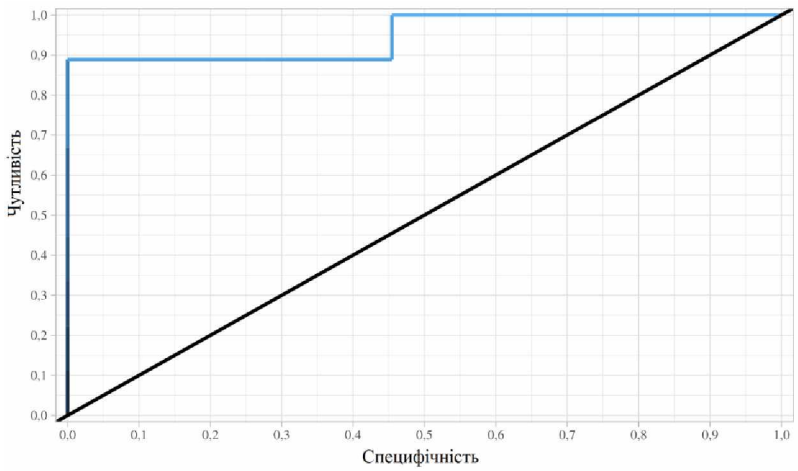


Рисунок 3.4 ROC-крива, яка характеризує залежність ймовірності проявів печії від показників ІМТ.

Граничне значення показника ІМТ в точці cut-off (рис. 3.5.), якому відповідало найвище значення індексу Юдена, склало 35. При значенні показника ІМТ вище або рівне даній величині, прогнозуються виникнення скарг на печію. Чутливість і специфічність методу склали 88,9% і 100% відповідно.

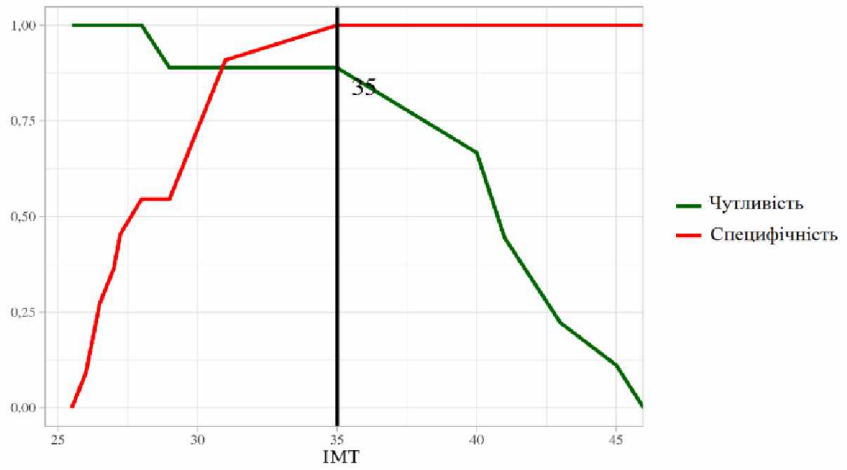


Рисунок 3.5 Аналіз чутливості і специфічності проявів печії в залежності від показників IMT.

Так, з вище представленої інформації можемо говорити про те, що зі збільшенням IMT збільшується ймовірність виникнення скарг щодо печії.

На розвиток скарг, притаманних ГЕРХ у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та ЦД 2-го типу, може впливати тривалість захворювання на ЦД 2-го типу. Так нами були виявлена статистично значима (p=0,03,U-критерій Манна-Уїтні) залежність скарг на гіркоту у роті від тривалості захворювання на ЦД 2-го типу (рис.3.6).

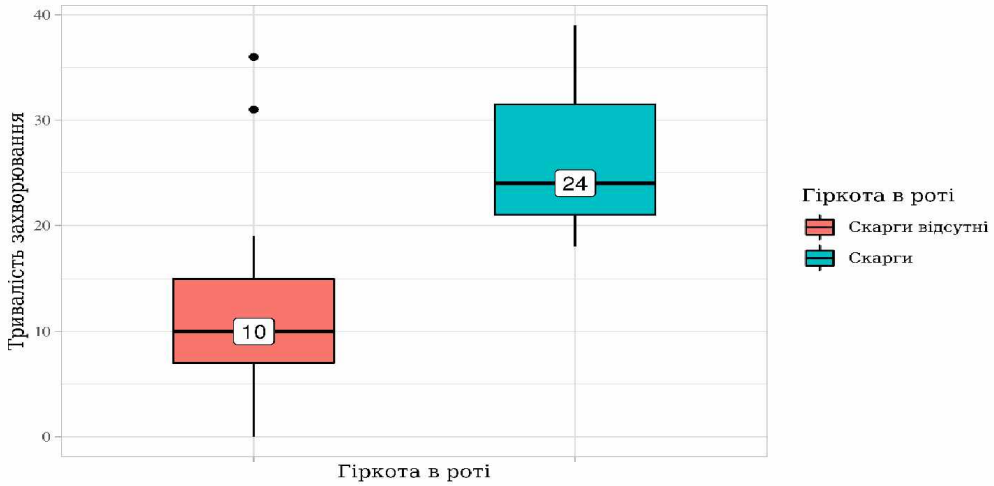


Рисунок 3.6 Аналіз скарг на гіркоту у роті відносно тривалості захворювання на ЦД 2-го типу в межах групи поєднаного перебігу ГЕРХ на ЦД 2-го типу.

Граничне значення шансів прояву гіркоти у роті склало 18 років (точка cut-off, індекс Юдена). Прогнозування розвитку захворювання 82,4% (при =18) 100% (при >18), рис. 3.7.

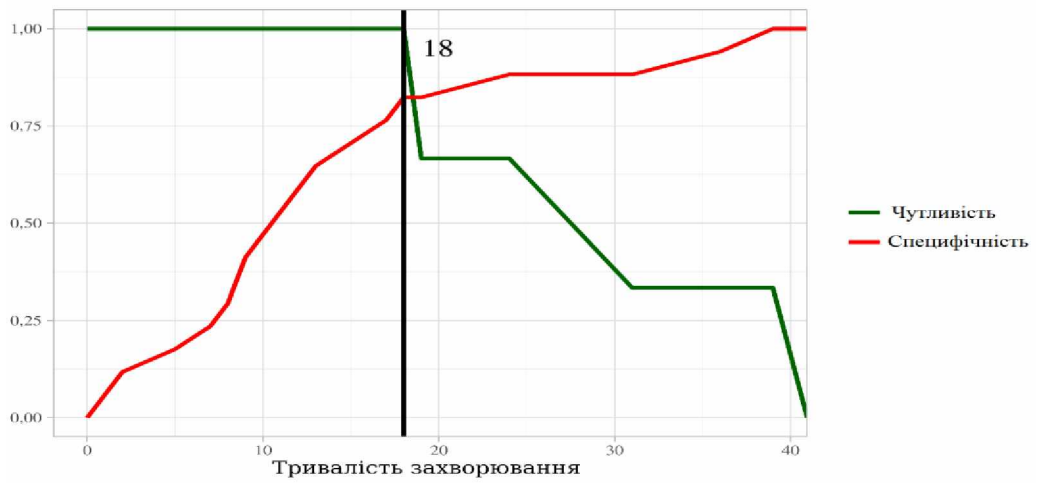


Рисунок 3.7 ROC-Аналіз чутливості та специфічності скарг на гіркоту у роті у пацієнтів групи поєднаного перебігу ГЕРХ на ЦД 2-го типу.

Тож, можемо говорити про те, що тривалість захворювання на ЦД 2-го типу 18-ть років може призвести до появи гіркоти в роті у 82,4% пацієнтів, а більше 18-ти років-у 100% пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Скарги на регурітацію в залежності від тривалості захворювання на ЦД 2-го типу показали ВШ на захворювання – 100% при захворюванні від двох і більше років (індекс Юдена), рис.3.8.

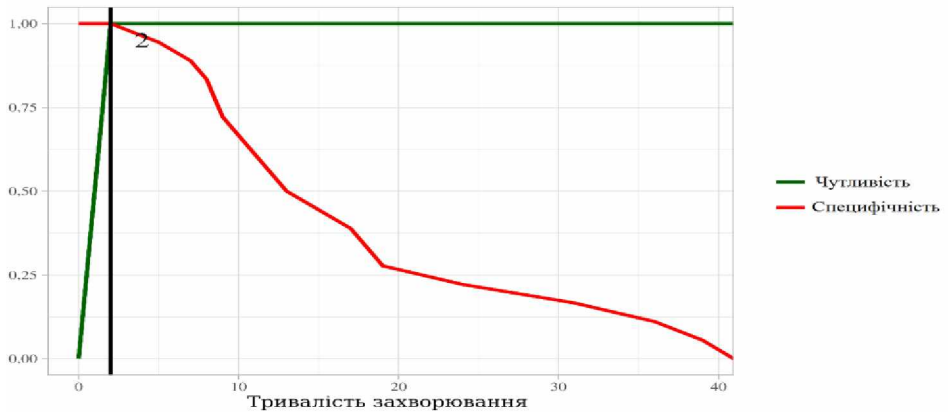


Рисунок 3.8. Аналіз шансів прояву скарг на регурітацію відносно тривалості захворювання на ЦД 2-го типу пацієнтів 1-ої групи (ГЕРХ+ЦД 2-го типу)

У групі пацієнтів з ізольованою ГЕРХ (2-га група) тривалість захворювання на ГЕРХ становила 5,92±1,48 років. У 7 осіб (35%) на тлі ГЕРХ констатовано грижу стравохідного отвору діафрагми, хронічний гастрит та хронічний гастродуоденіт у 13 (65%) та 14 пацієнтів (70%) відповідно.

При оцінці клінічної картини захворювання у пацієнтів були зафіксовані скарги. Найбільш поширеними були скарги на біль в епігастрії у 12 осіб (60%), печію у 9 хворих (45%) та нудоту і здуття живота у 7 (35%) та 9 пацієнтів (45%) відповідно. Із позастравохідних скарг відмічено 1 скарга (5%) на болі в ділянці серця. Як правило, у пацієнтів мали місце декілька скарг, і лише 15% (3 хворих) пред'являли не більше однієї скарги. 2 пацієнта (10%) не констатували гастроентерологічних скарг. Розподіл скарг за статтю та віком був статистично не значимим.

Пацієнти групи ЦД 2-го типу (3-тя група) не висували гастроентерологічних скарг.

Висновки до розділу 3:

1. Було встановлено статистично значущі ($p < 0,05$) відмінності ступеню езофагіту в залежності від індексу маси тіла (у пацієнтів зі збільшенням ІМТ групи ізольованої ГЕРХ ми спостерігали гірші зміни СОС за результатами ЕФГДС).

2. Для скринінгу ГЕРХ було розроблено опитувальник з урахуванням скарг та анамнезу пацієнта. Максимально можлива сума балів становила 18. Діагноз «ГЕРХ» встановлювався на підставі суми балів проведеного опитування, яка дорівнювала або більше 8 та підтверджувався всім хворим за допомогою ЕФГДС.

3. Виявлено, що болі в епігастрії у пацієнтів групи поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу чоловіки відчували у два рази менше (37,5%), ніж пацієнти жіночої статі – 75% (відношення шансів (ВШ)=9,75 (95% довірчий інтервал (ДІ) [1,12-41,75]; χ^2=4,36; досягнутий рівень значимості p=0,0037; чутливість-0,900, специфічність-0,520)).

4. У групі коморбідного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу достовірно ($p<0,05$) встановлено, що скарги, притаманні ГЕРХ частіше турбували пацієнтів підгрупи з надлишковою вагою та ожирінням різного ступеню.

5. Доведено, що скарги на печію, в підгрупі з ожирінням групи 1 (ГЕРХ+ЦД 2-го типу) спостерігались частіше у 7,4 рази порівняно з підгрупою пацієнтів, які мали нормальну вагу (ВШ=89,13[12,82-337,77], χ^2=35,06; досягнутий рівень значимості $p<0,0001$; чутливість-0,886, специфічність-0,92).

6. Виявлено, що симптоми, притаманні кардіологічним захворюванням турбували хворих з підвищеною масою тіла групи 1 (ГЕРХ+ЦД 2-го типу) більше у 12,3 рази, у порівнянні з особами з ІМТ до 25 кг/м² (ВШ=5,0[1,58-14,10], χ^2=6,95; досягнутий рівень значимості $p=0,008$; чутливість-0,750, специфічність-0,625).

7. У групі ГЕРХ+ЦД 2-го типу були встановлені суттєві відмінності ($p<0,001$) проявів печії між стадіями ожиріння. Так,більшість пацієнтів відмічали печію з наявністю 2-ої стадії ожиріння, порівняно з пацієнтами, які мали нормальну вагу або невеликий її надлишок.

8. Встановлено, що при значенні показника ІМТ вище або рівне 35 кг/м² у групі поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу, прогнозуются виникнення скарг на печію (чутливість і специфічність склали 88,9% і 100% відповідно).

9. Виявлено, що тривалість захворювання на ЦД 2-го типу 18-ть років може призвести до появи гіркоти в роті у 82,4% пацієнтів, а більше 18-ти років-у 100% пацієнтів з ЦД 2-го типу.

10. Встановлено, що скарги на регурітацію в залежності від тривалості захворювання на ЦД 2-го типу вказують на шанси захворювання ГЕРХ – 100% при тривалості ЦД 2-го типу від двох і більше років.

Результати власних досліджень цього розділу було представлено в наступних публікаціях:

1. Журавльова Л.В., Бондар-Келеберда О.С. Клінічні особливості пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою на тлі цукрового діабету 2 типу залежно від наявності ожиріння. Сучасна гастроентерологія. 2023;6;27-33 [213].

РОЗДІЛ 4

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ГРЕЛІНУ ТА ЛЕПТИНУ З ПОКАЗНИКАМИ ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНУ, НАЯВНІСТЮ ОЖИРІННЯ ТА ЗМІНАМИ МКС У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ГЕРХ ТА ЦД 2-ГО ТИПУ АБО ІЗОЛЬОВАНОЮ ГЕРХ ТА ЦД 2-ГО ТИПУ

Головним пріоритетом медичної спільноти сьогодення є виявлення можливих етіопатологічних чинників ГЕРХ при коморбідному перебігу. Все частіше можемо спостерігати поєднаний перебіг МЗС та ожиріння, ЦД 2-го типу. Інформація, представлена в літературі останні 10-ть років не є вичерпною та з'являються все більше даних щодо впливу змін концентрацій греліну та лептину на формування та прогресування ГЕРХ. Вказується, що зі збільшенням ІМТ та при змінах концентрацій греліну та лептину існує зв'язок з симптомами рефлюксу шлунково-кишкового вмісту до стравоходу, але інформація потребує подальшого уточнення та детального вивчення функціональних змін в організмі на тлі коморбідного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу [105,109,121,160].

4.1 Показники вуглеводного обміну, ліпідного спектру крові залежно від гендерних особливостей у пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ та ЦД 2-го типу, ізольованою ГЕРХ та ЦД 2-го типу.

Нами було проаналізовано залежність біохімічних показників, залежно від статі у пацієнтів досліджуваних груп. Так, при опрацюванні групи пацієнтів поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу (1-ша група) були отримані такі дані (Табл.4.1) [210].

Таблиця 4.1

Кореляційні зв'язки показників вуглеводного, ліпідного обмінів у пацієнтів 1-ої групи з гендерними особливостями

Показники	r	p
Глюкоза (ммоль/л)	0,139768	0,287
Інсулін (мМО/л)	-0,021374	0,871
HbA1C (%)	0,093426	0,478

HOMA-IR	0,070025	0,595
ЗХ (ммоль/л)	-0,300907	* 0,019
ТГ (ммоль/л)	-0,320944	* 0,012
ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)	-0,688449	* 0,001
ХС-ЛПНЩ (ммоль/л)	0,026770	0,839
ХС-ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,033072	0,802
КА (Од)	-0,323140	* 0,012

* Зазначені відмінності показників від статі значущі на рівні p <0,05 (N = 60)

З вищенаведеної таблиці можемо говорити про те, що статистично значущими були кореляційні зв'язки таких показників залежно від статі, як: ЗХ, ТГ, ХС-ЛПВЩ та КА (обернений, середньої сили).

Так, нами було виконано аналіз показника «ЗХ» в залежності від показника «стать». Результати представлені в таблиці 4.2

Таблиця 4.2

Аналіз показника «ЗХ» в залежності від показника «стать»

Показник	**Категорії**	**ЗХ, ммоль/л**			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Стать	ж	6 ± 1	5 – 6	36	0,019*
	м	4 ± 1	3 – 6	24	

* – відмінності показників статистично значущі (p< 0,05)

При зіставленні показника «ЗХ» в залежності від показника «стать», нами були встановлені статистично значущі відмінності (p = 0,019) (використовується метод: t-критерій Ст'юдента). Можемо говорити про те, що більш високі значення ЗХ були притаманні жінкам у порівнянні з чоловіками при дослідженні групи 1. На рисунку 4.1 показана видима залежність показника «ЗХ» від показника «стать».

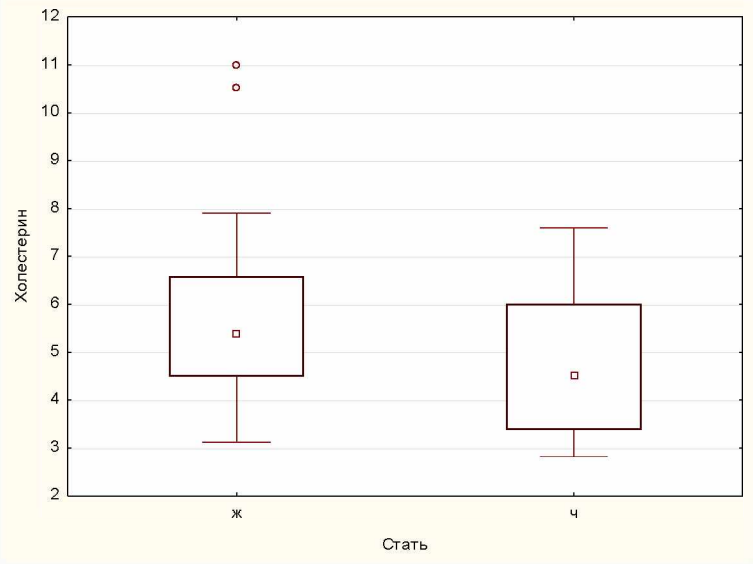


Рисунок 4.1 Аналіз показника «ЗХ» в залежності від показника «стать»

Нами було проведено аналіз показника «ТГ» в залежності від показника «Стать» (Табл.4.3)

Таблиця 4.3

Аналіз показника «ТГ» в залежності від показника «стать»

Показник	**Категорії**	**ТГ, ммоль/л**			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Стать	ж	2	1 – 3	36	0,012
	м	1	1 – 2	24	

* – відмінності показників статистично значущі($p < 0,05$)

При зіставленні показника «ТГ» в залежності від показника «стать», виявлено статистично значущі відмінності (p = 0,012) (використовується метод: U-критерій Манна-Уітні). З вищенаведеної інформації можемо говорити про те, що у жінок були зафіксовані більші значення показника «ТГ», порівняно з чоловіками (рис.4.2)

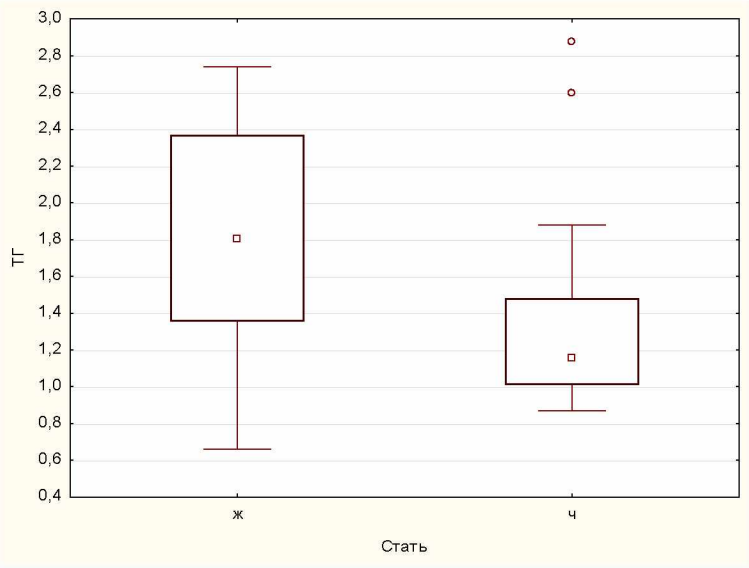


Рисунок 4.2 Аналіз показника «ТГ» в залежності від показника «стать»

Був проведений аналіз показника «ХС-ЛПВЩ» в залежності від показника «стать». Результати представлені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Аналіз показника «ХС-ЛПВЩ» в залежності від показника «стать»

Показник	**Категорії**	**ХС-ЛПВЩ, ммоль/л**			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Стать	ж	2	1 – 2	36	0,001*
	ч	1	1 – 1	24	

* – відмінності показників статистично значущі (p< 0,05)

Відповідно до представленої таблиці, при співставленні показника «ХС-ЛПВЩ» в залежності від показника «стать», нами були встановлені статистично значущі відмінності (p = 0,001) (використовується метод: U-критерій Манна-Уітні). На рисунку 4.3 представлена видима залежність показника «ХС-ЛПВЩ» від статі, та можна говорити про те, що більш високі цифри ХС-ЛПВЩ ми спостерігали у жінок.

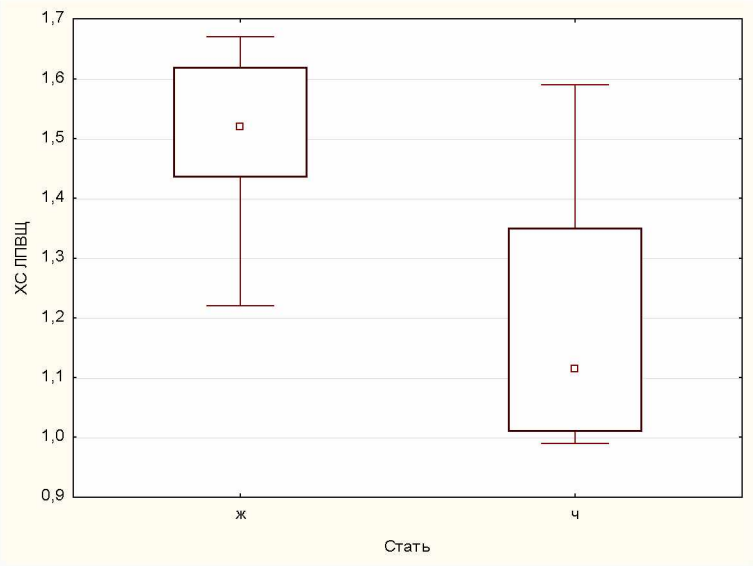


Рисунок 4.3 Аналіз показника «ХС-ЛПВЩ» в залежності від показника «стать»

Було виконано аналіз показника «КА» в залежності від показника «стать» (табл.4.5).

Таблиця 4.5

Аналіз показника «КА» в залежності від показника «стать»

Показник	**Категорії**	**КА, Од**			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Стать	ж	2	2 – 3	36	0,012
	ч	2	2 – 3	24	

* – статистично значимі ($p < 0,05$)

При оцінці показника «КА» в залежності від показника «стать», були встановлені статистично значущі відмінності ($p = 0,012$) (використовується метод: U-критерій Манна-Уітні). Можемо говорити про те, що вищими були показники КА у жінок, порівняно з чоловіками (рис.4.4).

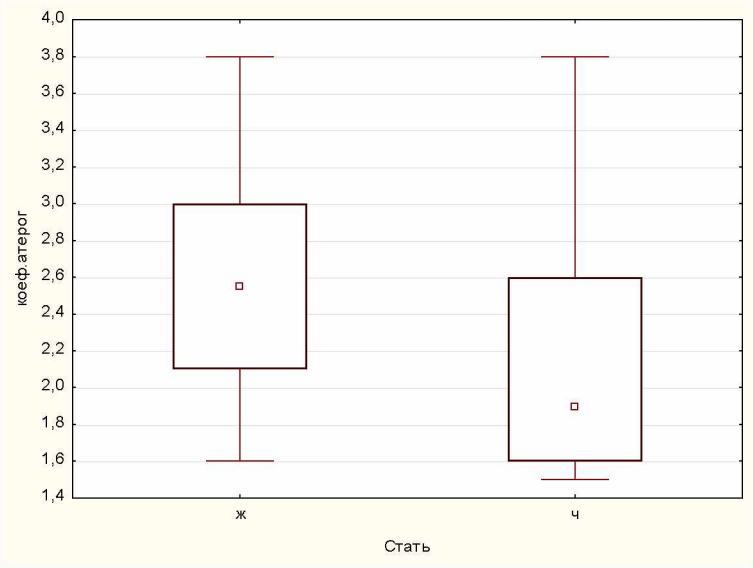


Рисунок 4.4 Аналіз показника «КА» в залежності від показника «стать»

З вищенаведеної інформації можемо дійти висновку, що у групі поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу такі показники як ЗХ, ТГ, ХС-ЛПВЩ та КА були достовірно (p< 0,05) вищими у осіб жіночої статі, порівняно з чоловіками.

При аналізі результатів дослідження пацієнтів групи ізольованого перебігу ГЕРХ (2-га група) були виявлені такі залежності біохімічних показників від гендерних особливостей, таблиця 4.6.

Таблиця 4.6

Група ГЕРХ (2-га група). Кореляційний аналіз показників вуглеводного, ліпідного обмінів залежно від статі.

Показники	**r**	**p**
Глюкоза (ммоль/л)	0,145068	0,542
Інсулін (мМО/л)	0,184296	0,437
HbA1C (%)	0,095388	0,689
HOMA-IR	0,195100	0,410
ЗХ (ммоль/л)	0,193551	0,414
ТГ (ммоль/л)	-0,461000	*0,041
ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)	-0,918214	*0,001
ХС-ЛПНЩ (ммоль/л)	-0,609096	*0,004
ХС-ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,135802	0,568
КА (Од)	0,359614	0,119

* – відмінності показників статистично значущі (p< 0,05)

Виявлено, що такі показники як ТГ, ХС-ЛПНЩ мали достовірні обернені середньої сили кореляційні зв'язки зі статтю, а показник «ХС-ЛПВЩ» мав обернений тісний зв'язок.

Нами було проведено аналіз показника «ТГ» в залежності від показника «стать», табл.4.7

Таблиця 4.7

Аналіз показника «ТГ» в залежності від показника «стать»

Показник	**Категорії**	**ТГ, ммоль/л**			p
		M ± SD	95% ДІ	n	
Стать	ж	2 ± 1	2 – 3	10	0,041*
	ч	2 ± 1	1 – 2	10	

* – відмінності показників статистично значущі ($p < 0,05$)

В результаті порівняння показника «ТГ» в залежності від показника «стать», були встановлені статистично значущі відмінності (p = 0,041) (використовується метод: t-критерій Ст'юдента). Результати представлені на рисунках 4.5, 4.6.

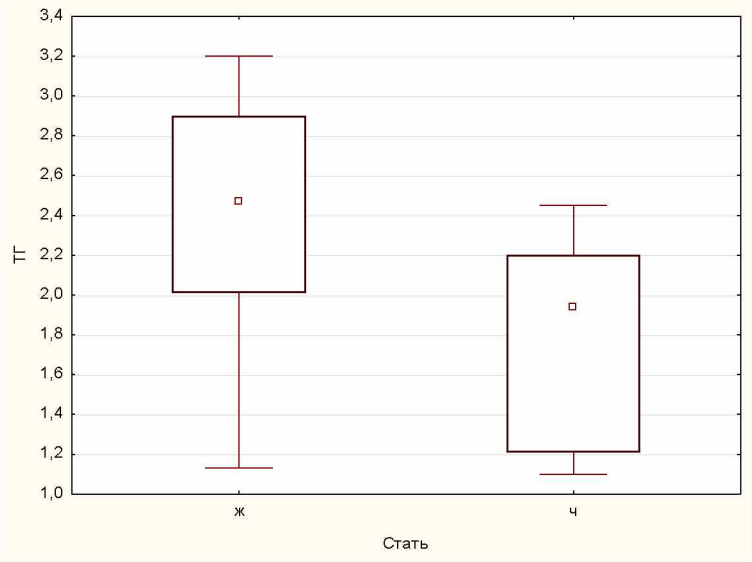


Рисунок 4.5. Аналіз показника «ТГ» в залежності від показника «стать»

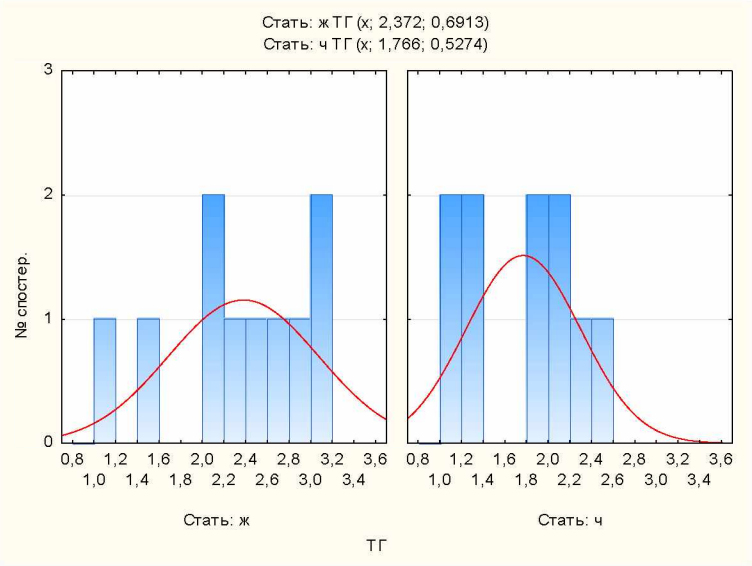


Рисунок 4.6. Категоризована гістограма змінної (ТГ)

Нами було виконано аналіз показника «ХС-ЛПВЩ» в залежності від показника «стать». Результати представлені в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Аналіз показника «ХС-ЛПВЩ» в залежності від показника «стать»

Показник	**Категорії**	**ХС-ЛПВЩ, ммоль/л**			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Стать	ж	2	2 – 2	10	< 0,001*
	ч	1	1 – 1	10	

* – відмінності показників статистично значущі (p < 0,05)

Виходячи з отриманих даних, при аналізі показника «ХС-ЛПВЩ» в залежності від показника «стать», були встановлені статистично значущі відмінності (p <0,001). Так, вищими були показники «ХС-ЛПВЩ» у осіб чоловічої статі. (використовується метод: U-критерій Манна-Уітні) (рис.4.7).

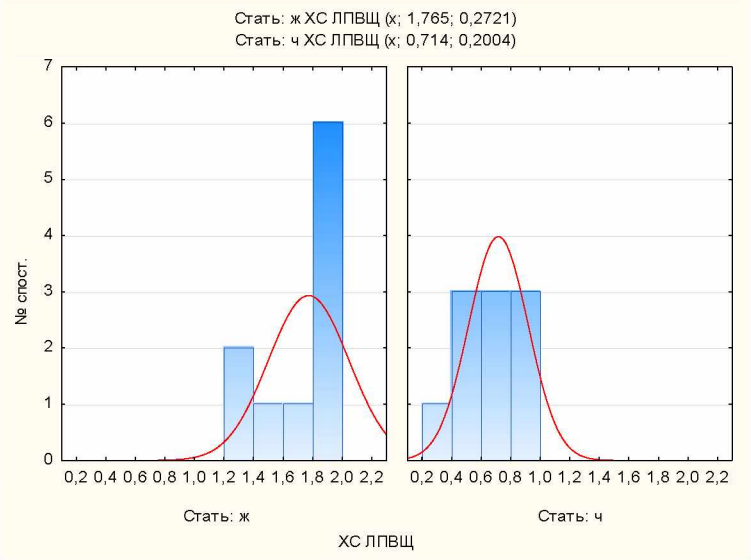


Рисунок 4.7 Аналіз показника «ХС-ЛПВЩ» від показника «стать».

При оцінці залежності ймовірності виявлення «ХС-ЛПВЩ» від показника «стать» за допомогою ROC-аналізу була отримана наступна крива (Рис.4.8, 4.9).

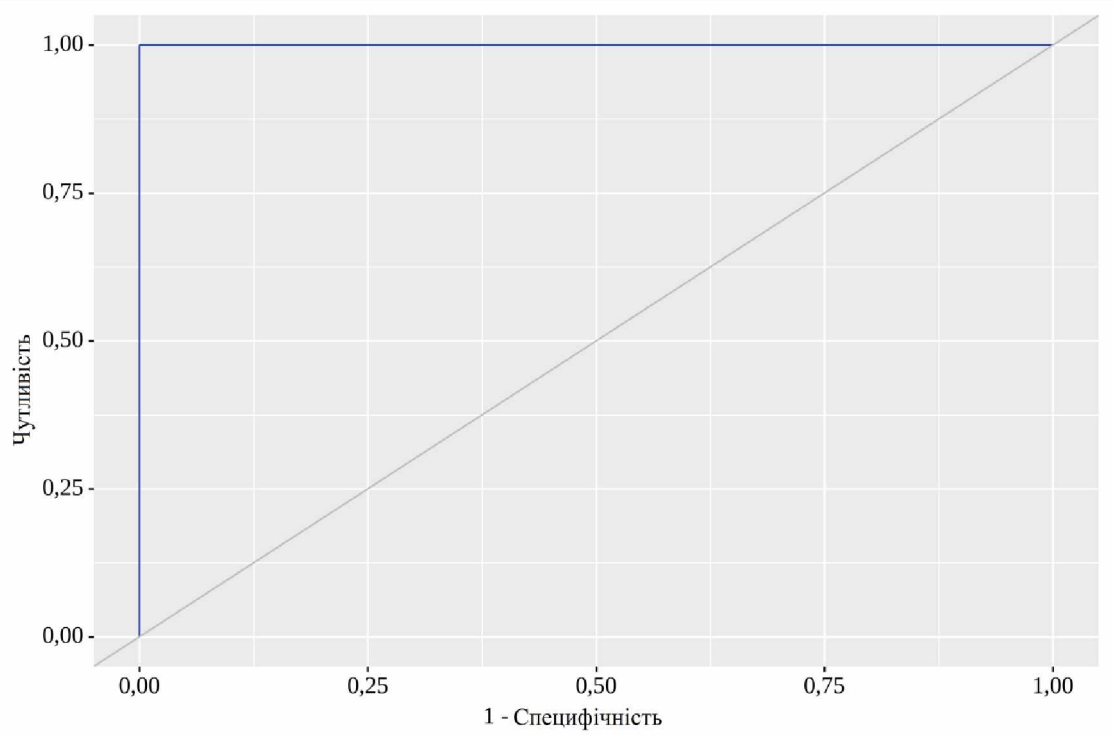


Рисунок 4.8 ROC - крива, яка характеризує залежність ймовірності показника «стать» від показника «ХС-ЛПВЩ»

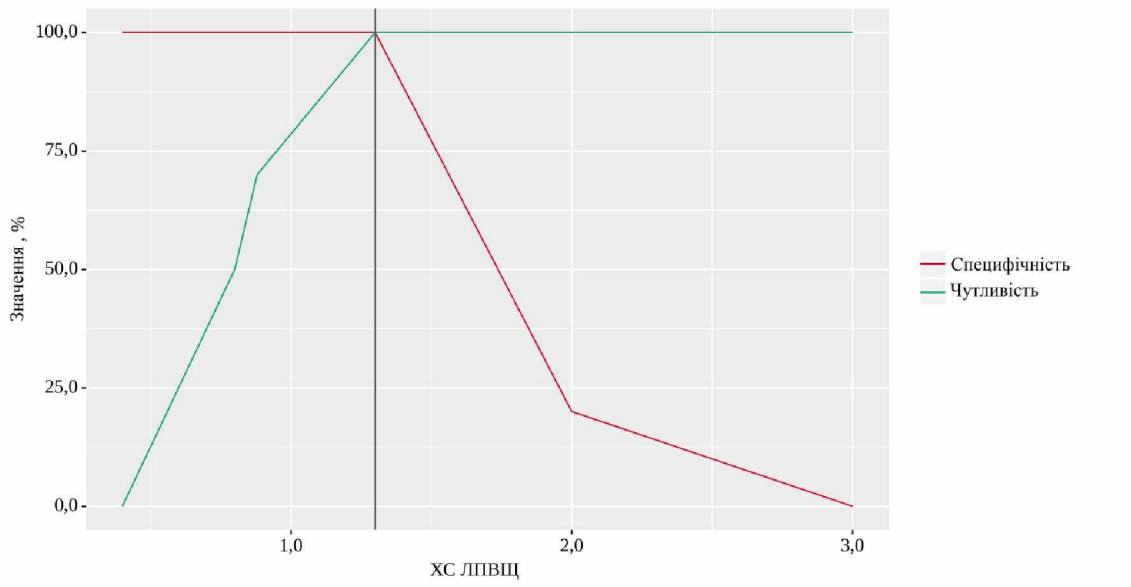


Рисунок 4.9 Аналіз чутливості і специфічності моделі в залежності від порогових значень показника «ХС-ЛПВЩ»

Площа під ROC-кривою склала 1,000 ± 0,000 з 95% ДІ: 1,000 - 1,000. Отримана модель була статистично значущою (p <0,001).

Граничне значення показника «ХС-ЛПВЩ» в точці cut-off, якому відповідало найвище значення індексу Юдена, склало 1,300. Чоловічій статі прогнозувалося значення показників «ХС-ЛПВЩ» нижче цієї величини або рівному їй. Чутливість і специфічність моделі склали 100,0% і 100,0%, відповідно.

Нами було проведено аналіз показника «ХС-ЛПНЩ» в залежності від показника «стать». Результати представлені в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

Аналіз показника «ХС-ЛПНЩ» в залежності від показника «стать»

Показник	**Категорії**	**ХС-ЛПНЩ, ммоль/л**			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Стать	ж	4	4 – 4	10	0,004*
	ч	3	2 – 3	10	

* – відмінності показників статистично значущі (p < 0,05)

В результаті аналізу показника «ХС-ЛПНЩ» в залежності від показника «стать», нами були виявлені статистично значущі відмінності та показник «ХС-ЛПНЩ» був вищим у осіб жіночої статі (p = 0,004) (використовується метод: U-критерій Манна-Уітні) (Рис.4.10) .

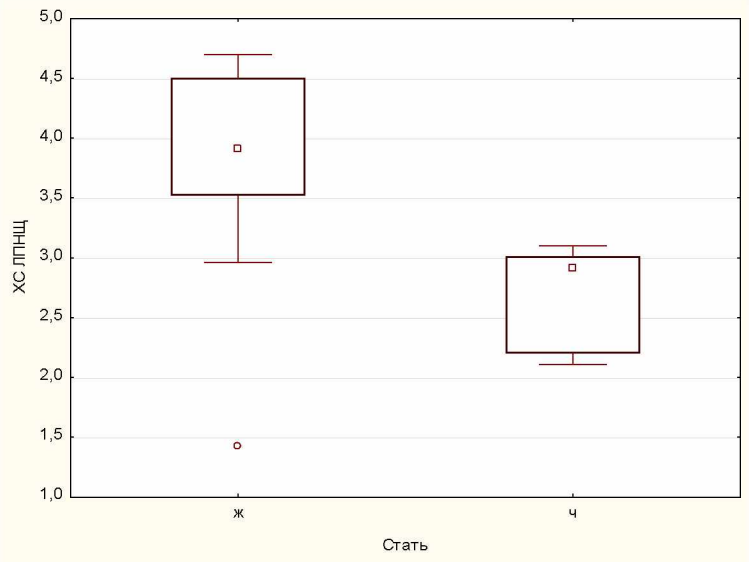


Рисунок 4.10 Аналіз показника «ХС-ЛПНЩ» в залежності від показника «стать»

При оцінці залежності ймовірності виявлення осіб чоловічої статі від показника «ХС-ЛПНЩ» за допомогою ROC-аналізу була отримана наступна крива (Рис.4.11).

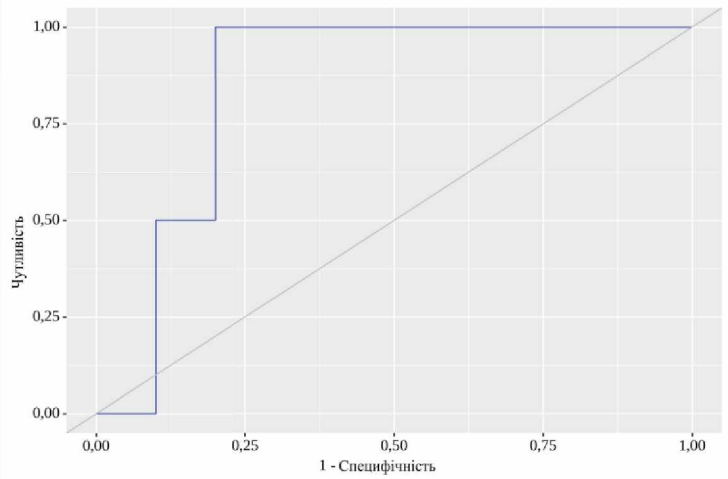


Рисунок 4.11 ROC - крива, яка характеризує залежність ймовірності показника «ХС-ЛПНЩ» від показника «стать»

Площа під ROC- кривою склала 0,850 ± 0,090 з 95% ДІ: 0,674 - 1,000. Отримана модель була статистично значущою (p = 0,008).

Граничне значення показника «ХС-ЛПНЩ» в точці cut-off, якому відповідало найвище значення індексу Юдена, склало 3,520. Для чоловічої статі прогнозувалося значення показника «ХС-ЛПНЩ» нижче цієї величини або рівному їй. Чутливість і специфічність моделі склали 100,0% і 80,0%, відповідно.

Ми проаналізували результати лабораторного дослідження у групі пацієнтів з ЦД 2-го типу (3-тя група). Так, при опрацюванні залежності показників ліпідного, вуглеводного обмінів від статі у досліджуваній групі не було виявлено статистично значущих відмінностей (Табл. 4.10)

Таблиця 4.10

Кореляційний аналіз показників вуглеводного та ліпідного обмінів залежно від гендерних особливостей у пацієнтів 3-ої групи

Показники	r	p
Глюкоза (ммоль/л)	0,178094	0,453
Інсулін (мМО/л)	0,101139	0,671
HbA1C (%)	0,031442	0,895
HOMA-IR	0,098807	0,679
ЗХ (ммоль/л)	0,038623	0,872
ТГ (ммоль/л)	-0,264152	0,260
ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)	0,258223	0,272
ХС-ЛПНЩ (ммоль/л)	-0,046309	0,846
ХС-ЛПДНЩ ммоль/л	-0,208195	0,378
КА	-0,192931	0,415

Примітка: відмінності показників статистично значущі (p< 0,05), не виявлено статистично значущих відмінностей

4.2 Стан вуглеводного, ліпідного обмінів та їх кореляційні зв'язки з ІМТ у пацієнтів з ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу.

В ході проведення дослідження ми провели співставлення показників вуглеводного, ліпідного обмінів між досліджуваними групами. Результати представлені в таблиці 4.11 [210].

Таблиця 4.11

Порівняння показників вуглеводного обміну, ліпідного спектру крові між досліджуваними групами.

Показники	Контрольна група, n=20	ЦД 2-го типу, n=20	ЦД 2-го типу+ГЕРХ, n=60	ГЕРХ, n=20	p
Глюкоза, ммоль/л	4,01±0,14	10,52±0,73	10,8±0,06	6,26±0,7	*0,0002
Інсулін, мМо/л	5,74±0,59	13,19±0,93	18,03±1,09	17,98±1,48	**0,039
HbA1C, %	6,26±0,11	9,76±0,44	8,76±0,3	6,14±0,28	*0,0001
HOMA-IR	1,06±0,11	6,28±0,72	8,98±0,83	5,38±1,02	*0,023
ЗХ, ммоль/л	3,56±0,09	6,19±0,21	5,39±0,22	5,76±0,26	0,10
ТГ, ммоль/л	0,54±0,02	1,89±0,18	1,62±0,08	2,07±0,15	*0,029
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,21±0,06	2,15±0,15	1,38±0,03	1,24±0,13	*0,0001
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	2,48±0,14	3,06±0,25	3,32±0,14	3,21±0,21	0,64
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	0,71±0,06	0,88±0,07	0,99±0,03	0,76±0,06	*0,0047
КА, Од	2,43±0,06	2,56±0,22	2,39±0,08	2,19±0,17	0,30

* Відмінності показників статистично значущі (p <0,05) *U*-Критерій Манна Уітні; ** - t-критерій Ст'юдента. На підставі дисперсійного аналізу, * відзначені показники зі статистично значущими відмінностями. Порівнювалися лише групи досліджень, контрольна група в таблиці наведена в якості показників норми.

З вищенаведеної таблиці робимо висновок, що статистично значимі були такі показники, як глюкоза, інсулін, HbA1C, HOMA-IR, ТГ, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, КА.

При опрацюванні даних, отриманих в ході дослідження, були виявлені кореляційні зв'язки між показниками ІМТ, вуглеводним та ліпідним обмінами у пацієнтів коморбідного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу. Загальні результати представлені в табл.4.12.

Таблиця 4.12

Кореляції показників відносно ІМТ (група ЦД 2-го типу + ГЕРХ)

Показники	r	p
Глюкоза (ммоль/л)	-0,133	0,310

Інсулін (мМО/л)	0,349	*0,006
HbA1C (%)	0,044	0,740
HOMA-IR	0,141	0,280
ЗХ (ммоль/л)	0,414	*0,001
ТГ (ммоль/л)	0,358	*0,005
ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)	0,270	*0,037
ХС-ЛПНЩ (ммоль/л)	0,071	0,549
ХС-ЛПДНЩ (ммоль/л)	-0,122	0,351
КА (Од)	0,605	*0,001

*Зазначені кореляції значущі на рівні p <0,050, N = 60

З вищенаведеною таблиці можемо зробити висновок, що достовірними були кореляційні зв'язки таких показників з ІМТ як інсулін, ЗХ, ТГ, ХС-ЛПВЩ та КА у групі пацієнтів з ГЕРХ та ЦД 2-го типу. Так, нами був проведений детальний кореляційний аналіз кожного показника з ІМТ у досліджуваній групі.

Кореляційний аналіз взаємозв'язку показника «інсулін» і показника «ІМТ» представлений в таблиці 4.13.

Таблиця 4.13

Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку показника «інсулін» і показника «ІМТ»

Показники	**Характеристика кореляційного зв`язку**		
	r	Тіснота зв`язку за шкалою Чеддока	p
Інсулін – ІМТ	0,349	Помірна	0,006*

* – відмінності показників статистично значущі (p< 0,05)

Видима залежність показника «ІМТ» від показника «інсулін» описується рівнянням парної лінійної регресії (4.1) :

$$Y_{ІМТ} = 0{,}301 \times X_{інсулін} + 22{,}8387 \quad (4.1)$$

При збільшенні показника «інсулін» на 1 слід очікувати збільшення показника «ІМТ» на 0,301 (Рис.4.12). Відповідно до коефіцієнту детермінації

(R^2) в отриманій моделі враховано 11,4% факторів, що впливають на значення показника «ІМТ».

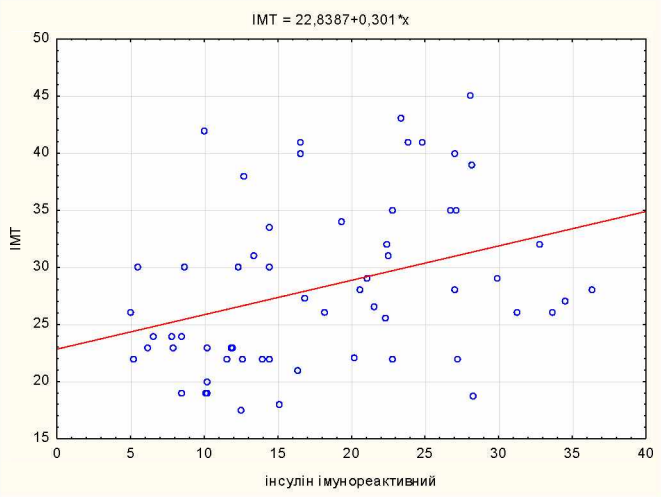


Рисунок 4.12. Графік регресійної функції, що характеризує залежність показника «ІМТ» від показника «інсулін»

Було виконано кореляційний аналіз взаємозв'язку показника «ЗХ» і показника «ІМТ» (Табл.4.14).

Таблиця 4.14

Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку показника «ЗХ» і показника «ІМТ»

Показники	**Характеристика кореляційного зв`язку**		
	r	Тіснота зв`язку за шкалою Чеддока	p
Холестерин – ІМТ	0,414	Помірна	0,001*

* – відмінності показників статистично значущі($p< 0,05$)

Видима залежність показника «ІМТ» від показника «ЗХ» описується рівнянням парної лінійної регресії (4.2):

$$Y_{ІМТ} = 1,8059 \times X_{ЗХ} + 18,5329 \quad (4.2)$$

При збільшенні показника «ЗХ» на 1 слід очікувати збільшення показника «ІМТ» на 1,8059 (Мал.4.13). Відповідно до R^2 в отриманій моделі враховано 23,9% факторів, що впливають на значення показника «ІМТ».

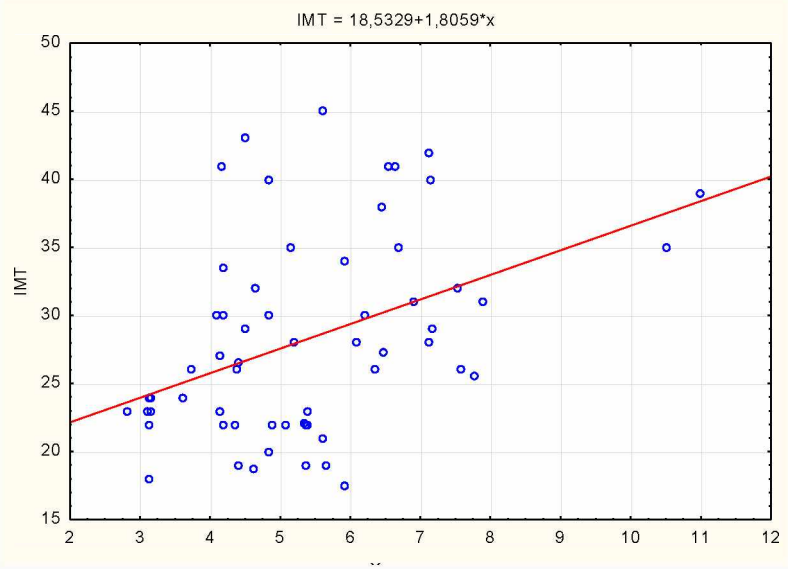


Рисунок 4.13. Графік регресійної функції, що характеризує залежність показника «ІМТ» від показника «ЗХ»

Був проведений кореляційний аналіз взаємозв'язку показника «ТГ» і показника «ІМТ» (Табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку показника «ТГ» і показника «ІМТ»

Показники	**Характеристика кореляційного зв`язку**		
	r	Тіснота зв`язку за шкалою Чеддока	p
ТГ – ІМТ	0,358	Помірна	0,005

* – відмінності показників статистично значущі (p< 0,05)

Видима залежність показника «ІМТ» від показника «ТГ» описується рівнянням парної лінійної регресії (4.3):

$$Y_{ІМТ} = 4,1679 \times X_{ТГ} + 21,495 \quad (4.3)$$

При збільшенні показника «ТГ» на 1 слід очікувати збільшення показника «ІМТ» на 4,167 (рис.4.14). Відповідно до R^2 в отриманій моделі враховано 13,8% факторів, що впливають на значення показника «ІМТ».

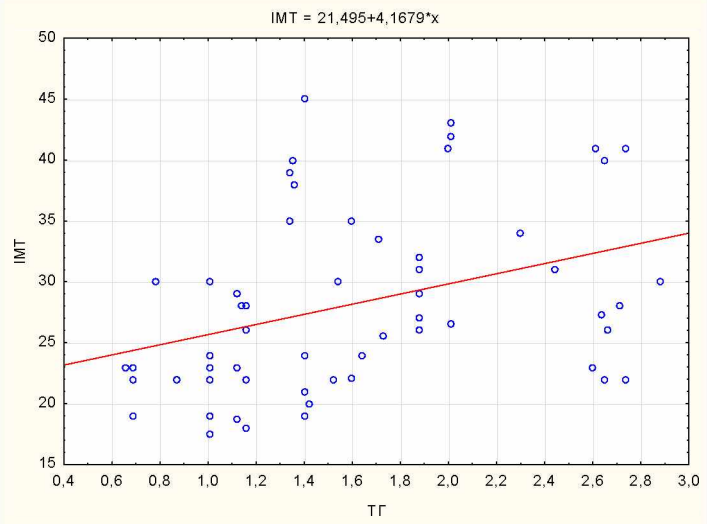


Рисунок 4.14. Графік регресійної функції, що характеризує залежність показника «ІМТ» від показника «ТГ».

Був проведений кореляційний аналіз взаємозв'язку показника «ХС-ЛПВЩ» і показника «ІМТ» (Табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку показника «ХС-ЛПВЩ» і показника «ІМТ»

Показники	**Характеристика кореляційного зв`язку**		
	r	Тіснота зв`язку за шкалою Чеддока	p
ХС-ЛПВЩ – ІМТ	0,270	Слабка	0,037*

* – відмінності показників статистично значущі($p < 0,05$)

Видима залежність показника «ІМТ» від показника «ХС-ЛПВЩ» описується рівнянням парної лінійної регресії (4.4):

$$Y_{ІМТ} = 8,6547 \times X_{ХС\ ЛПВЩ} + 16,3605 \quad (4.4)$$

При збільшенні показника «ХС-ЛПВЩ» на 1 слід очікувати збільшення показника «ІМТ» на 8,6547 (рис.4.15). Відповідно до R^2 в отриманій моделі враховано 3,8% факторів, що впливають на значення показника «ІМТ».

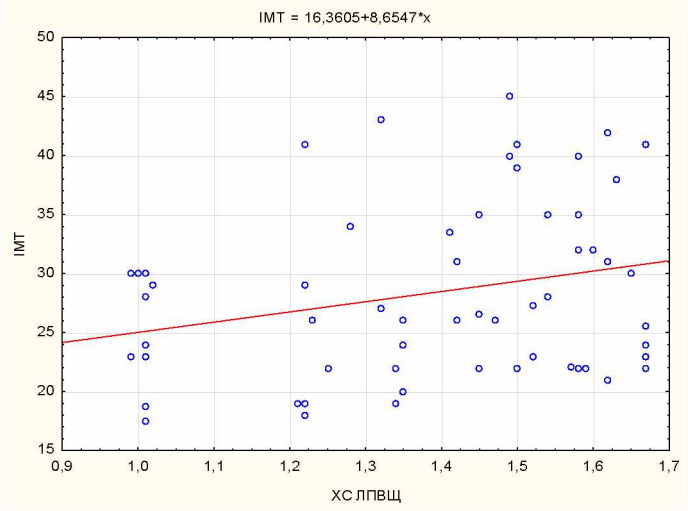


Рисунок 4.15. Графік регресійної функції, що характеризує залежність показника «ІМТ» від показника «ХС-ЛПВЩ»

Був проведений кореляційний аналіз взаємозв'язку показника «КА» і показника «ІМТ» (Табл.4.17).

Таблиця 4.17

Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку показника «КА» і показника «ІМТ»

Показники	**Характеристика кореляційного зв`язку**		
	r	Тіснота зв`язку за шкалою Чеддока	p
КА – ІМТ	0,605	Помітна	0,001*

* – відмінності показників статистично значущі($p < 0,05$)

Видима залежність показника «ІМТ» від показника «КА» описується рівнянням парної лінійної регресії (4.5):

$$Y_{IMT} = 7,019 \times X_{KA} + 11,5057 \quad (4.5)$$

При збільшенні показника «КА» на 1 слід очікувати збільшення показника «ІМТ» на 7,019. Відповідно до R^2 в отриманій моделі враховано 20,6% факторів, що впливають на значення показника «ІМТ» (Рис.4.16).

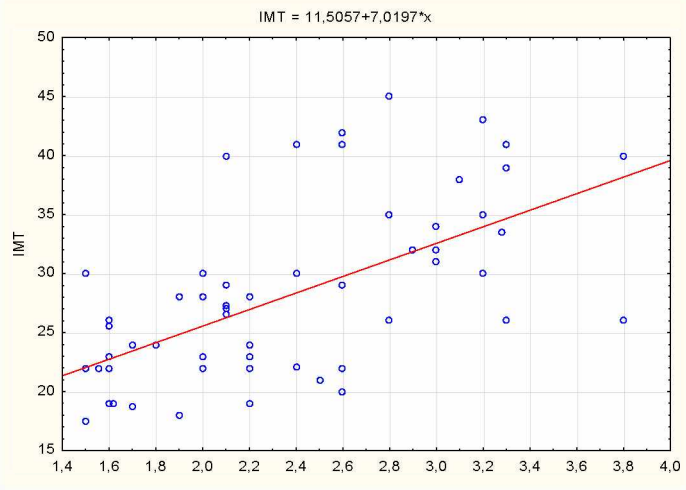


Рисунок 4.16. Графік регресійної функції, що характеризує залежність показника «IMT» від показника «КА»

Під час вивчення показників ліпідного та вуглеводного обмінів у групі поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу було встановлено, що пацієнти з нормальною вагою або з невеликим надлишком мали достовірні відмінності біохімічних показників, у порівнянні з особами з ожирінням різного ступеню. Результати представлені в таблиці 4.18 [210].

Таблиця 4.18

Порівняння показників ліпідного спектру крові, вуглеводного обміну у пацієнтів 1-ої групи, залежно від наявності ожиріння

Показники	**ГЕРХ+ЦД 2-го типу без ожирінням (n=30)**	**ГЕРХ+ЦД 2-го типу з ожирінням різного ступеню (n=30)**	**p***
IMT, кг/м²	23,07±0,59	34,88±0,87	*0,001
Глюкоза, ммоль/л	9,99±0,76	11,60±0,93	0,27
Інсулін, мМО/л	15,89±1,61	20,18±1,40	*0,029
HbA1C, %	8,18±0,39	9,35±0,43	*0,035
HOMA-IR	7,06±0,87	10,89±1,35	*0,021
ЗХ, ммоль/л	4,83±0,24	5,95±0,33	*0,022
ТГ, ммоль/л	1,42±0,11	1,83±0,10	*0,007
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,34±0,04	1,41±0,04	0,249
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,18±0,22	3,46±0,18	0,206
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	0,97±0,06	1,01±0,03	0,918

КА, Од	2,06±0,09	2,72±0,09	*0,001

*Відмічені кореляції значущі на рівні p <0,05, U критерій Манна-Уітні

Нами було достовірно зафіксовано вірогідні (p<0,05) збільшення деяких показників у підгрупі ЦД 2-го типу+ГЕРХ з ожирінням різного ступеню, порівнюючи з підгрупою ЦД 2-го типу+ГЕРХ з нормальною вагою або невеликим її надлишком. Так показник «ІМТ» становив (34,88±0,87) та (23,07±0,59); показник «Інсулін» (20,18±1,40) та (15,89±1,61); НвА1С (9,35±0,43) та (8,18±0,39); HOMA-IR (10,89±1,35) та 7,06±0,87); ЗХ (5,95±0,33) та (4,83±0,24); ТГ (1,83±0,10) та (1,42±0,11); КА(2,72±0,09) та (2,06±0,09) відповідно [210].

4.3 Стан вуглеводного, ліпідного обмінів та їх кореляційні зв'язки відносно нормальної ваги або наявності ожиріння у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ

При опрацюванні результатів дослідження пацієнтів 2-ої групи (ізольована ГЕРХ) були отримані такі дані (Табл.4.19).

Таблиця 4.19

Кореляційний аналіз показників ліпідного, вуглеводного обмінів відносно ІМТ (група ГЕРХ).

Показники	**r**	**p**
Глюкоза (ммоль/л)	0,336	0,147
Інсулін (мМО/л)	0,481	*0,032
HbA1C (%)	0,314	0,177
HOMA-IR	0,453	*0,045
ЗХ (ммоль/л)	0,279	0,233
ТГ (ммоль/л)	-0,422	0,064
ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)	-0,453	*0,045
ХС-ЛПНЩ (ммоль/л)	-0,348	0,133
ХС-ЛПДНЩ (ммоль/л)	-0,070	0,769
КА	0,722	*0,001

*Відмічені кореляції значущі на рівні p <0,05, U критерій Манна-Уітні, N = 20

З вищенаведеної таблиці можемо зробити висновок, що достовірними (p <0,05) були кореляційні зв'язки таких показників з ІМТ як інсулін, HOMA-IR, ХС-ЛПВЩ та КА у групі пацієнтів з ГЕРХ. Так, нами був проведений

детальний кореляційний аналіз кожного показника з ІМТ у досліджуваній групі [210].

Був проведений кореляційний аналіз взаємозв'язку показника «Інсулін» і показника «ІМТ» (Табл.4.20).

Таблиця 4.20

Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку показника «Інсулін» і показника «ІМТ»

Показники	**Характеристика кореляційного зв`язку**		
	r	Тіснота зв`язку по шкалі Чеддока	p
Інсулін – ІМТ	0,481	Помірна	< 0,032*

* – відмінності показників статистично значущі (p < 0,05)

Видима залежність показника «Інсулін» від показника «ІМТ» описується рівнянням парної лінійної регресії (4.6):

$$Y_{ІМТ} = 0{,}400 \times X_{Інсулін} + 19{,}086 \quad (4.6)$$

При збільшенні показника «ІМТ» на 1 слід очікувати збільшення показника «Інсулін» на 0,400 (рис.4.17). Відповідно до R^2 в отриманій моделі враховано 42,5% факторів, що впливають на значення показника «ІМТ».

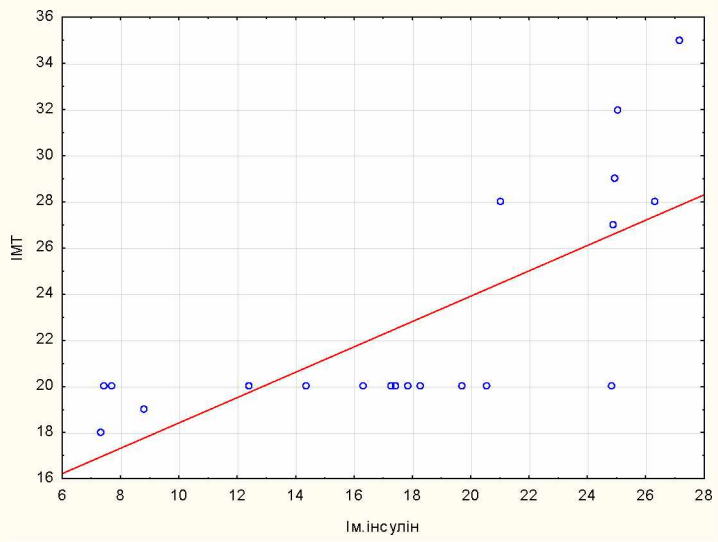


Рисунок 4.17. Графік регресійної функції, що характеризує залежність показника «Інсулін» від показника «ІМТ».

Був проведений кореляційний аналіз взаємозв'язку показника «HOMA-IR» і показника «IMT» (Табл.4.21).

Таблиця 4.21

Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку показника «HOMA-IR» і показника «IMT»

Показники	**Характеристика кореляційного зв`язку**		
	r	Тіснота зв`язку по шкалі Чеддока	p
HOMA-IR – IMT	0,453	Помірна	0,045*

* – відмінності показників статистично значущі (p < 0,05)

Видима залежність показника «HOMA-IR» від показника «IMT» описується рівнянням парної лінійної регресії (4.7):

$$Y_{IMT} = 0{,}544 \times X_{HOMA\text{-}IR} + 23{,}356 \quad (4.7)$$

При збільшенні показника «IMT» на 1 слід очікувати збільшення показника " HOMA-IR " на 0,544 (рис.4.18). Відповідно до R^2 в отриманій моделі враховано 45,2% факторів, що впливають на значення показника «IMT».

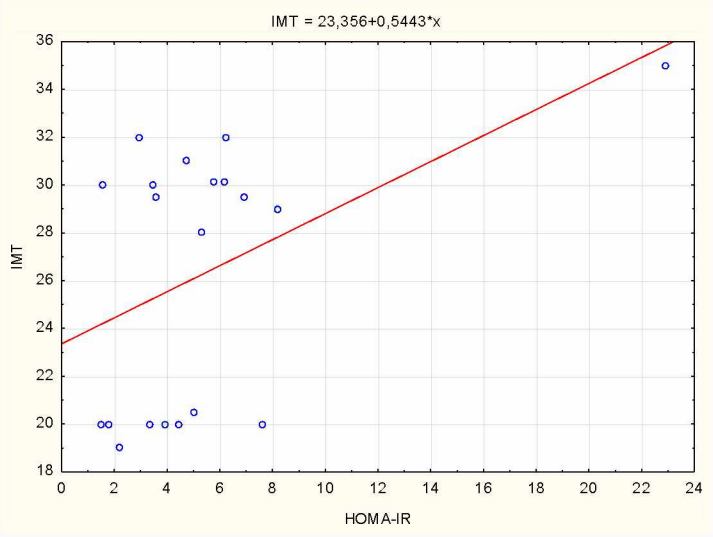


Рисунок 4.18. Графік регресійної функції, що характеризує залежність показника «HOMA-IR» від показника «IMT».

Нами було виконано кореляційний аналіз взаємозв'язку показника «ХС-ЛПВЩ» і показника «ІМТ». Результати представлені в таблиці 4.22.

Таблиця 4.22

Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку показника «ХС-ЛПВЩ» і показника «ІМТ»

Показники	**Характеристика кореляційного зв`язку**		
	r	Тіснота зв`язку по шкалі Чеддока	p
ХС-ЛПВЩ – ІМТ	-0,453	Помітна	0,045*

* – відмінності показників статистично значущі (p < 0,05)

Видима залежність показника «ХС-ЛПВЩ» від показника «ІМТ» описується рівнянням парної лінійної регресії (4.8):

$$Y_{ІМТ} = -4{,}246 \times X_{ХС\text{-}ЛПВЩ} + 31{,}548 \quad (4.8)$$

При зменшенні показника «ІМТ» на 1 слід очікувати збільшення показника «ХС-ЛПВЩ» на -4,246. Відповідно до R^2 в отриманій моделі враховано 23,9% факторів, що впливають на значення показника «ІМТ» (рис.4.19).

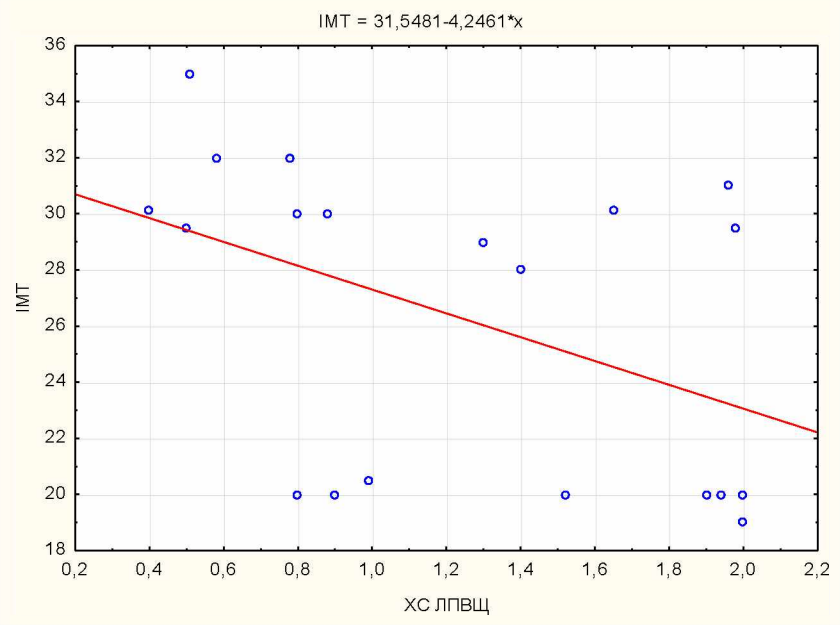


Рисунок 4.19. Графік регресійної функції, що характеризує залежність показника «ХС-ЛПВЩ» від показника «ІМТ».

Нами був проведений кореляційний аналіз взаємозв'язку показника «КА» і показника «ІМТ» (Табл.4.23).

Таблиця 4.23

Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку показника «КА» і показника «ІМТ»

Показники	Характеристика кореляційного зв`язку		
	r	Тіснота зв`язку по шкалі Чеддока	p
КА – ІМТ	0,722	Висока	< 0,001*

* – відмінності показників статистично значущі (p < 0,05)

Видима залежність показника «ІМТ» від показника «КА» описується рівнянням парної лінійної регресії (4.9):

$$Y_{IMT} = 5{,}261 \times X_{KA} + 14{,}739 \quad (4.9)$$

При збільшенні показника «ІМТ» на 1 слід очікувати збільшення показника «КА» на 5,26. Відповідно до R^2 в отриманій моделі враховано 70,0% факторів, що впливають на значення показника «ІМТ» (рис.4.20).

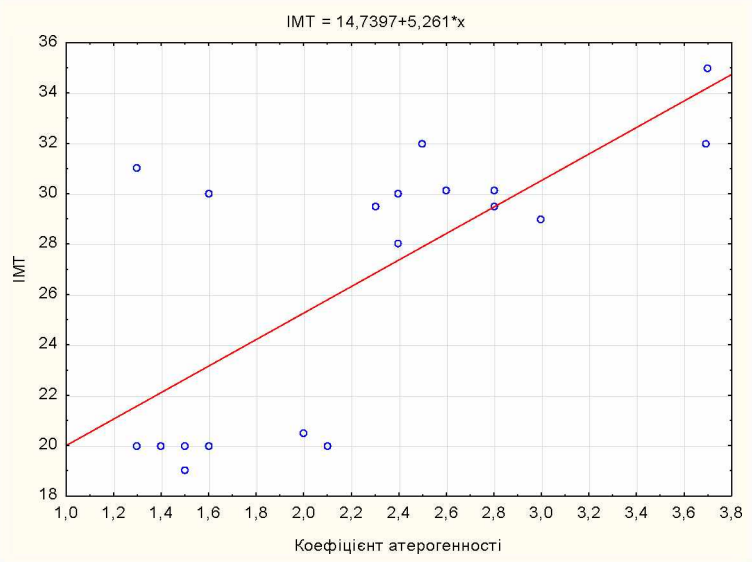


Рисунок 4.20. Графік регресійної функції, що характеризує залежність показника «ІМТ» від показника «КА».

4.4 Стан вуглеводного, ліпідного обмінів та їх кореляційні зв'язки відносно трофологічного стану у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

В ході дослідження було виконано кореляційний аналіз показників ліпідного спектру крові та вуглеводного обміну у пацієнтів з ЦД 2-го типу (3-тя група). Результати представлені в таблиці 4.24.

Таблиця 4.24

Кореляції показників відносно ІМТ (група ЦД 2-го типу).

Показники	r	p
Глюкоза (ммоль/л)	0,145056	0,542
Інсулін (мМО/л)	0,616043	*0,004
HbA1C (%)	-0,332753	0,152
HOMA-IR	0,473721	*0,035
ЗХ (ммоль/л)	0,400716	0,080
ТГ (ммоль/л)	0,680201	*0,001
ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)	0,647639	*0,002
ХС-ЛПНЩ (ммоль/л)	-0,465337	*0,039
ХС-ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,481938	*0,031
КА (Од)	0,177189	0,455

* – Зазначені кореляції значущі на рівні p <0,05, N = 20

З вищенаведеної таблиці можемо зробити висновок, що достовірними (p <0,05) були кореляційні зв'язки таких показників з ІМТ як інсулін, HOMA-IR, ТГ, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ та ХС-ЛПДНЩ у групі пацієнтів з ізольованим ЦД 2-го типу. Так, нами був проведений детальний кореляційний аналіз кожного показника з ІМТ у досліджуваній групі [210].

Був проведений кореляційний аналіз взаємозв'язку показника «Інсулін» і показника «ІМТ» (Табл.4.25).

Таблиця 4.25

Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку показника «Інсулін» і показника «ІМТ»

Показники	**Характеристика кореляційного зв`язку**		
	r	Тіснота зв`язку по шкалі Чеддока	p

Інсулін – ІМТ	0,616	Помітна	0,004*

* – відмінності показників статистично значущі ($p < 0,05$)

Видима залежність показника «ІМТ» від показника «Інсулін» описується рівнянням парної лінійної регресії (4.10):

$$Y_{ІМТ} = 0,906 \times X_{Інсулін} + 18,054 \quad (4.10)$$

При збільшенні показника «Інсулін» на 1 слід очікувати збільшення показника «ІМТ» на 0,906. Відповідно до R^2 в отриманій моделі враховано 38,0% факторів, що впливають на значення показника «ІМТ» (рис.4.21).

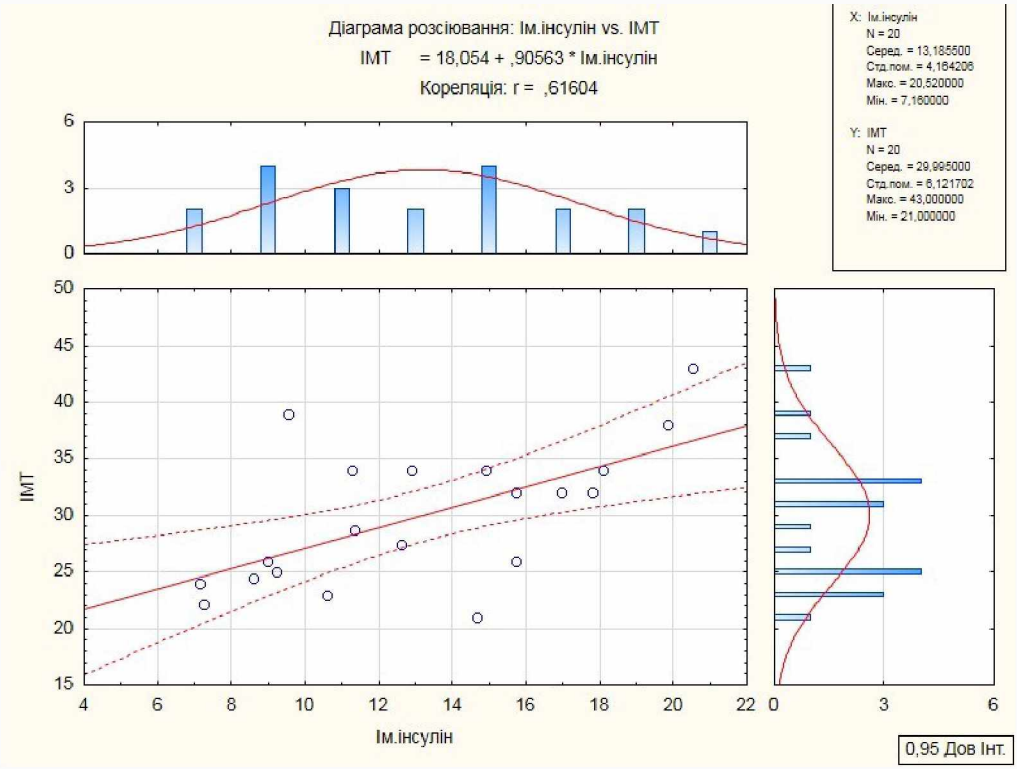


Рисунок 4.21. Графік регресійної функції, що характеризує залежність показника «ІМТ» від показника «Інсулін»

Був проведений кореляційний аналіз взаємозв'язку показника «HOMA-IR» і показника «ІМТ». Результати представлені в таблиці 4.26.

Таблиця 4.26

Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку показника «HOMA-IR» і показника «IMT»

Показники	Характеристика кореляційного зв`язку		
	r	Тіснота зв`язку по шкалі Чеддока	p
HOMA-IR – IMT	0,474	Помітна	0,035

* – відмінності показників статистично значущі ($p < 0,05$)

Видима залежність показника «IMT» від показника «HOMA-IR» описується рівнянням парної лінійної регресії (4.11):

$$Y_{IMT} = 0,904 \times X_{HOMA\text{-}IR} + 24,317 \quad (4.11)$$

При збільшенні показника «HOMA-IR» на 1 слід очікувати збільшення показника «IMT» на 0,904. Відповідно до R^2 в отриманій моделі враховано 22,4% факторів, що впливають на значення показника «IMT» (рис.4.22).

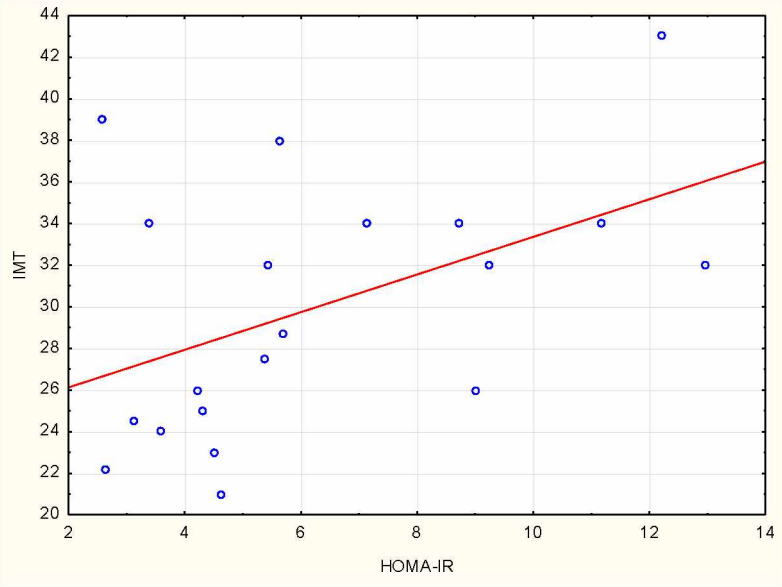


Рисунок 4.22. Графік регресійної функції, що характеризує залежність показника «IMT» від показника «HOMA-IR».

Нами було виконано кореляційний аналіз взаємозв'язку показника «ТГ» і показника «ІМТ». Результати представлені в таблиці 4.27.

Таблиця 4.27

Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку показника «ТГ» і показника «ІМТ»

Показники	**Характеристика кореляційного зв`язку**		
	r	Тіснота зв`язку по шкалі Чеддока	p
ТГ – ІМТ	0,680	Висока	< 0,001*

* – відмінності показників статистично значущі (p < 0,05)

Видима залежність показника «ІМТ» від показника «ТГ» описується рівнянням парної лінійної регресії (4.12):

$$Y_{ІМТ} = 5{,}093 \times X_{ТГ} + 20{,}351 \quad (4.12)$$

При збільшенні показника «ТГ» на 1 слід очікувати збільшення показника «ІМТ» на 5,093. Відповідно до R^2 в отриманій моделі враховано 46,3% факторів, що впливають на значення показника «ІМТ» (рис. 4.23).

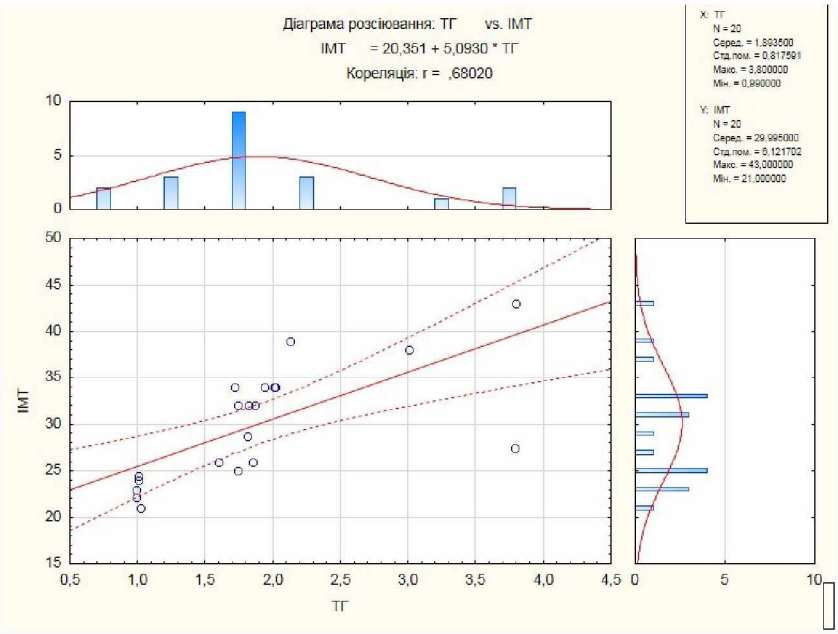
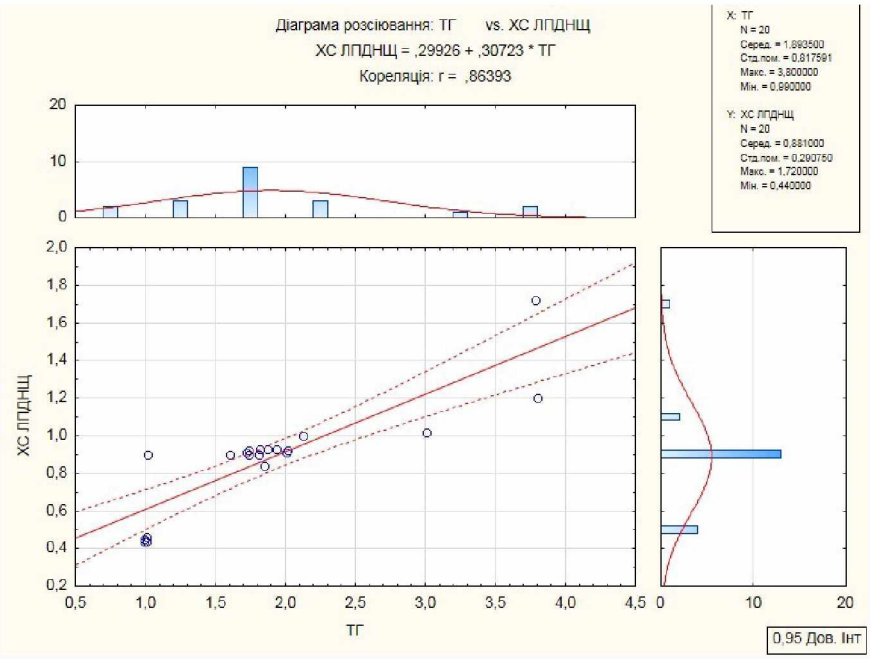


Рисунок 4.23. Графік регресійної функції, що характеризує залежність показника «ІМТ» від показника «ТГ».

Досліджуючи показник «ТГ» в 3-й групі (ЦД 2-го типу), також було виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок з показником ХС-ЛПДНЩ (рис.4.24).



Рисунокк 4.24. Графік регресійної функції, що характеризує залежність показника «ТГ» від показника «ХС-ЛПДНЩ».

Так, при збільшення показника «ХС-ЛПДНЩ» слід очікувати збільшення показника «ТГ».

Був проведений кореляційний аналіз взаємозв'язку показника «ХС-ЛПВЩ» і показника «ІМТ» (Табл.4.28).

Таблиця 4.28

Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку показника «ХС-ЛПВЩ» і показника «ІМТ»

Показники	**Характеристика кореляційного зв`язку**		
	r	Тіснота зв`язку по шкалі Чеддока	p
ХС-ЛПВЩ – ІМТ	0,650	Помітна	0,002*

* – відмінності показників статистично значущі ($p < 0,05$)

Видима залежність показника «ІМТ» від показника «ХС-ЛПВЩ» описується рівнянням парної лінійної регресії (4.13):

$$Y_{ІМТ} = 5,735 \times X_{ХС\text{-}ЛПВЩ} + 17,688 \quad (4.13)$$

При збільшенні показника «ХС-ЛПВЩ» на 1 слід очікувати збільшення показника «ІМТ» на 5,735. Відповідно до R^2 в отриманій моделі враховано 41,9% факторів, що впливають на значення показника «ІМТ» (рис.4.25).

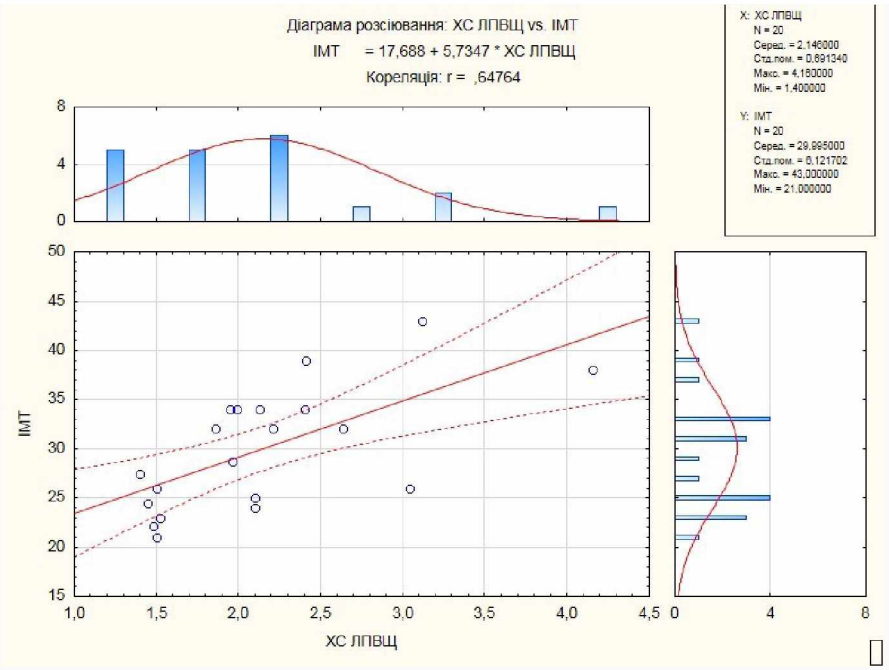


Рисунок 4.25. Графік регресійної функції, що характеризує залежність показника «ІМТ» від показника «ХС-ЛПВЩ»

Нами було виконано кореляційний аналіз взаємозв'язку показника «ХС-ЛПНЩ» і показника «ІМТ». Результати представлені в таблиці 4.29.

Таблиця 4.29

Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку показника «ХС-ЛПНЩ» і показника «ІМТ»

Показники	**Характеристика кореляційного зв`язку**		
	r	Тіснота зв`язку по шкалі Чеддока	p
ХС-ЛПНЩ – ІМТ	-0,465	Помітна	0,039*

* – відмінності показників статистично значущі (p < 0,05)

Видима залежність показника «ІМТ» від показника «ХС-ЛПНЩ» описується рівнянням парної лінійної регресії (4.14):

$$Y_{ІМТ} = -2{,}598 \times X_{ХС\text{-}ЛПНЩ} + 37{,}942 \quad (4.14)$$

При зменшенні показника «ХС-ЛПНЩ» на 1 слід очікувати збільшення показника «ІМТ» на -2,598. Відповідно до R^2 в отриманій моделі враховано 21,7% факторів, що впливають на значення показника «ІМТ» (рис.4.26).

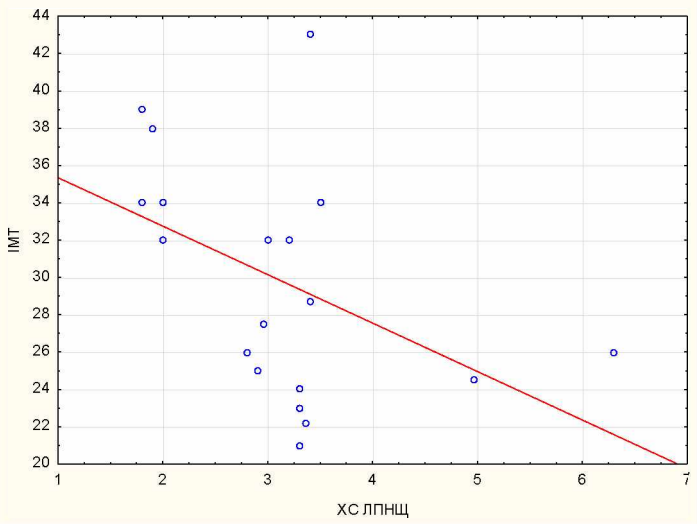


Рисунок 4.26. Графік регресійної функції, що характеризує залежність показника «ІМТ» від показника «ХС-ЛПНЩ»

Був проведений кореляційний аналіз взаємозв'язку показника «ХС – ЛПДНЩ» і показника «ІМТ» (Табл.4.30).

Таблиця 4.30

Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку показника «ХС-ЛПДНЩ» і показника «ІМТ»

Показники	**Характеристика кореляційного зв`язку**		
	r	Тіснота зв`язку по шкалі Чеддока	p

ХС-ЛПДНЩ – ІМТ	0,482	Помітна	0,031*

* – відмінності показників статистично значущі ($p < 0,05$)

Видима залежність показника «ІМТ» від показника «ХС-ЛПДНЩ» описується рівнянням парної лінійної регресії (4.15):

$$Y_{ІМТ} = 10,147 \times X_{ХС\text{-}ЛПДНЩ} + 21,055 \quad (4.15)$$

При збільшенні показника «ХС-ЛПДНЩ» на 1 слід очікувати збільшення показника «ІМТ» на 10,147. Відповідно до R^2 в отриманій моделі враховано 23,2% факторів, що впливають на значення показника «ІМТ» (рис.4.27).

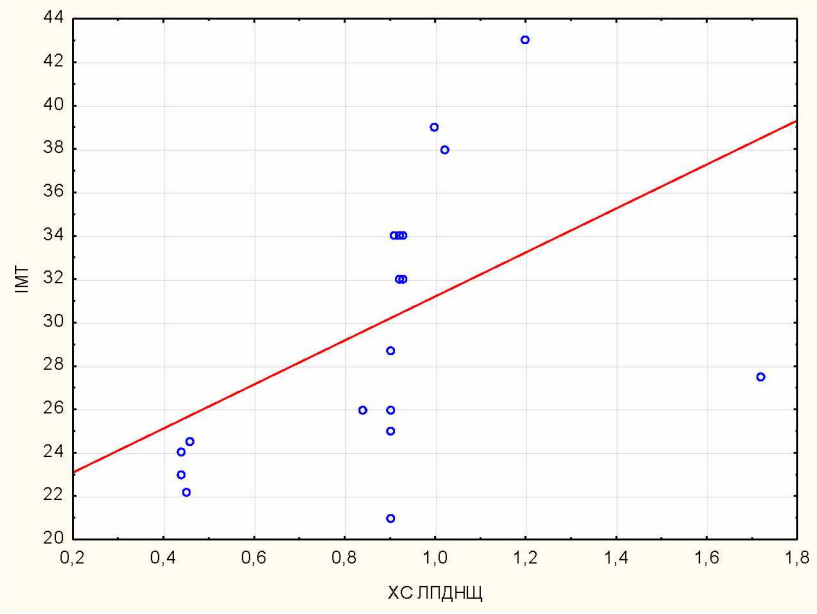


Рисунок 4.27.Графік регресійної функції, що характеризує залежність показника «ІМТ» від показника «ХС-ЛПДНЩ»

4.5. Рівні греліну та лептину, їх кореляційні зв'язки з ІМТ, показниками вуглеводного, ліпідного обмінів у пацієнтів досліджуваних груп.

При дослідженні результатів біохімічних показників групи поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу, групи ГЕРХ та Групи ізольованого ЦД 2-го

типу, нами було виконано порівняння показників греліну та лептину. Результати представлені в табл. 4.31

Таблиця 4.31.

Порівняння середніх показників греліну та лептину з показниками контрольної групи

Досліджувані групи	Показники			
	Грелін, нг/мл	**p**	**Лептин, нг/мл**	**p**
Контроль (n=20)	0,56±0,04	-	7,45±0,56	-
ЦД 2-го типу + ГЕРХ, (n=60)	0,94±0,06	*0,000007	18,87±1,22	*0,0000002
ГЕРХ, (n=20)	1,54±0,36	*0,0004	17,68±1,99	*0,00003
ЦД 2-го типу, (n=20)	1,27±0,17	*0,000011	14,87±1,11	*0,000001

* - відмінності статистично значимі, U-критерій Манна-Уітні (p <0,05)

В таблиці 4.31 представлено середні значення з похибками, що порівнюються з контрольною групою, відмінності були виявлені в усіх групах дослідження. Аналізуючи показники лептину та греліну у досліджуваних групах, можемо говорити про те, що максимальні значення лептину були виявлені у групі поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу, а концентрація греліну була найвищою у групі пацієнтів з ізольованою ГЕРХ (Рис.4.28, 4.29) [214].

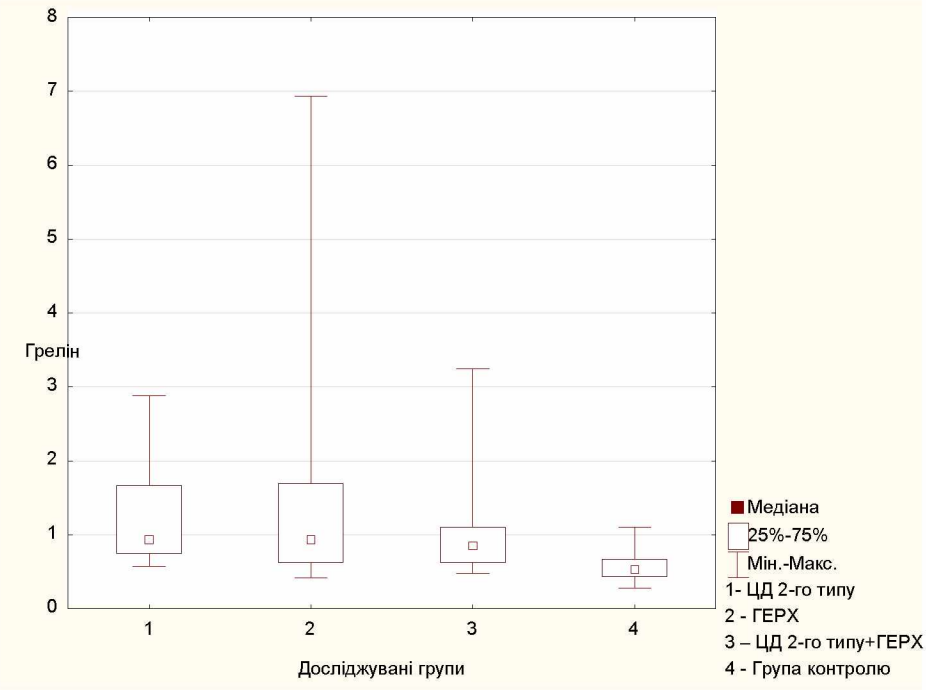


Рисунок 4.28 Діаграма розмаху концентрації греліну в досліджуваних групах

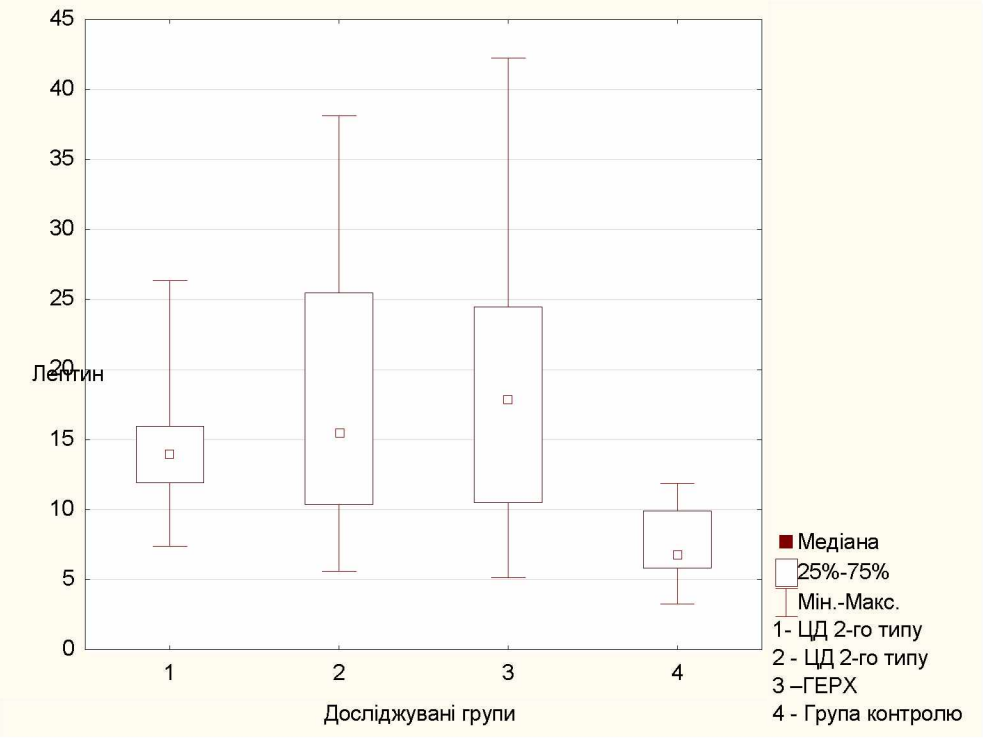


Рисунок 4.29 Діаграма розмаху лептину по групах

Вивчаючи групу 1 (ЦД 2-го типу+ГЕРХ) були виявлені зміни показників греліну та лептину залежно від ІМТ. Пацієнти, ІМТ яких становив

≥30 мали більш низькі значення греліну і вищі значення лептину (p < 0,001) при порівнянні зі здоровими особами, що узгоджується з даними більшості вітчизняних і зарубіжних наукових досліджень [6,35,116]. На теперішній час референтних значень концентрацій греліну та лептину на тлі тієї чи іншої патології немає, тому детальне вивчення змін даних адипоцитокінів є діагностичною цінністю. Результати, отримані при співставленні показників греліну та лептину залежно від наявності ожиріння у 1-й групі (ГЕРХ та ЦД 2-го типу) представлені в таблиці 4.32 [214].

Таблиця 4.32

Порівняння концентрації греліну та лептину у 1-й групі (ЦД 2-го типу+ГЕРХ), залежно від наявності ожиріння.

Показники	**ЦД 2-го типу + ГЕРХ з ожирінням (n=30)**	**ЦД 2-го типу + ГЕРХ без ожирінням (n=30)**	**p***
ІМТ, кг/м²	23,07±0,59	34,88±0,87	< 0,001
Грелін, нг/мл	1,23±0,09	0,65±0,02	< 0,001
Лептин, нг/мл	12,41±0,93	25,34±1,51	< 0,001

*Відмічені кореляції значущі на рівні p <0,001, U критерій Манна-Уітні

Такі зміни теоретично можуть впливати на клінічну симптоматику ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу, провокувати ускладнення та потенціювати її загострення. Може провокуватись дисбаланс гормонально-метаболічних факторів на тлі змін концентрацій греліну та лептину, що може призвести до порушень вуглеводного і ліпідного обмінів з подальшими негативними наслідками з боку патології верхніх відділів ШКТ на тлі ЦД 2-го типу.

Ми провели співставлення показників греліну та лептину у досліджуваних групах залежно від ІМТ. Так, у всіх аналізованих групах дослідження було виявлено статистично значущу (p<0,05) пряму кореляцію між ІМТ та лептином і обернену кореляцію між ІМТ греліном.

При опрацюванні результатів дослідження групи поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу, було проведено аналіз показника «грелін» від показника «ІМТ» (Табл.4.33).

Таблиця 4.33

Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку показника «грелін» та показника «ІМТ»

Показники	Характеристика кореляційного звязку		
	r	Тіснота зв'язку за шкалою Чеддока	p
Грелін – ІМТ	-0,942	сильний	< 0,001*

* – відмінності показників статистично значущі (p < 0,05)

Залежність показника «ІМТ» від показника «грелін» описується рівнянням парної лінійної регресії (4.16):

$$Y_{ІМТ} = -31{,}526 \times X_{грелін} + 53{,}934 \quad (4.16)$$

Тобто, при зменшенні показника «грелін» на 1 слід очікувати збільшення показника «ІМТ» на -31.526. Відповідно до R^2 в отриманій моделі враховано 87,8% факторів, що впливають на значення показника «ІМТ» (рис. 4.30)

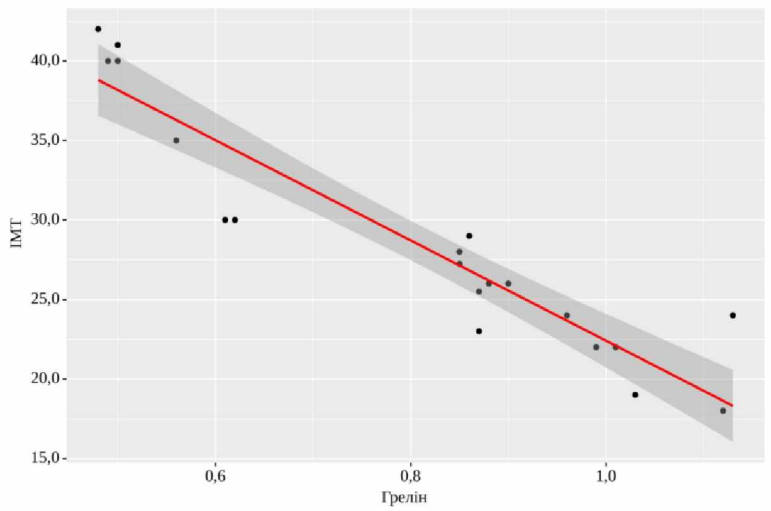


Рисунок 4.30 Графік регресійної функції, що характеризує залежність показника «ІМТ» від показника «грелін».

Нами було проведено аналіз показника «лептин» від показника «ІМТ» у 1-й групі (ГЕРХ+ЦД 2-го типу). Результати представлені в таблиці 4.34.

Таблиця 4.34

Результати кореляційного аналізу зв'язку показника «лептин» і показника «ІМТ»

Показники	**Характеристика кореляційного зв'язку**		
	r	Тіснота зв'язку за шкалою Чеддока	p
Лептин – ІМТ	0,971	сильний	< 0,001*

* – відмінності показників статистично значущі (p < 0,05)

Залежність показника «ІМТ» від показника «лептин» описується рівнянням парної лінійної регресії (4.17):

$$Y_{ІМТ} = 0{,}763 \times X_{лептин} + 14{,}977 \quad (4.17)$$

Тобто, при збільшення показника «лептин» на 1 слід очікувати збільшення показника «ІМТ» на 0,763. Відповідно до R^2 в отриманій моделі враховано 94,3 % факторів, що впливають на значення показника «ІМТ» (рис. 4.31)

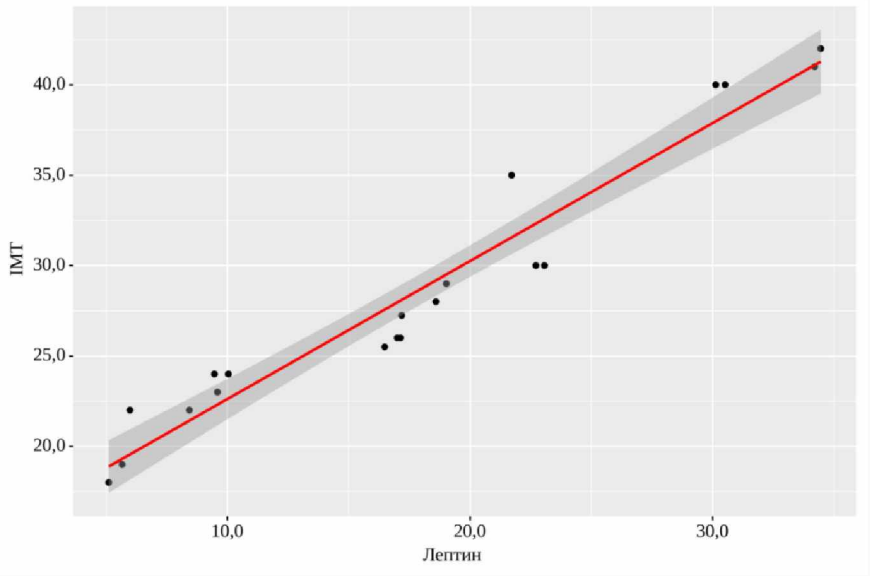


Рисунок 4.31 Графік регресійної функції, що характеризує залежність показника «IMT» від показника «лептин».

Аналізуючи групу пацієнтів з ізольованою ГЕРХ (2-га група) було виявлено достовірний ($p < 0,05$) прямий тісний кореляційний зв'язок між IMT та лептином ($r = 0,82493$) та достовірний ($p < 0,05$) обернений середньої сили кореляційний зв'язок між IMT та греліном ($r = -0,6635$). Результати представлені на рис. 4.32, 4.33 [214].

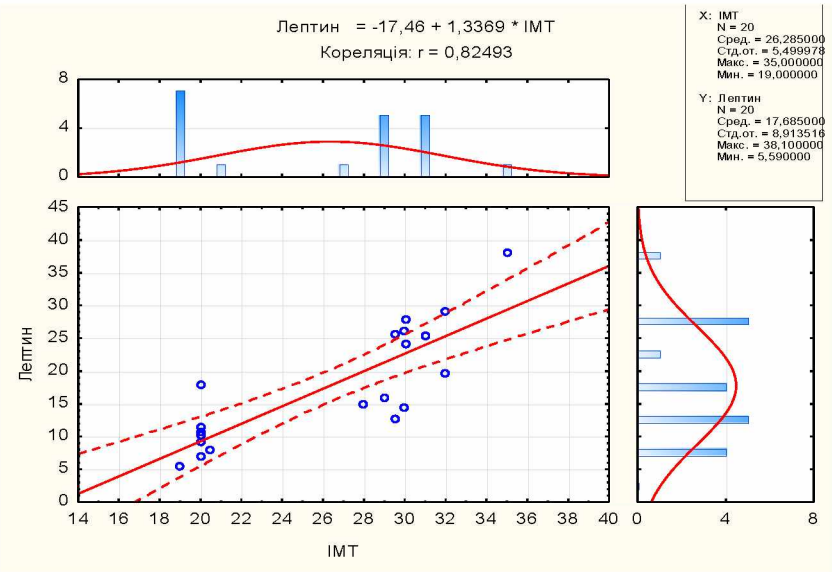


Рисунок 4.32. Кореляційний аналіз залежності IMT від лептину у групі пацієнтів 2-ої групи

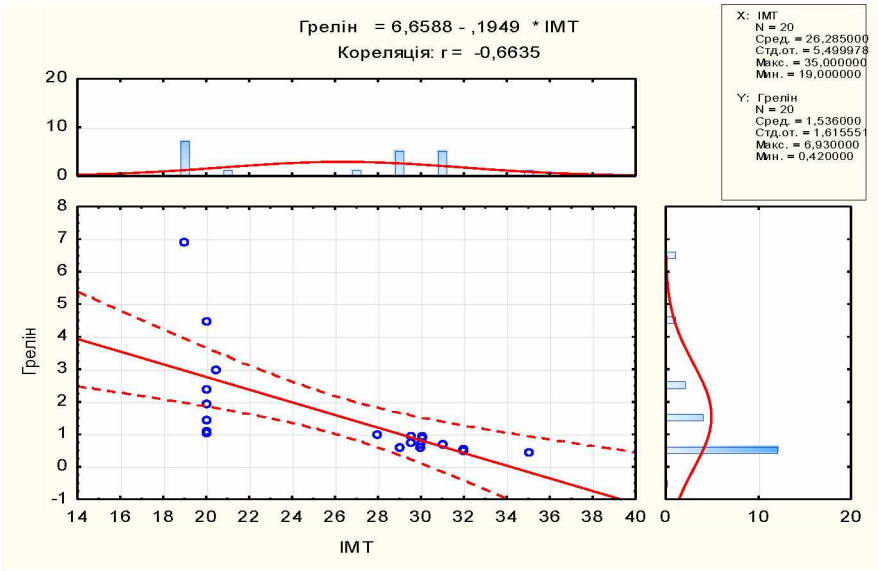


Рисунок 4.33. Кореляційний аналіз залежності ІМТ від греліну у групі 2

Так, при збільшенні показника «лептин» слід очікувати збільшення ІМТ, а при зменшенні показника «грелін» слід очікувати збільшення ІМТ.

При дослідженні показників греліну та лептину у пацієнтів 3-ої групи (ЦД 2-го типу) було виявлено достовірний прямий тісний кореляційний зв'язок між ІМТ та лептином (r = 0,935245) та достовірний обернений тісний зв'язок між ІМТ та греліном (r = -0,7740). Результати представлені на рис. 4.34,4.35 [214].

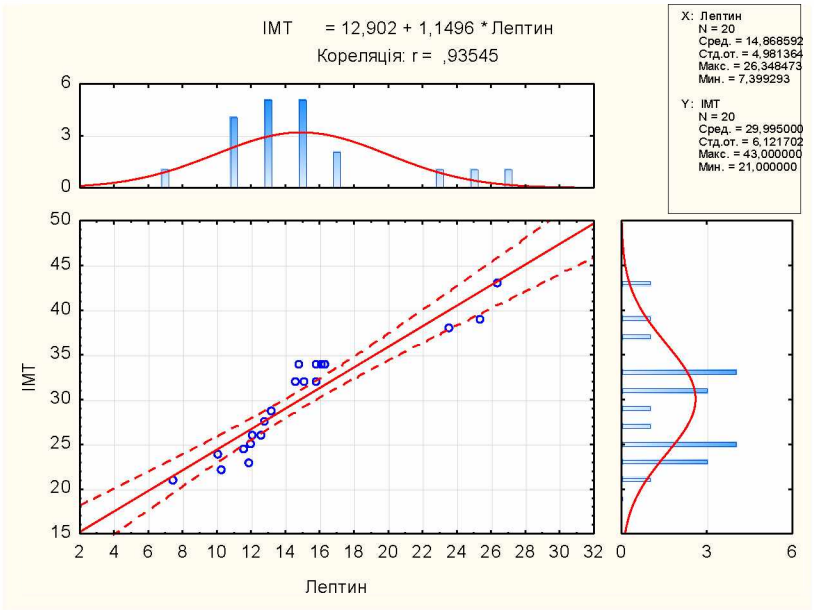


Рисунок 4.34 Кореляційні зв'язки ІМТ та лептину у пацієнтів з ЦД 2-го типу

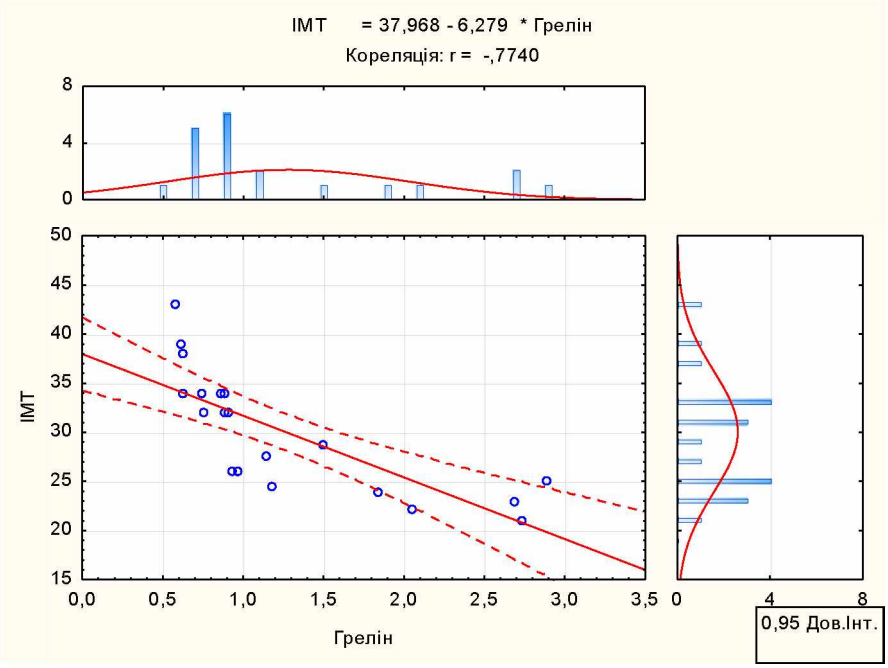


Рисунок 4.35. Кореляційні зв'язки ІМТ та греліну пацієнтів 3-ої групи (ЦД 2-го типу)

При дослідженні показників греліну та лептину ми прослідити залежність даних ліпідного спектру крові, вуглеводного обміну від концентрації даних адипоцитокінів. Так, у таблиці 4.35 представлені результати обстеження групи поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу (1-ша група).

Таблиця 4.35

Кореляційний аналіз показників вуглеводного та ліпідного обмінів з рівнями греліну та лептину (1-ша група)

Показники	**Грелін, нг/мл**		**Лептин, нг/мл**	
	r	p	r	p
Глюкоза (ммоль/л)	-0,085	0,521	0,096	0,464
Інсулін (мМО/л)	-0,246	0,058	0,410	*0,001
HbA1C (%)	-0,205	0,117	0,238	0,067
HOMA-IR	-0,251	0,053	0,304	*0,018
ЗХ (ммоль/л)	-0,136	0,300	0,353	*0,006
ТГ (ммоль/л)	-0,285	*0,027	0,345	*0,007
ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)	-0,120	0,361	0,351	*0,006
ХС-ЛПНЩ (ммоль/л)	-0,079	0,545	0,148	0,260

ХС-ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,114	0,386	-0,123	0,350
КА (Од)	-0,532	*0,001	0,555	*0,001
ІМТ (кг/м²)	-0,686	*0,001	0,890	*0,01

*Відмічені кореляції значущі на рівні p <0,05

Описуючи дані таблиці 3, можемо говорити про те, що достовіно визначено прямі середньої сили кореляційні звязки інсуліну від концентрації лептину (r = 0,410;p=0,001), HOMA-IR (r = 0,304;p=0,0018), ЗХ (r = 0,353;p=0,006), ТГ (r = 0,345;p=0,007), ХС-ЛПВЩ (r = 0,351;p=0,006), КА (r = 0,555;p=0,001). Так, при збільшенні лептину слід очікувати збільшення концентрації даних показників. Між ІМТ та лептином достовірно встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок (r = 0,890;p=0,01). Так, при збільшенні концентрації лептину буде збільшуватись ІМТ. Залежність показників від рівнів греліну була такою: достовірна зворотня слабкої сили кореляційна залежність ТГ від концентрації греліну (r = -0,285;p=0,0027), достовірний зворотній середньої сили кореляційний зв'язок між КА (r = -0,532;p=0,001), ІМТ (r = -0,686;p=0,001) та греліном. Тобто, при зменшенні концентрації греліну слід очікувати збільшення ТГ, КА та ІМТ. Вивчаючи парні кореляцій показників, можемо спостерігати, що такі показники, як ТГ, КА та ІМТ достовірно корелювали з греліном та лептином. Так, між ТГ та греліном виявлений достовірний зворотній слабкої сили кореляційний зв'язок (r = -0,285;p=0,0027), між ТГ та лептином - достовірний прямий середньої сили (r = 0,345;p=0,007). Тобто, при зменшенні рівню греліну слід очікувати збільшення ТГ, а при збільшенні концентрації лептину слід очікувати збільшення ТГ. КА достовірно прямо середньої сили залежить від концентрації лептину (r = 0,555;p=0,001) та щодо зв’язку з концентрацією греліну виявлено достовірний зворотній середньої сили кореляційний зв'язок (r = -0,532;p=0,001). Так, при збільшенні лептину слід очікувати збільшення КА, а при зменшенні греліну слід очікувати збільшення КА. Між ІМТ та концентраціями греліну та лептину були встановлені такі зв’язки: достовірний прямий сильний кореляційний зв'язок між ІМТ та лептином

(r = 0,890;p=0,01) та достовірний зворотній середньої сили кореляційний зв'язок між ІМТ та греліном (r = -0,686;p=0,001). Так, при збільшенні концентрації лептину слід очікувати збільшення ІМТ, а при зменшенні греліну слід очікувати збільшення ІМТ [214].

Кореляційний аналіз показників греліну та лептину з показниками ліпідного, вуглеводного обмінів пацієнтів з ізольованим перебігом ГЕРХ (2-га група) представлені в табл.4.36.

Таблиця 4.36

Кореляції показників греліну та лептину з показниками вуглеводного, ліпідного обмінів у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ (2-га група)

Показники	Грелін, нг/мл		Лептин, нг/мл	
	r	p	r	p
Глюкоза (ммоль/л)	-0,1616	0,496	0,5406	*0,014
Інсулін (мМО/л)	-0,3569	0,122	0,4684	*0,037
HbA1C (%)	-0,3226	0,165	0,4553	*0,044
HOMA-IR	-0,2625	0,264	0,6014	*0,005
ЗХ (ммоль/л)	-0,2829	0,222	0,2779	0,236
ТГ (ммоль/л)	0,3355	0,148	-0,3982	0,082
ХС – ЛПВЩ (ммоль/л)	0,2832	0,226	-0,5741	*0,008
ХС – ЛПНЩ (ммоль/л)	0,3298	0,156	-0,3703	0,108
ХС – ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,2192	0,353	0,2809	0,230
КА (Од)	-0,4350	0,055	0,6509	*0,002
ІМТ (кг/м²)	-0,6635	*0,001	0,8249	*0,001

*Відмічені кореляції значущі на рівні p <0,05

У групі пацієнтів з ізольованою ГЕРХ було виявлено прямі середньої сили кореляційні зв’язки між такими показниками і лептином, як глюкоза (r = 0,5406; p=0,014), інсулін (r = 0,4684;p=0,037), НвА1С (r = 0,4553; p=0,044), HOMA-IR (r = 0,6014; p=0,005), КА (r = 0,6509; p=0,002). Це говорить про те, що при збільшенні концентрації лептину слід очікувати збільшення рівнів глюкози, інсуліну, НвА1С, HOMA-IR, КА. Між ІМТ та лептином встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок (r = 0,8249;

p=0,001). Тобто, при збільшенні концентрації лептину слід очікувати збільшення ІМТ. ХС - ЛПВЩ (r = -0,5741;p=0,001), достовірно зворотно з середньою силою корелював з концентрацією лептину. Так, при зменшенні лептину слід очікувати збільшення концентрації ХС-ЛПВЩ. Щодо зв'язків показників з концентрацією греліну, встановлено, що ІМТ достовірно зворотно з середньою силою корелював з греліном (r = -0,555;p=0,001). Тобто, при зниженні концентрації греліну слід очікувати збільшення ІМТ. Встановлено, що ІМТ достовірно прямо сильно залежав від концентрації лептину (r = 0,8249; p=0,000) та достовірно зворотно з середньою силою з концентрацією греліну (r = -0,555;p=0,001). Тобто, при збільшенні концентрації лептину слід очікувати збільшення ІМТ, а зниженні концентрації греліну слід очікувати збільшення ІМТ [214].

У пацієнтів з ЦД 2-го типу (3 група) нами отримані такі дані (Табл. 4.37).

Таблиця 4.37

Парні кореляції показників греліну та лептину (Група ЦД 2-го типу)

Показники	**Грелін, нг/мл**		**Лептин, нг/мл**	
	r	p	r	p
Глюкоза (ммоль/л)	-0,240162	0,308	-0,036924	0,877
Інсулін (мМО/л)	-0,500406	*0,025	0,510804	*0,021
HbA1C (%)	0,205063	0,386	-0,450853	0,046
HOMA-IR	-0,468675	*0,037	0,302617	0,195
ЗХ (ммоль/л)	-0,461430	*0,041	0,395522	0,084
ТГ (ммоль/л)	-0,532452	*0,016	0,677799	*0,001
ХС – ЛПВЩ (ммоль/л)	-0,464202	*0,039	0,695128	*0,001
ХС – ЛПНЩ (ммоль/л)	0,197567	0,404	-0,410400	0,072
ХС – ЛПДНЩ (ммоль/л)	-0,413717	0,070	0,406732	0,075
КА (Од)	-0,315529	0,175	0,372241	0,106

*Відмічені кореляції значущі на рівні p <0,05

Згідно отриманих даних, нами встановлено такі кореляційні зв'язки: достовірні прямі середньої сили кореляційні зв'язки інсуліну (r = 0,5108;

p=0,021), ТГ (r = 0,6777; p=0,001) та ХС-ЛПВЩ (r = 0,6951; p=0,001) з показниками лептину. Так, при збільшенні концентрації лептину слід очікувати збільшення концентрації даних показників. Тоді як між НвА1С та лептином встановлено достовірний зворотній середньої сили кореляційний зв'язок (r = -0,4508; p=0,046). Так, при зниженні концентрації лептину слід очікувати збільшення НвА1С [214].

Згідно даних, представлених в табл.4.37, виявлено, що деякі показники корелювали не тільки з греліном або лептином, а одночасно з двома адипокінами. Так, парні кореляції виявлено інсуліну (r = -0,5004; p=0,0025), (r = 0,5108; p=0,0021) ТГ (r = -0,5324; p=0,016), (r = 0,6777; p=0,001) та ХС-ЛПВЩ (r = -0,4642; p=0,039), (r = 0,6951; p=0,001). З вищезазначеного виходить, що при зниженні концентрації греліну слід очікувати збільшення інсуліну та при збільшенні концентрації лептину слід очікувати збільшення інсуліну (достовірний зворотний середньої сили кореляційний зв'язок та достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок відповідно); при зниженні концентрації греліну слід очікувати збільшення ТГ та збільшення концентрації лептину слід очікувати збільшення ТГ (достовірний зворотний середньої сили кореляційний зв'язок та достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок відповідно) та при зниженні концентрації греліну слід очікувати збільшення ХС-ЛПВЩ, а при збільшенні концентрації лептину слід очікувати збільшення ХС-ЛПВЩ (достовірний зворотний середньої сили кореляційний зв'язок та достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок відповідно) [214].

4.6 Показники греліну та лептину залежно від супеню компенсації вуглеводного обміну та гендерних особливостій у пацієнтів досліджуваних груп

У групі 1 (ГЕРХ+ЦД 2-го типу) ми дослідили кореляційну залежність показника «грелін» від показника «лептин» (Рис. 4.36)

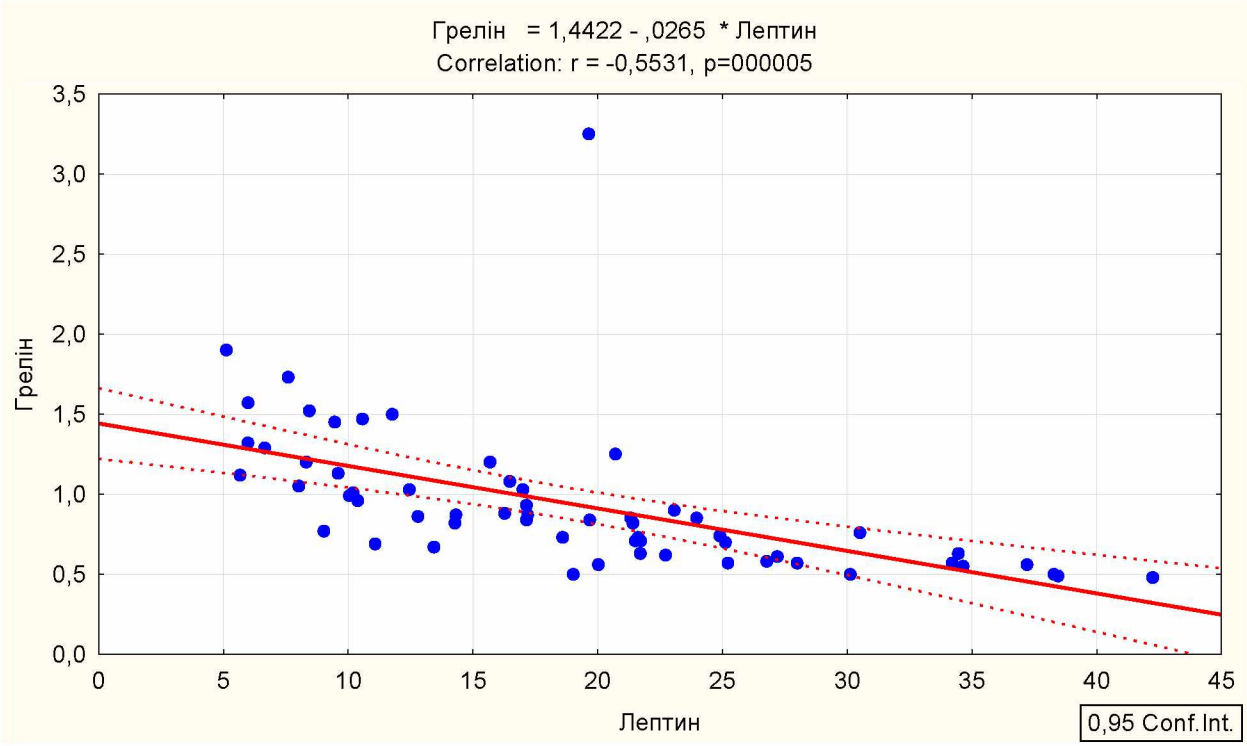


Рисунок 4.36. Кореляційний аналіз зв’язку показника «грелін» від показника «лептин» у групі поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу

Було виявлено достовірний обернений середньої сили кореляційний зв'язок концентрації греліну з показниками лептину (r = -0,5531; p=0,00005). Тож, при зменшенні концентрації лептину слід очікувати збільшення концентрації греліну.

Нами було проаналізовано показники греліну та лептину залежно від ступеню компенсації вуглеводного обміну у групі поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу (1—ша група) та з ізольованим ЦД 2-го типу (3-тя група). Результати обстеження пацієнтів 1-ої групи (залежність концентрації греліну, лептину від ступеню компенсації вуглеводного обміну) представлено в таблицях 4.38, 4.39 [209].

Таблиця 4.38

Аналіз показника «грелін» в залежності від показника «ступінь компенсації вуглеводного обміну»

Показник	**Категорії**	**Грелін, нг/мл**		
		Me	$Q_1 – Q_3$	n

Ступінь компенсації вуглеводного обміну	Компенсація	1,01	0,85–1,12	11
	Субкомпенсація	0,82	0,61 – 1,08	49

З таблиці 4.38 випливає, що менші рівні греліну спостерігались у пацієнтів з субкомпенсованим перебігом ЦД 2-го типу.

Таблиця 4.39

Аналіз показника «лептин» в залежності від показника «ступінь компенсації вуглеводного обміну»

Показник	Категорії	Лептин, нг/мл		
		Me	$Q_1 – Q_3$	n
Ступінь компенсації вуглеводного обміну	Компенсація	10,05	8,32–23,07	11
	Субкомпенсація	19,65	12,80 – 25,12	49

З таблиці 4.39 випливає, що менші рівні лептину спостерігались у пацієнтів з компенсованим перебігом ЦД 2-го типу.

У пацієнтів 3-ої групи (ЦД 2-го типу) були отримані такі дані з приводу концентрацій греліну та лептину у пацієнтів з компенсованим та субкомпенсованим перебігом ЦД 2-го типу. Результати представлені в таблицях 4.40, 4.41.

Таблиця 4.40

Аналіз показника «грелін» в залежності від показника «ступінь компенсації вуглеводного обміну»

Показник	Категорії	Грелін, нг/мл		
		Me	$Q_1 – Q_3$	n
Ступінь компенсації вуглеводного обміну	Компенсація	0.93	0,75– 1,84	19
	Субкомпенсація	0.63	0,63-0,63	1

Таблиця 4.41

Аналіз показника «лептин» в залежності від показника «ступінь компенсації вуглеводного обміну»

Показник	Категорії	Лептин, нг/мл		
		Me	$Q_1 – Q_3$	n
Ступінь компенсації вуглеводного обміну	Компенсація	12,77	12,77-12,77	1
	Субкомпенсація	14,61	11,83–16,11	19

З вищенаведених таблиць можемо говорити про те, що нижчі рівні греліну ми спостерігали у пацієнтів з субкомпенсованим перебігом ЦД 2-го типу, а нижчі концентрації лептину спостерігали у пацієнтів з компенсованим перебігом ЦД 2-го типу.

Було проведено аналіз показника «грелін» в залежності від показника «стать». Результати дослідження пацієнтів 1-ої групи (ГЕРХ+ЦД 2-го типу) представлені в табл.4.42, рис.4.37 [211].

Таблиця 4.42

Аналіз показника «грелін» залежно від показника «стать»

Показник	Категорії	грелін, нг/мл			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Стать	ж	1	1 – 1	14	0,563
	ч	1	1 – 1	6	

Під час аналізу показника «грелін» від статі нам не вдалось виявити статистично значущі результати (p = 0,563, метод: U–критерій Манна–Уітні).

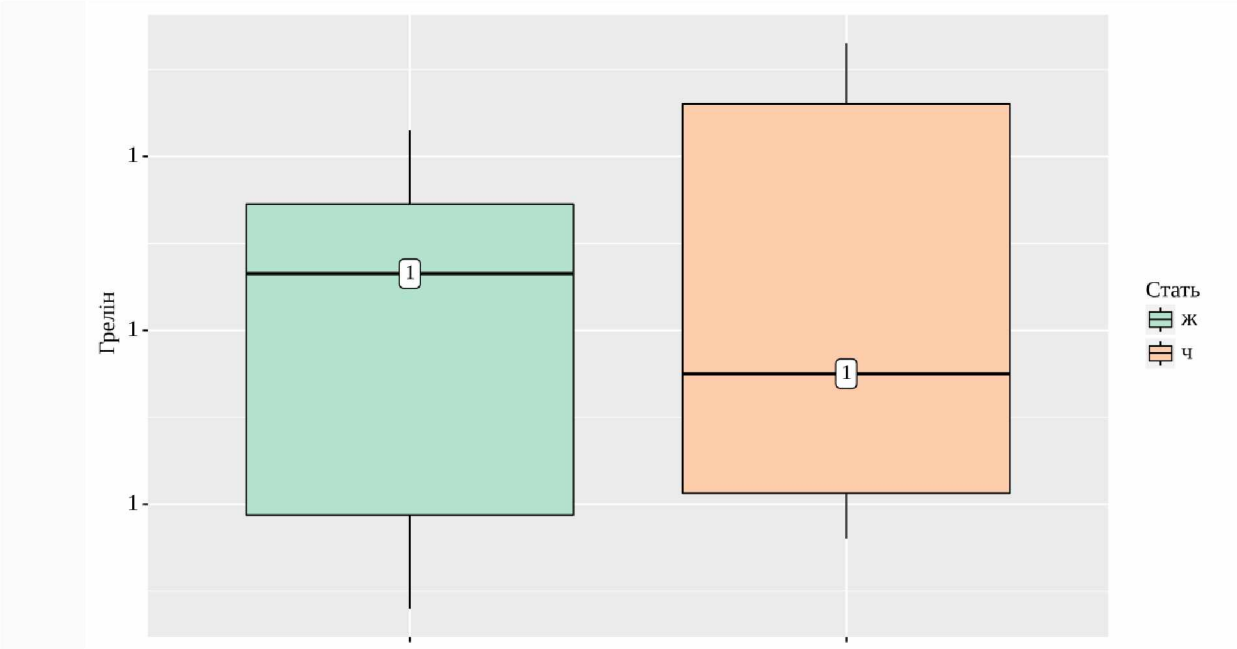


Рисунок 4.37. Аналіз показника «грелін» в залежності від показника «стать»

Під час оцінки залежності вірогідності виявлення чоловічої статі від показника «грелін» за допомогою ROC-аналізу була отримана крива (рис.4.38):

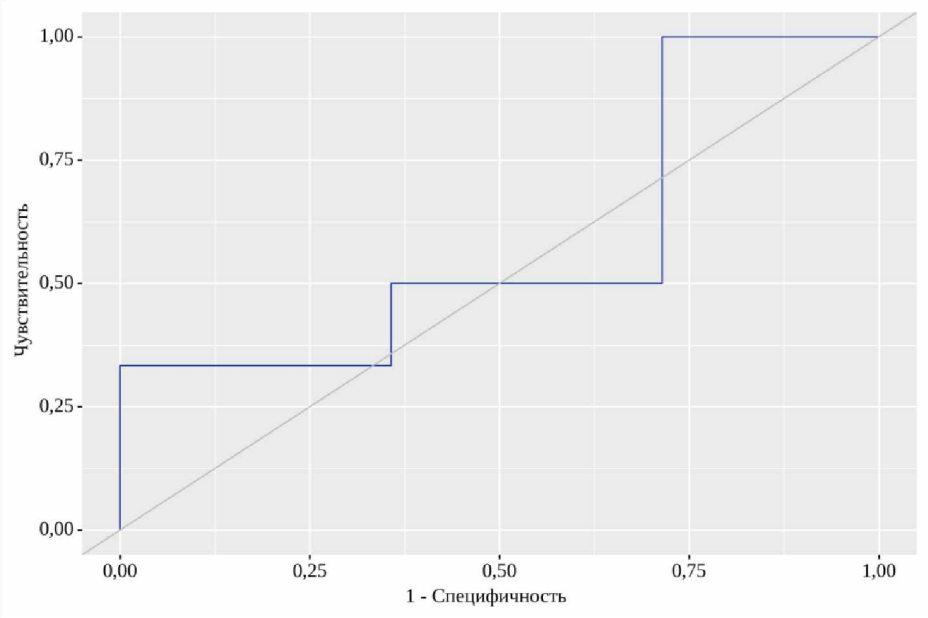


Рисунок 4.38. ROC-крива, яка характеризує залежність вірогідності показника «стать» від показника «грелін»

Площа під ROC-кривою склала 0,583 ± 0,145 с 95% ДІ: 0,299 – 0,867. Отримана модель була статистично не значуща (p = 0,563). Порогове значення показника «грелін» в точці cut-off, якому відповідало найвище значення індекса Юдена, склало 1,120. Чоловіча стать прогнозувалась, якщо значення греліну ≥1,120. Чутливість та специфічність отриманої моделі склали 33,3% та 100% відповідно [211].

Було проведено аналіз показника «лептин» в залежності від показника «стать». Результати дослідження пацієнтів 1-ої групи (ГЕРХ+ЦД 2-го типу) представлені в табл.4.43, рис.4.39.

Таблиця 4.43

Аналіз показника «лептин» залежно від показника «стать»

Показник	**Категорії**	**лептин, нг/мл**			**p**
		M ± SD	95% ДИ	n	
Стать	ж	18 ± 10	12 – 24	14	0,714
	ч	17 ± 7	9 – 24	6	

Під час аналізу показника «грелін» від статі нам не вдалось виявити статистично значущі результати (p = 0,714, метод: t–критерій Ст'юдента) [212].

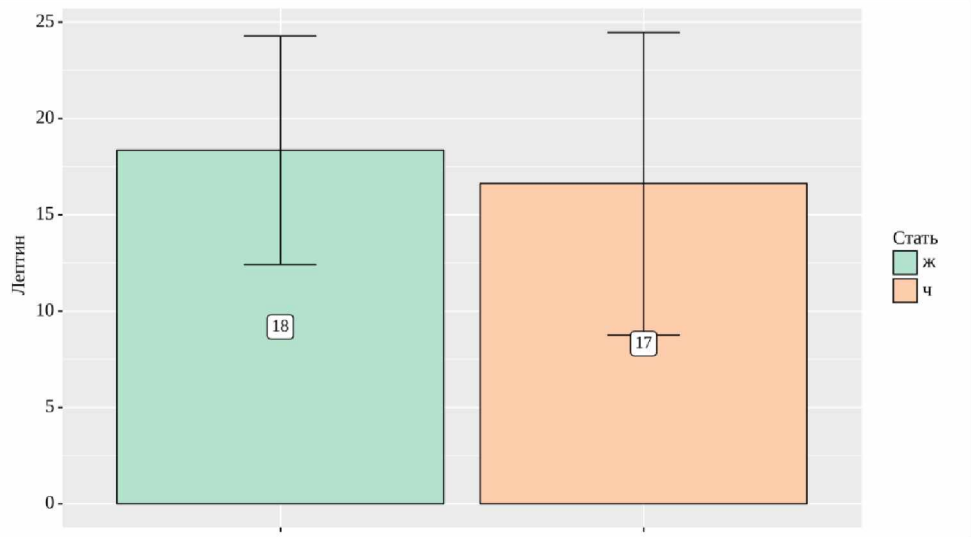


Рисунок 4.39. Аналіз показника «лептин» в залежності від показника «стать»

Під час оцінки залежності вірогідності виявлення чоловічої статі від показника «грелін» за допомогою ROC-аналізу була отримана крива (рис.4.40):

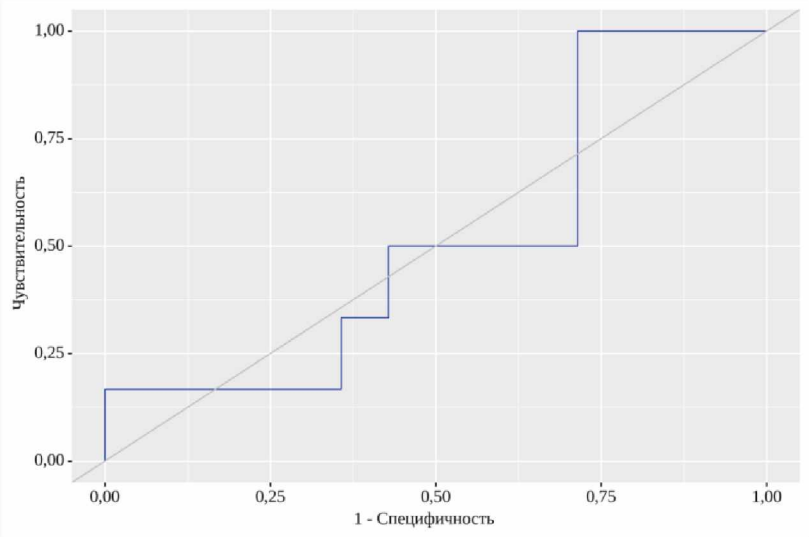


Рисунок 4.40. ROC-крива, яка характеризує залежність вірогідності показника «стать» від показника «лептин»

Площа під ROC-кривою склала 0,512 ± 0,144 с 95% ДІ: 0,230 – 0,794. Отримана модель була статистично не значуща (p = 0,934). Порогове

значення показника «лептин» в точці cut-off, якому відповідало найвище значення індекса Юдена, склало 30,130. Чоловіча стать прогнозувалась, якщо значення греліну ≥1,120. Чутливість та специфічність отриманої моделі склали 100% та 28,6% відповідно [212].

Було проведено аналіз показника «грелін» в залежності від показника «стать» у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ (група 2) (табл.4.44, рис.4.41).

Таблиця 4.44.

Аналіз показника «грелін» залежно від показника «стать»

Показник	**Категорії**	**Грелін, нг/мл**			**p**
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Стать	ж	1	1 – 2	10	0,496
	ч	1	1 – 1	10	

Під час аналізу показника «грелін» від статі нам не вдалось виявити статистично значущі результати (p = 0,496, метод: U–критерій Манна–Уітні).

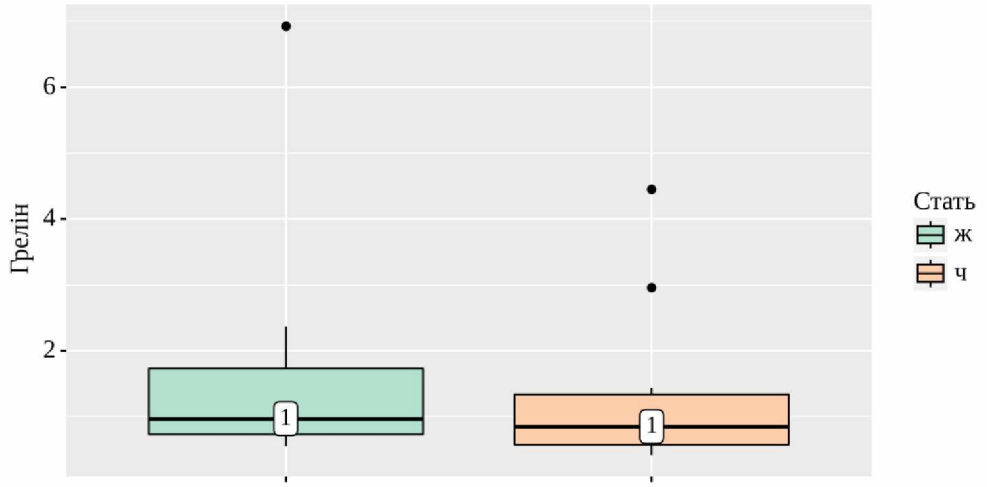


Рисунок 4.41. Аналіз показника «грелін» в залежності від показника «стать»

Під час оцінки залежності вірогідності виявлення чоловічої статі від показника «грелін» за допомогою ROC-аналізу була отримана крива (рис.4.42):

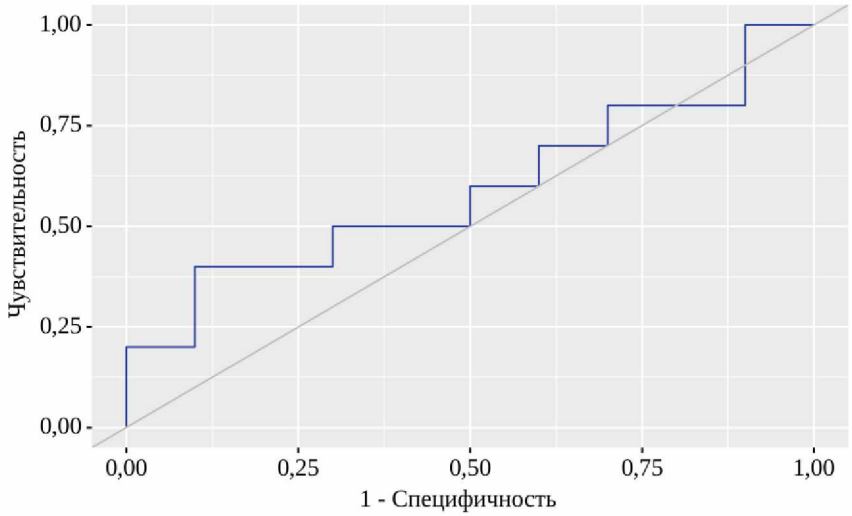


Рисунок 4.42. ROC-крива, яка характеризує залежність вірогідності показника «стать» від показника «грелін»

Площа під ROC-кривою склала 0,590 ± 0,130 с 95% ДІ: 0,336 – 0,844. Отримана модель була статистично не значуща (p = 0,496). Порогове значення показника «грелін» в точці cut-off, якому відповідало найвище значення індекса Юдена, склало 0,680. Чоловіча стать прогнозувалась, якщо значення греліну ≤0,680. Чутливість та специфічність отриманої моделі склали 40,0% та 90,0% відповідно [212].

Було проведено аналіз показника «лептин» в залежності від показника «стать» у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ (група 2) (табл.4.45, рис.4.43).

Таблиця 4.45.

Аналіз показника «лептин» залежно від показника «стать»

Показник	**Категорії**	**лептин, нг/мл**			**p**
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Стать	ж	14 ± 7	9 – 20	10	0,094
	ч	21 ± 10	14 – 28	10	

Під час аналізу показника «лептин» від статі нам не вдалось виявити статистично значущі результати (p = 0,094, метод: t–критерій Ст'юдента).

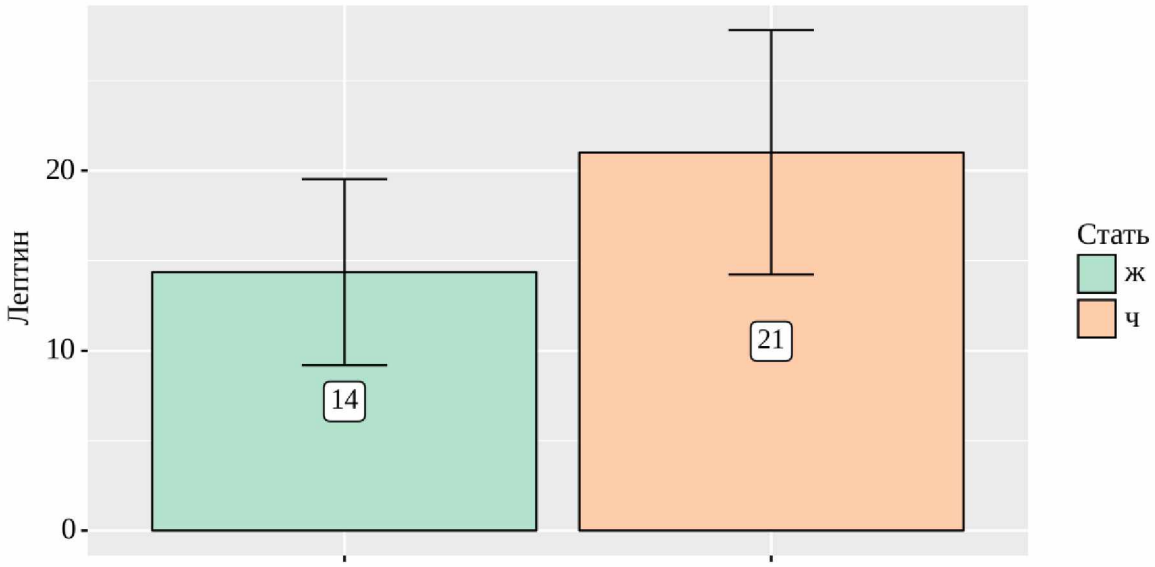


Рисунок 4.43. Аналіз показника «лептин» в залежності від показника «стать»

Під час оцінки залежності вірогідності виявлення чоловічої статі від показника «лептин» за допомогою ROC-аналізу була отримана крива (рис.4.44):

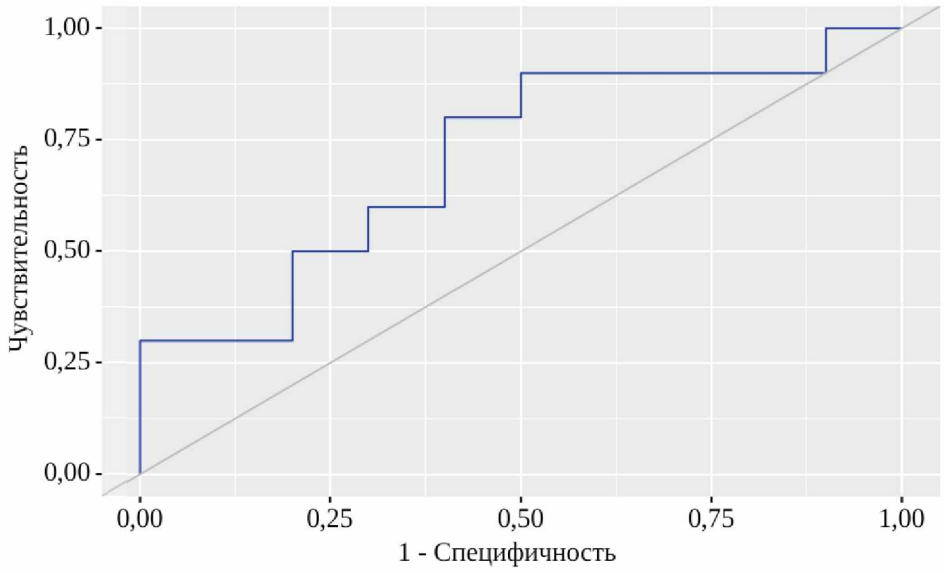


Рисунок 4.44. ROC-крива, яка характеризує залежність вірогідності показника «стать» від показника «лептин»

Площа під ROC-кривою склала 0,710 ± 0,118 с 95% ДІ: 0,479 – 0,941. Отримана модель була статистично не значуща (p = 0,112). Порогове значення показника «лептин» в точці cut-off, якому відповідало найвище значення індекса Юдена, склало 14,310. Чоловіча стать прогнозувалась, якщо значення греліну ≤0,680. Чутливість та специфічність отриманої моделі склали 80,0% та 60,0% відповідно.

Було проведено аналіз показника «грелін» в залежності від показника «стать» у пацієнтів з ізольованим ЦД 2-го типу (група 3) (табл.4.46, рис.4.45).

Таблиця 4.46.

Аналіз показника «грелін» залежно від показника «стать»

Показник	**Категорії**	**Грелін, нг/мл**			**p**
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Стать	ж	1	1 – 2	10	0,880
	ч	1	1 – 1	10	

Під час аналізу показника «грелін» від статі нам не вдалось виявити статистично значущі результати (p = 0,880, метод: U–критерій Манна–Уітні).

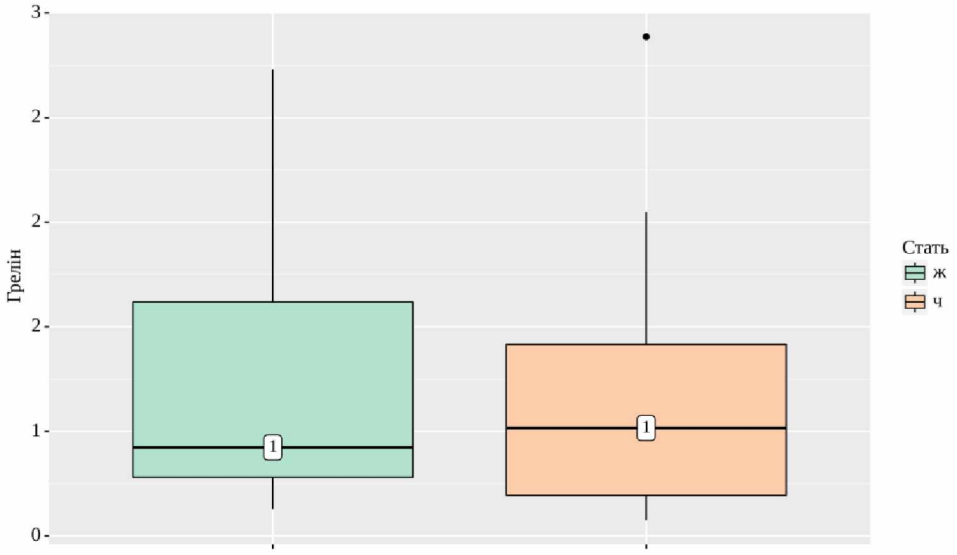


Рисунок 4.45. Аналіз показника «грелін» в залежності від показника «стать»

Під час оцінки залежності вірогідності виявлення чоловічої статі від показника «грелін» за допомогою ROC-аналізу була отримана крива (рис.4.46):

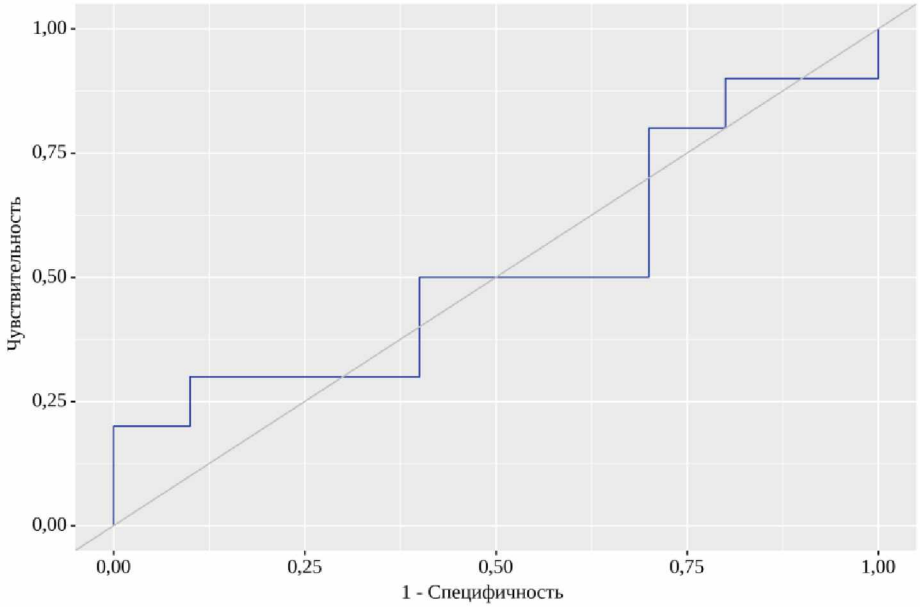


Рисунок 4.46. ROC-крива, яка характеризує залежність вірогідності показника «стать» від показника «грелін»

Площа під ROC-кривою склала 0,520 ± 0,132 с 95% ДІ: 0,261 – 0,779. Отримана модель була статистично не значуща (p = 0,880). Порогове значення показника «грелін» в точці cut-off, якому відповідало найвище значення індекса Юдена, склало 0,746. Чоловіча стать прогнозувалась, якщо значення греліну ≤0,746. Чутливість та специфічність отриманої моделі склали 30,0% та 90,0% відповідно.

Було проведено аналіз показника «лептин» в залежності від показника «стать» у пацієнтів з ізольованим ЦД 2-го типу (група 3) (табл.4.47, рис.4.47).

Таблиця 4.47.

Аналіз показника «лептин» залежно від показника «стать»

Показник	**Категорії**	**лептин, нг/мл**	**p**

		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Стать	ж	14	12-16	10	0,496
	ч	21	12-16	10	

Під час аналізу показника «лептин» від статі нам не вдалось виявити статистично значущі результати (p = 0,496, метод: U–критерій Манна–Уітні).

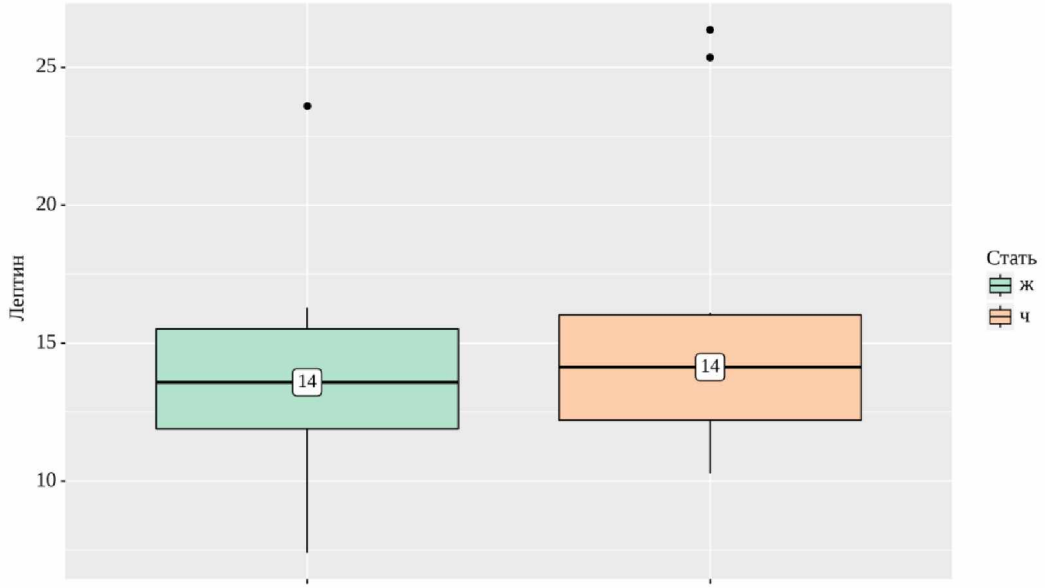


Рисунок 4.47. Аналіз показника «лептин» в залежності від показника «стать»

Під час оцінки залежності вірогідності виявлення чоловічої статі від показника «лептин» за допомогою ROC-аналізу була отримана крива (рис.4.48):

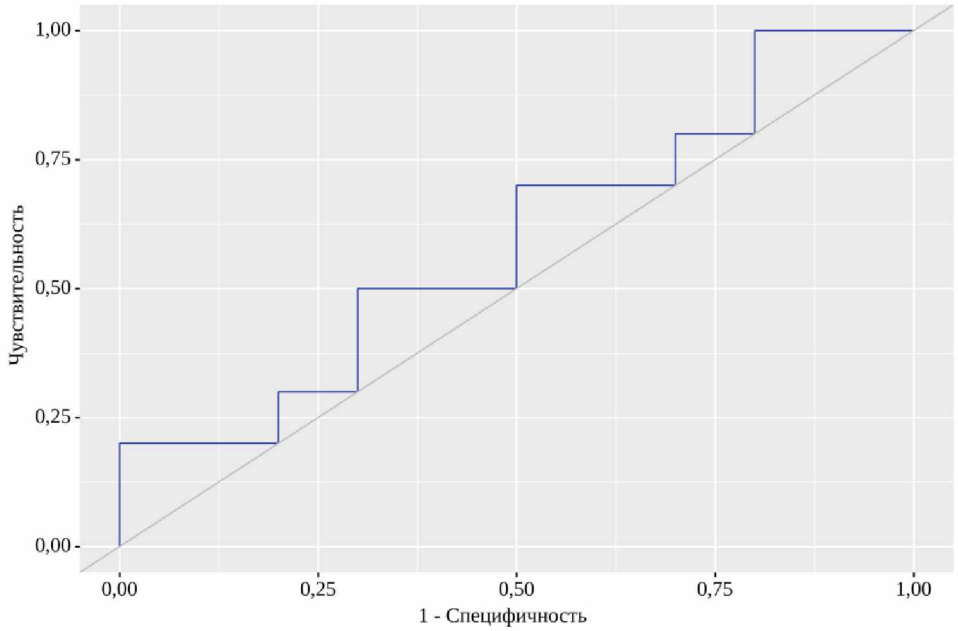


Рисунок 4.48. ROC-крива, яка характеризує залежність вірогідності показника «стать» від показника «лептин»

Площа під ROC-кривою склала 0,590 ± 0,130 с 95% ДІ: 0,336 – 0,844. Отримана модель була статистично не значуща (p = 0,496). Порогове значення показника «лептин» в точці cut-off, якому відповідало найвище значення індекса Юдена, склало 25,346. Чоловіча стать прогнозувалась, якщо значення греліну ≥25,346. Чутливість та специфічність отриманої моделі склали 20,0% та 100,0% відповідно.

4.7 Прогнозування ризику розвитку порушень функції НСС у пацієнтів з ЦД 2-го типу на тлі ожиріння, враховуючи показники греліну та лептину

В ході виконання дослідження ми намагались знайти клінічні та біохімічні показники, які теоретично можна було б використати для формування прогностичної моделі прогнозування змін МКС у пацієнтів з ЦД 2-го типу задля того, щоб якомога раніше виявляти формування ГЕРХ. Нами було враховано одинадцять факторів, які можуть мати діагностичний вплив на виявлення патології верхніх відділів ШКТ, а саме ГЕРХ у пацієнтів з ЦД 2-го типу. В таблиці 4.42 представлено фактори, які можливо мають вплив на формування та прогресування ГЕРХ у даної категорії пацієнтів.

Таблиця 4.42

Фактори, що ймовірно впливають на прогнозування виникнення та прогресування порушень функції НСС на тлі ЦД 2-го типу

Показники	Залежна складова ГЕРХ							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз (χ^2=38,25; p < 0,0001)				Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз (χ^2=29,39; p < 0,0001)			
	β-коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	p	β-коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	p
Грелін, нг/мл	-0,787	0,455	0,210 –0.986	*0,046	-0,792	0,453	0,231-0,889	*0,021
Лептин, нг/мл	0,282	1,326	1,080 –1.628	*0,007	0,259	1,295	1,099-1,526	*0,002
HbA1C, %	-1,045	0,352	0.199 -0.620	*0,0003	-0,938	0,391	0,246-0,624	*0,0001
HOMA IR	0,386	1,471	1.079 -2,005	*0,015	0,363	1,438	1,110-1,864	*0,006
ІМТ, кг/м²	-0,263	0,769	0,619 – 0,955	*0,018	-0,332	0,717	0,596-0,864	*0,0005
КА, Од	-0,347	0,707	0,210 -2,382	0,576	-	-	-	-
Вік, роки	-0,021	1,021	0,957-1,090	0,532	-	-	-	-
ТГ, ммоль/л	-0,765	0,465	0,121-1,790	0,266	-	-	-	-
ЗХ, ммоль/л	-0,392	0,676	0,331-1,380	0,282	-	-	-	-

ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	3,374	29,184	0,945-90,314	0,054	2,519	12,411	0,842-183,029	0,067
ХС-ЛППНЩ, ммоль/л	0,433	1,542	0,766-3,106	0,225	-	-	-	-

*Відмічені кореляції значущі на рівні p <0,05

Для того щоб винайти можливі предиктори розвитку морфологічних змін СОС у пацієнтів з ЦД 2-го типу ми застосували логістичну регресію (статистичний метод), яка складається з уніваріантного (загальний перелік факторів впливу) та мультиваріантного (покроковий відбір факторів) регресійного аналізу. Виходячи з вищенаведеної інформації, ймовірними факторами, що можуть мати важливу діагностичну цінність є грелін (ВШ = 0,453 [95,0 ДІ 0,231–0,889], p = 0,021), лептин (ВШ = 1,295 [95,0 % ДІ 1,099–1,526], p = 0,002), HbA1C (ВШ = 0,391 [95,0 % ДІ 0,246–0,624], p = 0,0001); HOMA-IR (ВШ = 1,438 [95,0 % ДІ 1,110–1,864], p = 0,006); ІМТ (ВШ = 0,717 [95,0 % ДІ 0,596–0,864], p = 0,0005), та рівень ХС-ЛПДНЩ (ВШ = 12,411 [95,0 % ДІ 0,842–183,029], p = 0,067) [214].

Тож, на основі відбору можливих предикторів ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу та результату проведеного мультиваріантного (покрокового) лінійного регресійного аналізу є наступна формула (4.18):

$$Y= \exp(11{,}29 - 0.79 \times \text{грелін} + 0.26 \times \text{лептин} - 0.94 \times \text{HbA1C} + 0.36 \times \text{HOMA\_IR} - 0{,}33 \times \text{ІМТ} + 2{,}52 \times \text{ХСЛПДНЩ}) / (1 + (\exp(11{,}29 - 0.79 \times \text{грелін} + 0.26 \times \text{лептин} - 0.94 \times \text{HbA1C} + 0.36 \times \text{HOMA\_IR} - 0{,}33 \times \text{ІМТ} + 2{,}52 \times \text{ХСЛПДНЩ}))) \quad (4.18)$$

Результати, отримані за розрахунком даної формули індивідуальні та діапазон коливань може бути від 0 до 1. Якщо Y>0,5 то це свідчить про формування ГЕРХ, якщо Y<0,5 то результат прогнозу негативний. На рисунку 4.37 представлені дані ROC-аналізу.

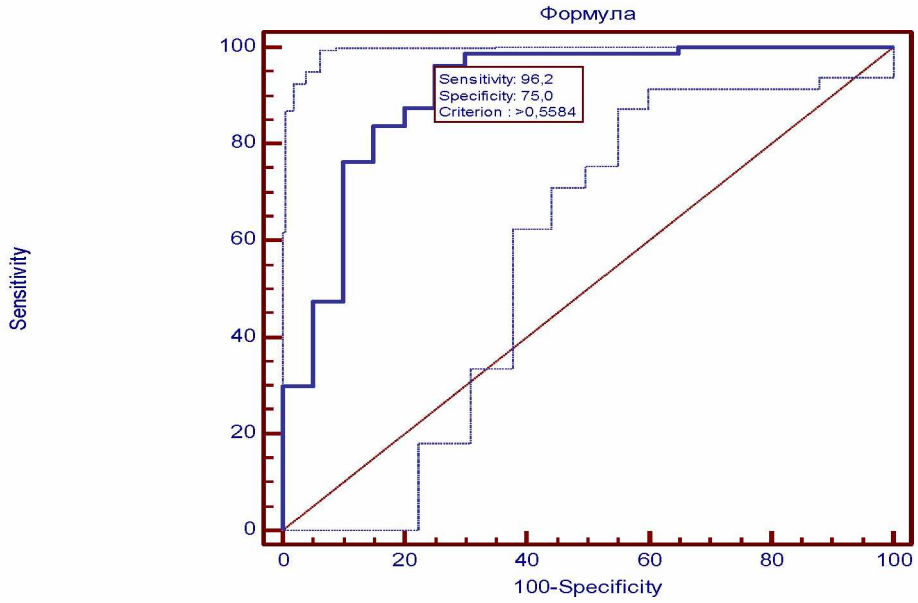


Рисунок 4.37 ROC-крива до прогностичної формули логістичної регресії для визначення вірогідного (позитивного або негативного) прогнозу розвитку ГЕРХ (AUC=0,906 (0.831-0.955), p<0.0001).

Чутливість отриманої прогностичної формули становить 96,2 %, специфічність 75,0 %. Дана прогностична формула показала статистично значущі результати (p <0,05) [214].

4.8 Кореляційні зв'язки рівнів греліну та лептину зі змінами МКС у пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ та ЦД 2-го типу та з ізольованою ГЕРХ

Для виявлення змін СОС у пацієнтів групи поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу (1-ша група) та групи з ізольованою ГЕРХ (2-га група) всім пацієнтам проводили ЕФГДС.

Досліджуючи отримані показники пацієнтів 1-ої групи було виявлено, що 5 пацієнтів мали езофагіт стадії В, 13 пацієнтів мали езофагіт стадії А та 42 пацієнти мали ендоскопічну картину без езофагіту [26].

На рисунках 4.38,4.39,4.40 показано зміни СОС, які були виявлені під час проведення ЕФГДС у групі пацієнтів коморбідного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу.

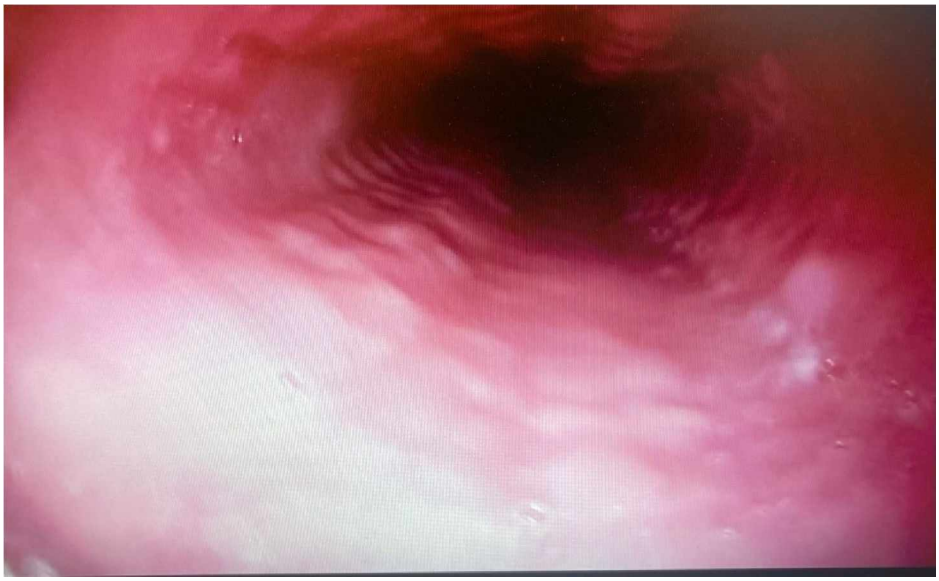


Рисунок 4.38. ГЕРХ без ерозивних змін СОС у пацієнтів з ЦД 2-го типу (1-ша група)

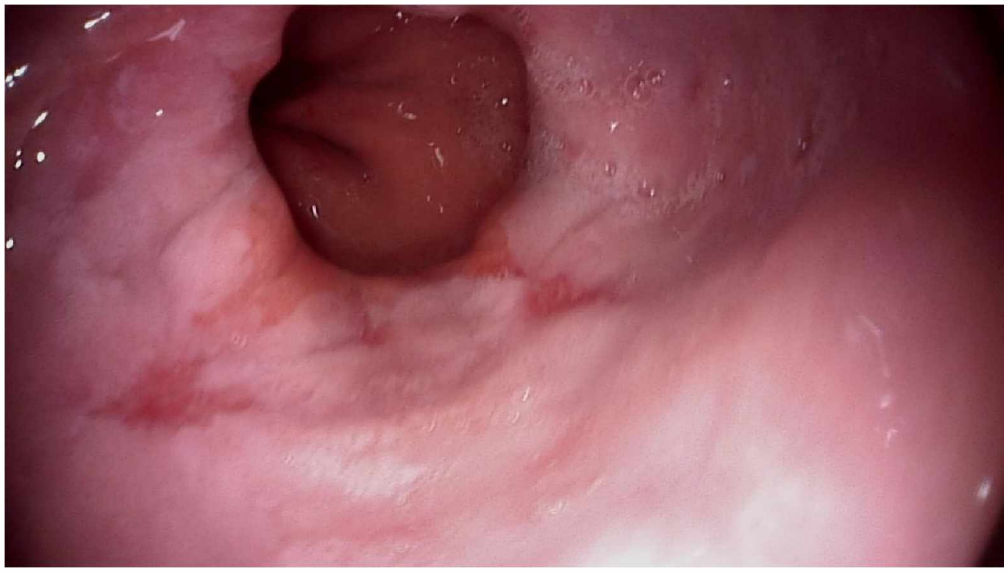


Рисунок 4.39. ГЕРХ з рефлюкс-езофагітом, стадія А у пацієнтів з ЦД 2-го типу

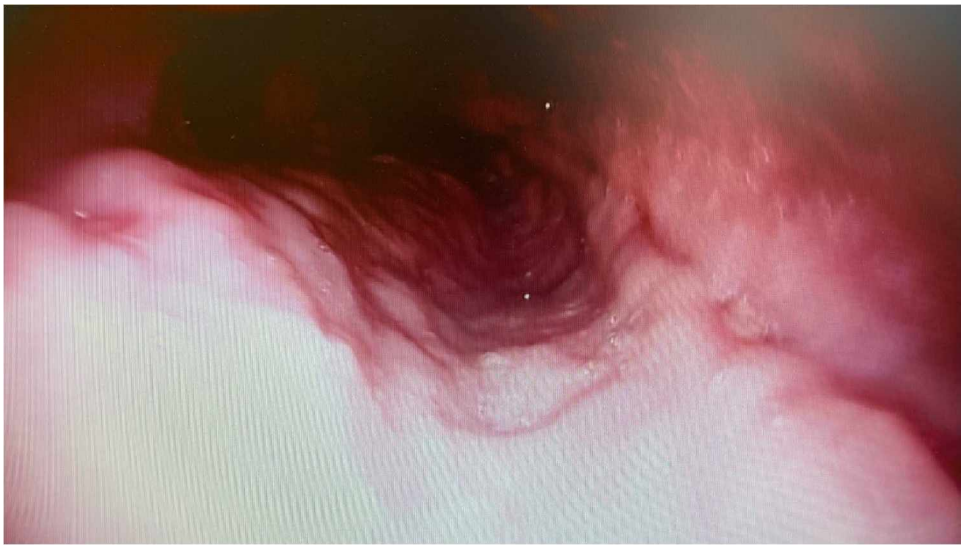


Рисунок 4.40**.** ГЕРХ з рефлюкс-езофагітом, стадія В у пацієнтів з ЦД 2-го типу

Було досліджено рівні греліну в залежності від показника «ступінь езофагіту» у групі коморбідного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу. Результати представлені в таблиці 4.43.

Таблиця 4.43.

Концентрації греліну в залежності від показника «ступінь езофагіту»

Показник	**Категорії**	**Грелін, нг/мл**			
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Ступінь езофагіту	Без езофагіту (НЕРХ)	0,92	0,73 – 1,20	42	$p_{НЕРХ-А}$=0,085
	Стадія А	0,73	0,57 – 0,87	13	$P_{НЕРХ-В}$=*0,005
	Стадія В	0,56	0,50 – 0,67	5	$P_{А-В}$=0,068

* - відмінності статистично значимі, (p <0,05)

В таблиці 4.43 представлено середні значення греліну з похибками, що порівнюються між собою, залежно від ступеню езофагіту. Достовірні відмінності були виявлені в усіх підгрупах дослідження (p <0,05). Тож, згідно представлених даних можемо говорити про те, що мінімальні концентрації греліну спостерігали у пацієнтів з більш ерозивними формами ГЕРХ (рис.4.41) [26].

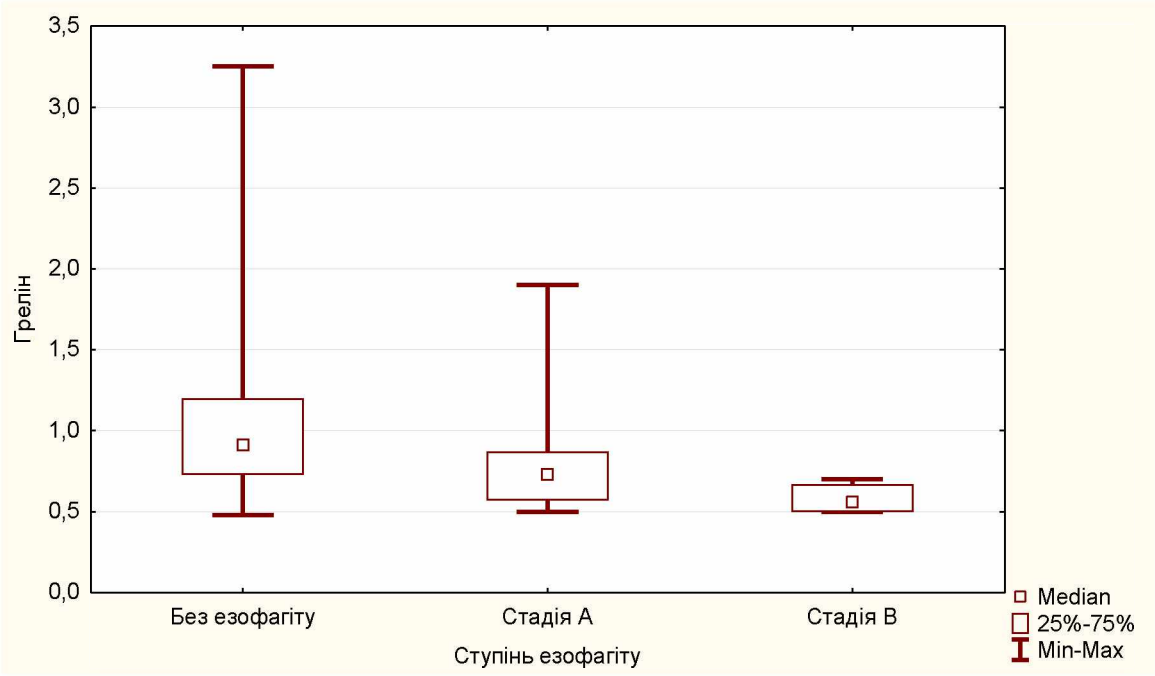


Рисунок 4.41 Концентрації греліну у пацієнтів з ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу в залежності від морфологічних змін СОС

Під час визначення змін концентрацій лептину, залежно від ступеню езофагіту у 1-й групі були виявлені такі дані (Табл.4.44).

Таблиця 4.44

Аналіз змін концентрації лептину у пацієнтів з ГЕРХ на тлі ЦД 2-го залежно від ступеню езофагіту

Показник	Категорії	Лептин, нг/мл			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Ступінь езофагіту	НЕРХ	16,75	10,05 – 22,72	42	*$p_{НЕРХ-А}$=0,394
	Стадія А	20,03	14,32 – 25,22	13	*$p_{НЕРХ-В}$=0,101
	Стадія В	25,15	19,03 – 30,13	5	*$p_{А-В}$=0,430

* - відмінності статистично не значимі, (p >0,05)

Оцінюючи показники лептину залежно від ступеню езофагіту, було виявлено, що максимальні концентрації лептину були зафіксовані у пацієнтів з рефлюкс-езофагітом, стадія В, але нам не вдалось виявити статистично значимих результатів (p>0,05) (рис.4.42).

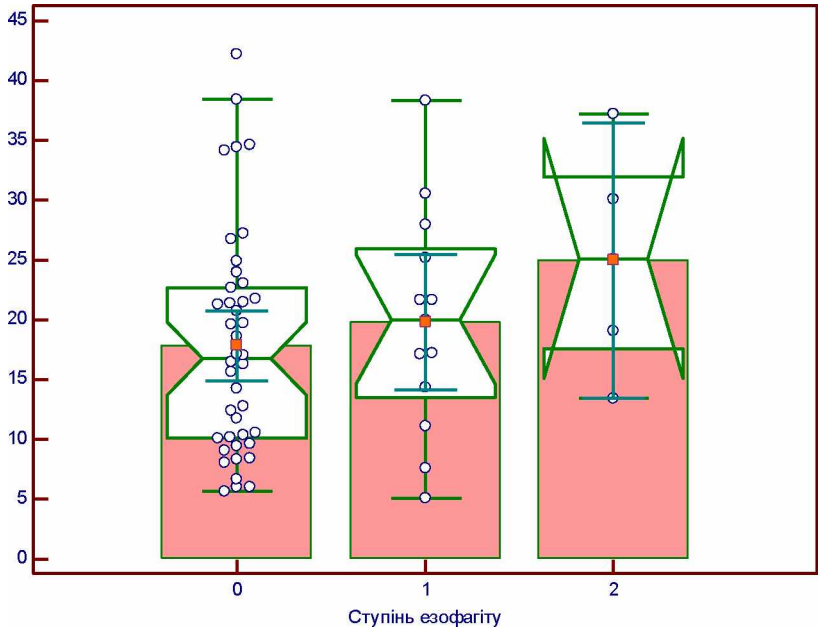


Рисунок 4.42 Аналіз концентрації лептину залежно від ступеню езофагіту

Оцінюючи результати дослідження групи пацієнтів з ізольованою ГЕРХ (2-га група) було виявлено такі зміни СОС: 10 пацієнтів мали ендоскопічну картину НЕРХ, 7 пацієнтів мали ступінь езофагіту стадії А, 2 пацієнта - езофагіт стадії В та 1 пацієнт - езофагіт стадії С. На рисунку 4.43 представлено зміни СОС, які були виявлені під час проведення ЕФГДС у даній групі. що відповідають рефлюкс-езофагіту стадії С [26].



Рисунок 4.43. Рефлюкс-езофагіт, стадія С у пацієнта 2-ої

групи з ізольованою ГЕРХ

Під час опрацювання результатів дослідження групи пацієнтів з ізольованою ГЕРХ ми дослідили зміни концентрацій греліну та лептину відносно ступеню езофагіту (згідно даних ФГДС). Виявлено, що достовірно ($p < 0,05$) максимальні значення греліну були зафіксовані у пацієнтів з рефлюкс-езофагітом стадії В, тоді як при дослідженні рівнів лептину залежно від ступеню езофагіту нам не вдалось виявити статистично значущих відмінностей ($p = 0,271$, метод: Критерій Краскела–Уолліса). Результати представлені в таблицях 4.45, 4.46 та рисунках 4.44, 4.45 [26].

Таблиця 4.45

Аналіз концентрації греліну в залежності від показника «ступінь езофагіту»

Показник	**Категорії**	**Грелін, нг/мл**			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Ступінь езофагіту	НЕРХ	1	1 – 1	10	0,032*
	Стадія А	1	1 – 2	7	
	Стадія В	5	4 – 6	2	
	Стадія С	1	1 – 1	1	

* – відмінності показників статистично значущі ($p < 0,05$)

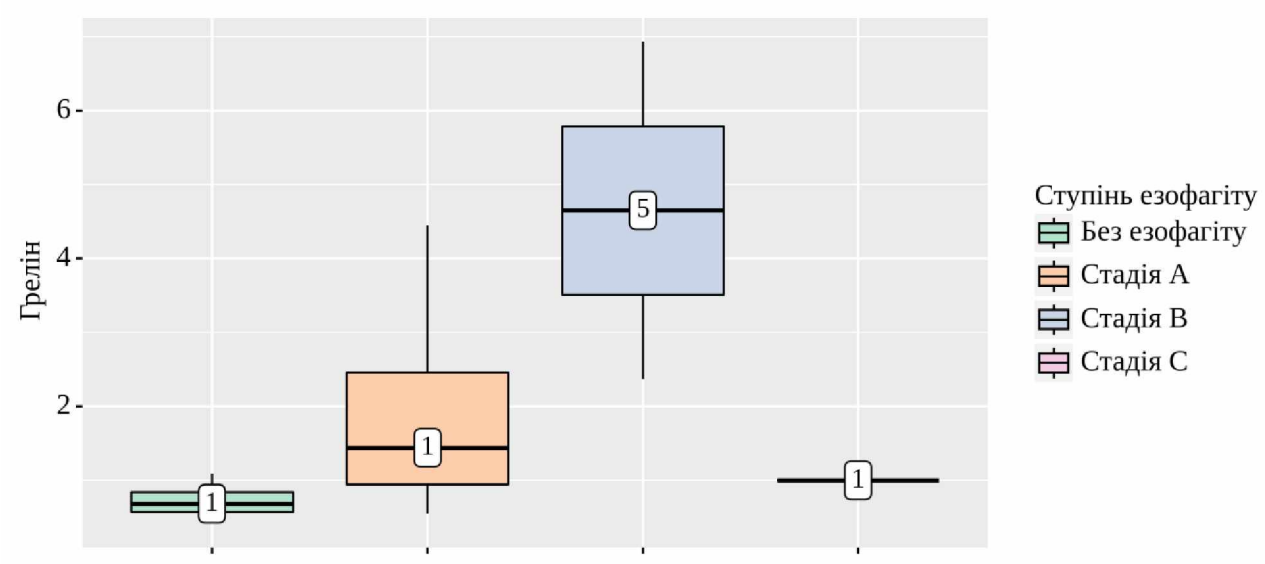


Рисунок 4.44 Аналіз показника «грелін» в залежності від показника «ступінь езофагіту»

Таблиця 4.46

Аналіз показника «лептин» в залежності від показника «ступінь езофагіту»

Показник	Категорії	Лептин, нг/мл			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Ступінь езофагіту	НЕРХ	13	9 – 19	10	*0,271
	Стадія А	16	12 – 27	7	
	Стадія В	27	26 – 28	2	
	Стадія С	14	14 – 14	1	

* - відмінності статистично не значимі, (p >0,05)

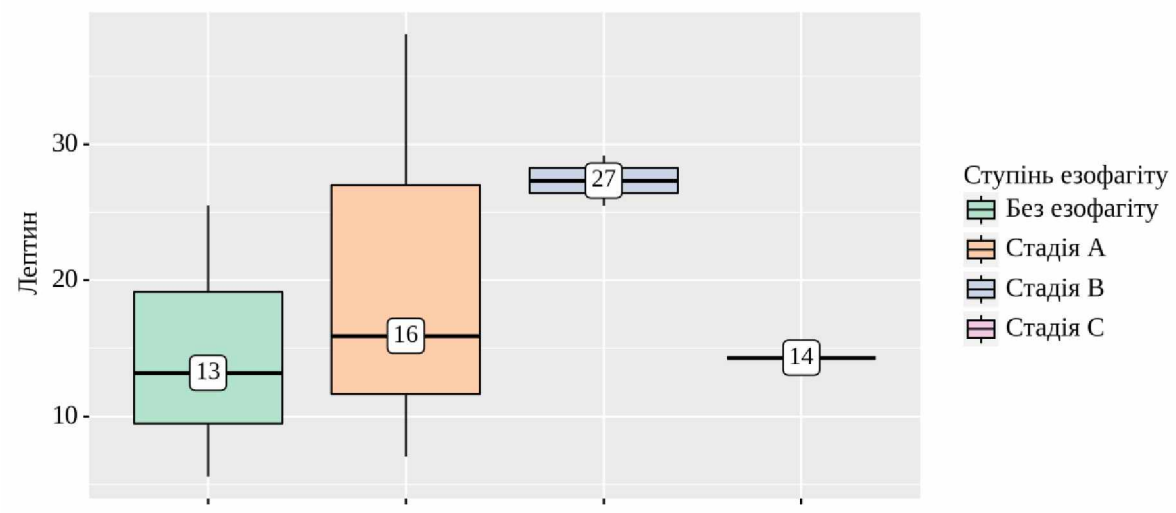


Рисунок 4.45 Аналіз показника «лептин» в залежності від показника «ступінь езофагіту»

В ході дослідження ми дослідили залежність змін СОС від ступеню контамінації H.pylori. Так, інфікованість H.pylori у 2-й групі (ГЕРХ) склала 35%, що має статистично значиму відмінність (p=0,02 критерій Вілкоксона) від показників контамінації при поєднаній патології (ГЕРХ+ЦД 2-го типу) 13,33%. Нами не знайдено статистично значимої залежності (p=0,849) між інфікованістю та наявністю езофагіту у хворих 2-ої групи (ГЕРХ), табл. 4.47.

Таблиця 4.47

Аналіз залежності езофагіту від контамінації H.pylori у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ

Ступінь	Ступінь контамінації H.pylori	p

езофагіту	Негативний результат	Hb+	Hb++	Hb+++	
НЕРХ	5 (41.7)	2 (100)	1 (33.3)	2 (66.7)	0.849
Стадія А	4 (33.3)	0	1 (33.3)	0	
Стадія В	2 (16.7)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	
Стадія С	1 (8.3)	0	0	0	

* - відмінності показників статистично не значимі (p >0,05), $\chi 2$

Висновки до розділу 4

1. У групі поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу статистично значущими були кореляційні зв'язки таких показників залежно від статі, як: ЗХ, ТГ, ХС-ЛПВЩ та КА (обернений, середньої сили). Достовірно більш високі значення таких показників, як ЗХ, ТГ, ХС-ЛПВЩ та КА були у осіб жіночої статі (p <0,05). У групі пацієнтів з ізольованою ГЕРХ було виявлено, що такі показники як ТГ, ХС-ЛПНЩ мали достовірні обернені середньої сили кореляційні зв'язки зі статтю, а показник «ХС-ЛПВЩ» мав достовірний обернений тісний зв'язок. У жінок достовірно були вищими рівні ТГ, ХС-ЛПНЩ. ХС-ЛПВЩ вище у чоловіків. Шанси вияву чоловічої статі, залежно від показників ХС-ЛПВЩ та ХС-ЛПНЩ прогнозувались при значенні показників «ХС-ЛПВЩ» ≤1,300 та «ХС-ЛПНЩ ≤3,250». у групі пацієнтів з ЦД 2-го типу не було виявлено статистично значущих відмінностей показників вуглеводного, ліпідного обмінів, залежно від статі (p >0,05).

2. Достовірними (p <0,05) були кореляційні зв'язки таких показників з ІМТ у групі поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу, як інсулін (r=0,349, прямий середньої сили), ЗХ (r=0,414, прямий середньої сили), ТГ (r=0,358, прямий середньої сили), ХС-ЛПВЩ (r=0,27,прямий слабкий) та КА (r=0,605, прямий середньої сили).

3. Достовірно зафіксовано (p<0,05) збільшення ІМТ, інсуліну, HbA1C, HOMA-IR, ЗХ, ТГ та КА у підгрупі ЦД 2-го типу+ГЕРХ з ожирінням різного ступеню, порівнюючи з підгрупою ЦД 2-го типу+ГЕРХ з нормальною вагою або невеликим її надлишком.

4. У пацієнтів 2-ої групи (ізольована ГЕРХ) достовірними (p <0,05) були кореляційні зв’язки таких показників з ІМТ як інсулін (r=0,481, прямий середньої сили), HOMA-IR (r=0,453, прямий середньої сили), ХС-ЛПВЩ (r=-0,453, обернений середньої сили) та КА (r=0,722, прямий сильний) у групі пацієнтів з ГЕРХ.

5. У пацієнтів 3-ої групи (ЦД 2-го типу) достовірними (p <0,05) були кореляційні зв’язки таких показників з ІМТ як інсулін (r=0,616, прямий середньої сили), HOMA-IR (r=0,473, прямий середньої сили), ТГ (r=0,680, прямий середньої сили), ХС-ЛПВЩ (r=0,647, прямий середньої сили), ХС-ЛПНЩ (r=-0,465, обернений середньої сили) та ХС-ЛПДНЩ (r=-0,481, обернений середньої сили).

6. Достовірні максимальні значення лептину були виявлені у групі поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу (18,87±1,22, p=0,0000002), а концентрація греліну була достовірно найвищою у групі пацієнтів з ізольованою ГЕРХ (1,54±0,36, p=0,0004). Пацієнти групи поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу ІМТ яких становив ≥30 мали більш низькі значення греліну і вищі значення лептину (p < 0,001) при порівнянні зі здоровими особами.

7. У всіх аналізованих групах дослідження було виявлено статистично значущу (p<0,05) пряму кореляцію між ІМТ та лептином і обернену кореляцію між ІМТ греліном.

8. У пацієнтів 1-ої групи достовірно визначено прямі середньої сили кореляційні зв'язки інсуліну від концентрації лептину (r = 0,410;p=0,001), HOMA-IR (r = 0,304;p=0,0018), ЗХ (r = 0,353;p=0,006), ТГ (r = 0,345;p=0,007), ХС-ЛПВЩ (r = 0,351;p=0,006), КА (r = 0,555;p=0,001). Залежність показників від рівнів греліну була такою: достовірна зворотня слабкої сили кореляційна залежність ТГ від концентрації греліну (r = -0,285;p=0,0027), достовірний зворотній середньої сили кореляційний зв'язок між КА (r = -0,532;p=0,001), ІМТ (r = -0,686;p=0,001) та греліном.

9. Вивчаючи парні кореляції показників пацієнтів 1-ої групи, такі показники, як ТГ, КА та ІМТ достовірно корелювали з греліном та лептином. Так, між ТГ та греліном виявлений достовірний зворотній слабкої сили кореляційний зв'язок (r = -0,285;p=0,0027), між ТГ та лептином - достовірний прямий середньої сили (r = 0,345;p=0,007). КА достовірно прямо з середньою силою залежить від концентрації лептину (r = 0,555;p=0,001) та щодо зв'язку з концентрацією греліну виявлено достовірний зворотній середньої сили кореляційний зв'язок (r = -0,532;p=0,001). Між ІМТ та концентраціями греліну та лептину були встановлені такі зв'язки: достовірний прямий сильний кореляційний зв'язок між ІМТ та лептином (r = 0,890;p=0,01) та достовірний зворотній середньої сили кореляційний зв'язок між ІМТ та греліном (r = -0,686;p=0,001).

10. У групі пацієнтів з ізольованою ГЕРХ було виявлено прямі середньої сили кореляційні зв'язки між такими показниками і лептином, як глюкоза (r = 0,5406; p=0,014), інсулін (r = 0,4684;p=0,037), НвА1С (r = 0,4553; p=0,044), HOMA-IR (r = 0,6014; p=0,005), КА (r = 0,6509; p=0,002). Між ІМТ та лептином встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок (r = 0,8249; p=0,001). ХС - ЛПВЩ (r = -0,5741;p=0,001), достовірно зворотно з середньою силою корелював з концентрацією лептину. ІМТ достовірно зворотно з середньою силою корелював з греліном (r = -0,555;p=0,001). ІМТ достовірно прямо сильно залежав від концентрації лептину (r = 0,8249; p=0,000) та достовірно зворотно з середньою силою з концентрацією греліну (r = -0,555;p=0,001).

11. У пацієнтів 3-ої групи (ЦД 2-го типу) встановлено такі кореляційні зв'язки: достовірні прямі середньої сили кореляційні зв'язки інсуліну (r = 0,5108; p=0,021), ТГ (r = 0,6777; p=0,001) та ХС-ЛПВЩ (r = 0,6951; p=0,001) з показниками лептину. Між НвА1С та лептином встановлено достовірний зворотній середньої сили кореляційний зв'язок (r = -0,4508; p=0,046). Парні кореляції виявлено інсуліну (r = -0,5004; p=0,0025),

(r = 0,5108; p=0,0021) ТГ (r = -0,5324; p=0,016), (r = 0,6777; p=0,001) та ХС-ЛПВЩ (r = -0,4642; p=0,039), (r = 0,6951; p=0,001)з греліном та лептином. У пацієнтів групи ГЕРХ+ЦД 2-го типу виявлено достовірний обернений середньої сили кореляційний зв'язок концентрації греліну з показниками лептину (r = -0,5531; p=0,00005).

12. У пацієнтів 1-ої групи менші рівні греліну спостерігались у пацієнтів з субкомпенсованим перебігом ЦД 2-го типу (0,82 та 1,01 нг/мл відповідно), а менші рівні лептину спостерігались у пацієнтів з компенсованим перебігом ЦД 2-го типу (10,05 та 19,65 нг/мл відповідно). У пацієнтів 3-ої групи (ЦД 2-го типу) нижчі рівні греліну (0,63 та 0,93 нг/мл відповідно) та вищі рівні лептину (12,77 та 14,61 нг/мл відповідно) спостерігали у пацієнтів з субкомпенсованим перебігом ЦД 2-го типу.

13. Була побудована прогностична модель формування ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу. Ймовірними факторами, що можуть мати важливу діагностичну цінність є грелін (ВШ = 0,453 [95,0 ДІ 0,231–0,889], p = 0,021), лептин (ВШ = 1,295 [95,0 % ДІ 1,099–1,526], p = 0,002), HbA1C (ВШ = 0,391 [95,0 % ДІ 0,246–0,624], p = 0,0001); HOMA-IR (ВШ = 1,438 [95,0 % ДІ 1,110–1,864], p = 0,006); ІМТ (ВШ = 0,717 [95,0 % ДІ 0,596–0,864], p = 0,0005), та рівень ХС-ЛПДНЩ (ВШ = 12,411 [95,0 % ДІ 0,842–183,029], p = 0,067). За результатами побудованої формули діапазон коливань може бути від 0 до 1. Якщо $Y>0,5$ то це свідчить про формування ГЕРХ, якщо $Y<0,5$ то результат прогнозу негативний.

14. Достовірні ($p <0,05$) мінімальні концентрації греліну спостерігали у пацієнтів з більш ерозивними формами ГЕРХ у групі поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу. Максимальні концентрації лептину були зафіксовані у пацієнтів з рефлюкс-езофагітом, стадія В, але нам не вдалось виявити статистично значимих результатів ($p>0,05$).

15. У пацієнтів групи з ізольованою ГЕРХ (2-га група) було виявлено достовірно ($p < 0,05$) максимальні значення греліну у пацієнтів з рефлюкс-

езофагітом стадії В, при дослідженні рівнів лептину залежно від ступеню езофагіту нам не вдалось виявити статистично значущих відмінностей (p = 0,271, метод: Критерій Краскела–Уолліса).

16. Інфікованість H.pylori у 2-й групі (ГЕРХ) склала 35%, що має статистично значиму відмінність (p=0,02 критерій Вілкоксона) від показників контамінації при поєднаній патології (ГЕРХ+ЦД 2-го типу) 13,33%. Нами не знайдено статистично значимої залежності (p=0,849) між інфікованістю H.pylori та наявністю езофагіту у досліджуваних хворих.

Результати власних досліджень цього розділу було представлено в наступних публікаціях:

1. Бондар-Келеберда О.С. Особливості ліпідного та вуглеводного обмінів у пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою на тлі цукрового діабету 2-го типу залежно від наявності ожиріння. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2023; 2 (Б): 111-120 [210].

2. Журавльова Л.В., Бондар-Келеберда О.С. Патогенетична роль греліну та лептину при коморбідному перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та цукрового діабету 2 типу. Сучасна гастроентерологія. 2024;1:5-13 [214].

3. Bondar-Keleberda O. The role of ghrelin and leptin in the formation of morphological changes esophagus of patients with gastroesofageal reflux disease against type 2 diabetes. EUREKA: Health Sciences. 2023; 4, 24–33 [26].

4. Бондар-Келеберда О.С. Показники греліну залежно від статі у пацієнтів з коморбідним перебігом гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та цукрового діабету 2-го типу. Збірник матеріалів фестивалю молодіжної науки 2024 «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 15-17 січня 2024 р.), с. 18 [211].

5. Бондар-Келеберда О.С. Показники лептину залежно від статі у пацієнтів з коморбідним перебігом гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та цукрового діабету 2-го типу. Збірник матеріалів фестивалю молодіжної науки 2024 «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 15-17 січня 2024 р.), с. 18-19 [212].

РОЗДІЛ 5

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГЕРХ У ПОЄДНАННІ З ЦД 2-ГО ТИПУ

Насьогодні багато науковців займаються дослідженням коморбідної патології, а саме ГЕРХ на тіл ЦД 2-го типу. Багато ускладнень, що формуються на тлі глікемічних змін в організмі, а саме ДН може призводити до загрозливих життю станів та значно погіршувати якість життя пацієнтів. Важливу роль у формуванні ДН на тлі ЦД 2-го типу належить оксидативному стресу, так як він призводить до патологічних змін ендотелію судин, ураження волокон периферичних нервів та до змін реологічних властивостей крові. Тож, враховуючи вищезазначене, доцільність призначення антиоксидантів в якості комбінованої терапії ГЕРХ та ЦД 2-го типу є обґрунтовано [216].

Під час проведення дослідження, ми намагались дослідити вплив АЛК як потужного антиоксиданта не тільки на прояви ДН, а й на СОС. Так, група пацієнтів з поєднаною патологією (ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу) була розділена на 2 підгрупи. 25 осіб приймали стандартну терапію (1-ша підгрупа) та 29 пацієнтів (2-га підгрупа) - запропонована терапія (стандартна терапія+додавання АЛК згідно запропонованої схеми). Контрольне дослідження проводили через 3 місяці після лікування та не всім мали змогу провести обстеження, так як через різні обставини пацієнти не змогли його пройти (із 60 чоловік 1-ої групи через 3 місяці після лікування дослідження провели у 54 осіб). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку. Пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях КНП ХОР «ОКЛ» та через 3 місяці після лікування їм проводили повторне дослідження в амбулаторних умовах на базі ЦНДЛ ХНМУ.

Лікування пацієнтів 1-ої підгрупи з ЦД 2-го типу та ГЕРХ (стандартна терапія) проводили згідно з наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. [219] та наказом МОЗ України № 943 від 31.10.2013р. [218].

Лікування пацієнтів 2-ої підгрупи з ЦД 2-го типу та ГЕРХ (запропонована терапія) проводили згідно з наказами МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. [220], № 943 від 31.10.2013р. [219] та з додаванням АЛК у дозі 600 мг+200,0 фізіологічного розчину натрію хлориду 0,9% внутрішньовенно крапельно на протязі 10-ти днів стаціонарного лікування та в таблетованій формі АЛК у дозі 600 мг/день перорально на протязі 3-х місяців.

Всім пацієнтам проводили визначення досліджуваних показників до та після проведеного лікування, а саме, визначення ІМТ, рівнів глюкози крові, HbA1C, ЗХ, ТГ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, КА, інсуліну, HOMA-IR, рівнів греліну та лептину.

Додатково було проаналізовано відмінність скарг у досліджуваних підгрупах. Так, у підгрупі пацієнтів, що отримували запропоновану терапію, після лікування виявлено достовірно ($p < 0,05$) менші прояви таких скарг, як болі в епігастрії, регургітація та симптоми, характерні для ІХС. Результати представлені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Клінічні прояви ГЕРХ в межах групи ГЕРХ+ЦД 2-го типу (1-ша група) після лікування в підгрупах стандартної та запропонованої терапії

Скарги пацієнтів	**Стандартна терапія N=25**		**Запропонована терапія N=28**		**Значення p**
	Абс.	%	Абс.	%	
Біль у лівому підребер'ї	4	16	1	3.6	0,142
Біль у правому підребер'ї	3	12	2	7.1	0,445

Біль в підребер'ї з обох боків	5	20	3	10.7	0,288
Біль внизу живота	6	24	4	14.3	0,291
Біль в епігастрії	6	24	1	3,6	*0,035
Печія	5	20	2	7.1	0,166
Гіркота у роті	6	24	4	14.3	0,291
Нудота, блювота	3	12	1	3.6	0,263
Важкість у шлунку	1	4	0		0,472
Регурітація	7	28	2	7.1	*0,048
Урчання	2	8	0		0,218
Здуття	6	24	2	10.7	0,092
Пронос	3	12	1	3.6	0,263
Закрепи	1	4	0		0,472
Атипові скарги					
Хронічний кашель, напади кашлю та задухи	1	4	1	3.6	0,726
Симптоми характерні для ІХС	11	44	5	21.4	*0,038
Колючі болі та свербіж шкірних покривів	2	8	0		0,218

*Відмінності показників статистично значущі (р <0,05) *U*-Критерій Манна Уітні;

В ході дослідження нами було виконано аналіз показників ліпідного та вуглеводного обмінів у підгрупі 1 (ГЕРХ+ЦД 2-го типу+стандартна терапія). Результати дослідження представлені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Показники ліпідного та вуглеводного обмінів у пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу (1-ша підгрупа) до лікування та після проведеного лікування за стандартною методикою.

Показники	**До терапії**	**Після терапії**	**p**
Глюкоза, ммоль/л	10,85±4,69	8,73±2,02	*0,043

Інсулін, мМО/л	17,78±8,79	13,40±4,85	*0,034
HbA1C, %	8,95±1,94	7,88±0,85	*0,015
HOMA-IR	9,18±7,98	5,20±2,26	*0,020
Грелін, нг/мл	0,99±0,41	1,09±0,45	0,421
Лептин, нг/мл	19,04±9,48	16,66±7,14	0,320
ЗХ, ммоль/л	5,36±1,37	4,87±1,19	0,178
ТГ, ммоль/л	1,86±0,69	1,65±0,55	0,241
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,37±0,23	1,51±0,26	0,053
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,50±1,34	3,36±1,29	0,709
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	0,99±0,22	0,93±0,20	0,322
КА, Од	2,99±1,12	2,34±1,56	0,102
ІМТ, кг/м²	29,57±6,98	28,98±6,84	0,764

*Відмінності показників статистично значущі (p <0,05) *U*-Критерій Манна Уітні;

Згідно результатів, представлених в таблиці 5.2, можемо зробити висновки, що на тлі проведеної стандартної терапії було виявлено покращення всіх досліджуваних показників, у порівнянні з показниками до проденого лікування, але достовірним (p <0,05) було покращення таких показників, як: глюкоза, ммоль/л (10,85±4,69 та 8,73±2,02), Інсулін, мМО/л (17,78±8,79 та 13,40±4,85), HbA1C, % (8,95±1,94 та 7,88±0,85) та HOMA-IR (9,18±7,98 та 5,20±2,26). Рівень греліну після проведеної терапії був вищим, ніж до лікування (1,09±0,45 та 0,99±0,41 відповідно), а рівень лептину після лікування був нищим, порівняно з результатами до терапії (16,66±7,14 та 19,04±9,48 відповідно) [209].

При порівнянні показників вуглеводного, ліпідного обмінів, рівнів греліну та лептину у підгрупі 2 (ГЕРХ+ЦД 2-го типу+запропонована терапія) були отримані такі дані (Табл.5.3).

Таблиця 5.3

Показники ліпідного та вуглеводного обмінів у пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу до лікування та після запропонованого лікування (з додаванням АЛК, 2-га підгрупа).

Показники	До терапії	Після терапії	p
Глюкоза, ммоль/л	11,87±4,41	8,58±2,38	*0,001
Інсулін, мМО/л	19,73±8,20	16,77±6,97	0,144
HbA1C, %	9,29±2,29	7,90±1,95	*0,016
HOMA-IR	10,10±4,83	6,87±3,29	*0,004
Грелін, нг/мл	0,93±0,52	1,22±0,59	*0,046
Лептин, нг/мл	20,75±9,09	16,39±6.88	*0,044
ЗХ, ммоль/л	5,61±1,96	5,05±1,76	0,257
ТГ, ммоль/л	1,48±0,48	1,22±0,39	*0,024
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,36±0,23	1,52±0,26	*0,015
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,28±0,98	2,86±0,85	0,081
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	1,02±0,23	0,88±0,20	*0,024
КА, Од	3,19±1,47	2,37±1,18	*0,022
ІМТ, кг/м²	27,85±7,46	26,46±7,09	0,469

*Відмінності показників статистично значущі (p <0,05) *U*-Критерій Манна Уітні;

Згідно даних, представлених в таблиці 5.3, було виявлено покращення всіх досліджуваних показників, але достовірне (p <0,05) покращення біохімічних показників після проведеної запропонованої терапії з додавання АЛК си спостергіли таких показників, як глюкоза (ммоль/л) (11,87±4,41 та 8,58±2,38), HbA1C, % (9,29±2,29 та 7,90±1,95) та HOMA-IR (10,10±4,83 та 6,87±3,29), ТГ (ммоль/л) (1,48±0,48 та 1,22±0,39), ХС-ЛПВЩ (ммоль/л) (1,36±0,23 та 1,52±0,26), ХС-ЛПДНЩ (ммоль/л) (1,02±0,23 та 0,88±0,20) та КА (Од) (3,19±1,47 та 2,37±1,18). Рівні греліну (нг/мл) були достовірно більшими після проведеного запропонованого лікування (0,93±0,52 та 1,22±0,59 відповідно), а рівні лептину (нг/мл) були достовірно меншими після проведеної терапії (20,75±9,09 та 16,39±6,88 відповідно) [209].

Якщо проаналізувати дані, отримані в ході порівняння стандартної та запропонованої терапії, може дійти висновку, що у підгрупі 1 (ГЕРХ+ЦД2-го типу+стандартна терапія) було зафіксовано достовірне (p <0,05) покращення 4-х досліджуваних показників із загальних 13-ти (глюкоза (ммоль/л), інсулін (мМО/л), HbA1C (%) та HOMA-IR), тоді як у підгрупі 2 (ГЕРХ+ЦД 2-го типу+запропонована терапія з додаванням АЛК) було виявлено достовірне (p <0,05) покращення 9-ти показників (глюкоза (ммоль/л), HbA1C (%), HOMA-IR, ТГ (ммоль/л), ХС-ЛПВЩ (ммоль/л), ХС-ЛПДНЩ (ммоль/л), КА (Од), грелін (нг/мл), лептин (нг/мл)). Рівні греліну (нг/мл) були достовірно більшими після проведеного запропонованого лікування (0,93±0,52 та 1,22±0,59 відповідно), а рівні лептину (нг/мл) були достовірно меншими після проведеної терапії (20,75±9,09 та 16,39±6,88 відповідно) [209].

Висновки до розділу 5:

1. При порівнянні скарг пацієнтів у підгрупах зі стандартною схемою лікування та тих, що отримували запропоновану терапію зафіксовано достовірно меншу частоту прояву таких симптомів як болі в епігастрії, регургітація та симптоми, характерні для ІХС у підгрупі з запропонованим лікуванням (p <0,05).

2. При дослідженні вуглеводного та ліпідного обмінів у підгрупі пацієнтів, що отримували стандартну терапію спостерігали покращення всіх показників, але достовірне (p <0,05) покращення було зафіксовано глюкози (ммоль/л), інсуліну (мМО/мл), HbA1C (%), та HOMA-IR. Було зафіксовано збільшення греліну (нг/мл) після проведеного лікування (0,99±0,41 та 1,09±0,45) та зниження лептину (нг/мл) (19,04±9,48 та 16,66±7,14) після проведеного лікування у 1-й підгрупі (ГЕРХ+ЦД 2-го типу+стандартна терапія), але нам не вдалося отримати достовірних результатів (p =0,421 та p =0,320 відповідно).

3. У пацієнтів 2-ої підгрупи (ГЕРХ+ЦД 2-го типу+запропонована терапія з додаванням АЛК) виявлено покращення всіх біохімічних показників після проведеної терапії, але достовірні (p <0,05) зміни були зафіксовані таких показників, як глюкоза (ммоль/л), HbA1C (%), HOMA-IR, ТГ (ммоль/л), ХС-ЛПВЩ (ммоль/л), ХС-ЛПДНЩ (ммоль/л) та КА (Од). Було виявлено достовірне (p <0,05) збільшення греліну (нг/мл) після проведеного лікування (0,93±0,52 та 1,22±0,59) та зниження лептину (нг/мл) (20,75±9,09 та 16,39±6,88).

4. АЛК позитивно впливає на стан вуглеводного та ліпідного обмінів, покращуючи показники останніх. Додавання АЛК до стандартної терапії ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу показало достовірне (p <0,05) покращення досліджуваних показників (глюкоза, HbA1C, % HOMA-IR, ТГ, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ та КА, грелін, лептин). Виходячи з того, що референтні значення греліну та лептину на сьогодні лише на етапі дослідження, можемо припустити, що на тлі зниження добре вивчених показників ліпідного та вуглеводного обмінів, збільшення греліну та зниження лептину має позитивний вплив на клінічну картину прояву ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу та в подальшому може використовуватись як маркер ефективного лікування ГЕРХ у поєднанні з ЦД 2-го типу [209].

Результати власних досліджень цього розділу презентовано в наступних наукових роботах:

1. Журавльова Л.В., Бондар-Келеберда О.С. Місце α-ліпоєвої кислоти у лікуванні пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою на тлі цукрового діабету 2-го типу. Українській терапевтичний журнал. 2024; 1: 37-42 [209].

РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Тема зайвої ваги та пов'язаних знею захворювань турбує науковців останнім часом перш за все тому, щоб якомога раніше вплинути на позитивне прогресування ожиріння та знизити розвиток можливих ускладнень. Одним із захворювань, яке тісно пов'язане з проблемами зайвої ваги є ЦД 2-го типу, так як вплив гормонально активних речовин (адипокіни), що продукуються жировою тканиною може формувати зміни вуглеводного, ліпідного обмінів, призводити до ІР та впливати на прояви оксидативного стресу. Проблема теоретичних знань щодо формування та прогресування ЦД 2-го типу на тлі метаболічних змін та ожиріння є достеменно не вивченою насьогодні та зацікавлює науковців все більше.

Останнім часом ми можемо частіше спостерігати поєднаний перебіг тих чи інших патологій, а саме ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу, так як зявляються дані щодо причинного зв'язку виникнення порушень функції НСС з дисбалансом адипоцитокінів на тлі зайвої ваги чи з проявами ДН як ускладнення ЦД 2-го типу на тлі тривалої неконтрольованої гіперглікемії. ГЕРХ ми відносимо до кислотозалежних патологій та під час тривалого недіагностованого лікування частіше ми можемо встановити даний діагноз тільки через якийсь проміжок часу, коли вже є більш негативні зміни СОС. Перш за все це призводить до модифікації, погіршення способу життя, а саме змін психоемоційної сфери та пристосування до неприємних симптомів, притаманним ГЕРХ.

Постає питання про можливі діагностичні маркери, за допомогою яких менш інвазивними способом ми зможемо раніше виявляти зміни МКС на тлі ЦД 2-го типу та попереджувати загрозливі життю ускладнення та оптимізувати схеми медикаментозної корекції задля того, щоб зменшити тенденцію до оперативного лікування.

В даній науково-дослідній роботі ми вивчали можливі зв'язки рівнів греліну зі змінами СОС на тлі ЦД 2-го типу, залежно від ІМТ та оптимізували схему медикаментозної корекції даних нозологій.

Робота виконувалась на базі КНП ХОР ОКЛ в ендокринологічному, гастроентерологічному відділеннях, на кафедрі внутрішньої медицини №3 та ендокринології ХНМУ («Оптимізація діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології», № держреєстрації: 0118U000950 КПКВК 2301020 – прикладна, 2018 - 2024 рр., «Удосконалення ефективності діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології», № держреєстрації: 0120U102569 КПКВК 2301020 – прикладна, 2020 – 2024 рр.). Лабораторні та інструментальні методи контрольованого клінічного дослідження проводили у співробітництві з ЦНДЛ ХНМУ. Протокол дослідження був затверджений Комітетом з біоетики ХНМУ (реєстраційний номер 0118U000950).

До дослідження ми залучили 120 пацієнтів, що відповідали критеріям включення/виключення, які знаходились на лікуванні в стаціонарних відділеннях КНП ХОР ОКЛ (гастроентерологічне та ендокринологічне) в період з 2018р по 2021 роки. До групи контролю увійшли 20 осіб, які не страждають на ЦД 2-го типу, ГЕРХ та не мають НМТ (були набрані випадковим чином та ретельно обстежені).

Всі пацієнти були розподілені на три групи: 1-ша група – 60 пацієнтів з ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу, 2-га група – 20 пацієнтів з ГЕРХ, 3-тя група - 20 пацієнтів з ізольованим ЦД 2-го типу, група контролю - 20 практично здорових осіб, без наявності ЦД 2-го типу, ожиріння та ГЕРХ, які не підпадають під критерії виключення.

В ході дослідження був додатковий розподіл пацієнтів 1-ої групи (ГЕРХ+ЦД 2-го типу) на 2 підгрупи: 27 осіб з нормальною вагою та 33 пацієнта з НМТ або наявності ожиріння різного ступеню. Під час проведення

порівняння показників, що досліджувались в ході НДР після проведеного лікування, проводився додатковий розподіл пацієнтів 1-ої групи на 2 підгрупи : 25 хворих, що отримували стандартну терапію та 29 пацієнтів із запропонованою схемою лікування.

Діагностику ЦД 2-го типу проводили відповідно до класифікації порушень глікемії Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (1999 р., перегляд 2006 р.) та згідно з наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р., за вказівками якого було підібрано схеми лікування [219]. Було проведено верифікацію діагнозу ЦД 2-го типу, визначення ІМТ, ступеню компенсації вуглеводного обміну (рівні глюкози в сироватці крові натще, HbA1C, інсуліну та HOMA-IR). Було проведено визначення показників ліпідного спектру крові (ЗХ, ТГ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ та КА), греліну та лептину, консультації суміжних спеціалістів.

Діагностику ГЕРХ проводили на підставі скарг (опитувальник), анамнезу, результатів клініко-лабораторних та інструментальних досліджень, згідно з наказом МОЗ України № 943 від 31.10.2013р., згідно з яким проводили медикаментозну терапію [218]. Були враховані Європейські та Американські стандарти діагностики та лікування. Ступінь ерозивного ураження стравоходу та стан його морфологічної картини оцінювали за Лос-Анджелеською класифікацією [137]. До програми дослідження було включено верифікацію клінічного діагнозу, визначення показників вуглеводного (рівню глюкози крові, HbA1C, інсуліну, HOMA-IR) та ліпідного обмінів (ЗХ, ТГ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ та КА), оцінку стану СОС та інфікованість H.Pylori, визначення рівнів греліну та лептину [2,3].

За статтю й віком пацієнтів розподіляли згідно з переглянутими у 2015 р. стандартами міжнародної класифікації вікових періодів ВООЗ 2015 р. [205]. В загальній кількості хворих - 44 (44%) чоловіків та 56 (56%) жінок.

Середній вік пацієнтів у групі поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу становив 59,13±1,26 років; у 2-й групі пацієнтів з ізольованою ГЕРХ – 56,05±3,38, у групі з ЦД 2-го типу- 56,60±2,32 років. Нами не було виявлено статистично значущих відмінностей між пацієнтами досліджуваних груп за віковими показниками та гендерною ознакою (p> 0,05), що дозволило порівнювати групи між собою. Досліджувані групи за віком та статтю були репрезентативними до контрольної групи, що дозволило зробити обґрунтовані висновки щодо наявності кореляційних зв'язків рівню цитокінів з антропометричними даними, показниками вуглеводного, ліпідного обмінів та станом МКС.

Під час вивчення МКС у пацієнтів досліджуваних груп (2-га група) було встановлено статистично значущі (p < 0,05) відмінності ступеню езофагіту в залежності від ІМТ (у пацієнтів зі збільшенням ІМТ групи ізольованої ГЕРХ ми спостерігали гірші зміни СОС за результатами ЕФГДС).

В ході дослідження ми проаналізували прояви скарг у пацієнтів досліджуваних груп залежно від гендерних особливостец, ІМТ та тривалості захворювання на ЦД 2-го типу. Так, вивчаючи групу поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу (1-ша група) та прояви скарг залежно від статі виявлено, що скарги на болі в епігастрії чоловіки відчували у два рази менше (37,5%), ніж жінки – 75% (відношення шансів (ВШ)=9,75 (95% довірчий інтервал (ДІ) [1,12-41,75]; χ^2=4,36; досягнутий рівень значимості p=0,0037; чутливість-0,900, специфічність-0,520)).

Під час оцінки проявів гастроентерологічних скарг у 1-й групі (ГЕРХ+ЦД 2-го типу), залежно від ІМТ виявлено, що скарги, притаманні ГЕРХ частіше турбували пацієнтів підгрупи з надлишковою вагою та ожирінням різного ступеню. Скарги на печію, в підгрупі з ожирінням групи 1 (ГЕРХ+ЦД 2-го типу) спостерігались частіше у 7,4 рази порівняно з підгрупою пацієнтів, які мали нормальну вагу (ВШ=89,13[12,82-337,77], χ^2=35,06; досягнутий рівень значимості p<0,0001; чутливість-0,886,

специфічність-0,92). Так, достовірна (p<0,001) більшість пацієнтів відмічали печію з наявністю 2-ої стадії ожиріння, порівняно з пацієнтами, які мали нормальну вагу або невеликий її надлишок. Симптоми, притаманні кардіологічним захворюванням турбували хворих з підвищеною масою тіла групи 1 (ГЕРХ+ЦД 2-го типу) більше у 12,3 рази, у порівнянні з особами з ІМТ до 25 кг/м² (ВШ=5,0[1,58-14,10], χ^2=6,95; досягнутий рівень значимості p=0,008; чутливість-0,750, специфічність-0,625).

На основі зібраного анамнезу та опрацювання характеристики скарг залежно від того чи іншого досліджуваного показника, у групі поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу (1-ша група) ми дослідили прогнозування виникнення скарг залежно від ІМТ та тривалості ЦД 2-го типу. Так, встановлено, що при значенні показника ІМТ вище або рівне 35 кг/м², прогнозується виникнення скарг на печію (чутливість і специфічність склали 88,9% і 100% відповідно). Тривалість захворювання на ЦД 2-го типу від двох і більше років може призвести до розвитку скарг на регургітацію та виникнення ГЕРХ -100%, 18-ть років може призвести до появи гіркоти в роті у 82,4% пацієнтів, а більше 18-ти років-у 100% пацієнтів з ЦД 2-го типу.

На основі вищенаведених даних, для скринінгу ГЕРХ ми *розробили* опитувальник з урахуванням скарг та анамнезу пацієнта. Максимально можлива сума балів становить 18. Діагноз «ГЕРХ» встановлюється на підставі суми балів проведеного опитування, яка ≥8 та потребує підтвердження всім хворим за допомогою ЕФГДС задля виявлення ступеню змін МКС.

Нами було досліджено показники ліпідного та вуглеводного обмінів залежно від гендерних особливостей у досліджуваних групах. Так, у 1-й групі статистично значущими (p <0,05) були кореляційні зв'язки таких показників залежно від статі, як: ЗХ (r=-0,300907, p=0,019), ТГ (r=-0,320944, p=0,019), ХС-ЛПВЩ (r=-0,688449, p=0,001) та КА (r=-0,323140, p=0,012) (обернені, середньої сили). Достовірно більш високі значення таких

показників, як ЗХ, ТГ, ХС-ЛПВЩ та КА були у осіб жіночої статі (p <0,05). При дослідженні показників вуглеводного та ліпідного обмінів залежно від статі у групі пацієнтів з ізольованою ГЕРХ (2-га група) було виявлено, що такі показники як ТГ (r=-0,461000, p=0,041), ХС-ЛПНЩ (r=-0,609096, p=0,004) мали достовірні (p <0,05) обернені середньої сили кореляційні зв'язки зі статтю, а показник ХС-ЛПВЩ мав достовірний обернений тісний зв'язок (r=-0,918214, p=0,001). У жінок достовірно (p <0,05) були вищими рівні ТГ та ХС-ЛПНЩ, а ХС-ЛПВЩ були вищими у чоловіків. На основі вищенаведених даних, ми намагались провести аналіз прогнозування показника «стать» залежно від показників ліпідного обміну, а саме ХС-ЛПВЩ та ХС-ЛПНЩ. Так, Шанси вияву чоловічої статі, залежно від показників ХС-ЛПВЩ та ХС-ЛПНЩ прогнозувались при значенні показників «ХС-ЛПВЩ» ≤1,300 та «ХС-ЛПНЩ ≤3,250». У групі пацієнтів з ЦД 2-го типу не було виявлено статистично значущих відмінностей показників вуглеводного, ліпідного обмінів, залежно від статі (p >0,05).

Ми провели аналіз зв'язку біохімічних показників з ІМТ у досліджуваних групах. Так, у групі поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу (1-ша група) достовірними (p <0,05) були кореляційні зв'язки таких показників з ІМТ, як інсулін (r=0,349, прямий середньої сили), ЗХ (r=0,414, прямий середньої сили), ТГ (r=0,358, прямий середньої сили), ХС-ЛПВЩ (r=0,27,прямий слабкий) та КА (r=0,605, прямий середньої сили). Під час аналізу підгруп з ожирінням різного ступеню та з нормальною вагою або невеликим надлишком групи 1, було достовірно зафіксовано (p<0,05) збільшення ІМТ, інсуліну, HbA1C, HOMA-IR, ЗХ, ТГ та КА у підгрупі ЦД 2-го типу+ГЕРХ з ожирінням різного ступеню. При опрацюванні результатів дослідження пацієнтів 2-ої групи (залежність показників ліпідного, вуглеводного обмінів з ІМТ) достовірними (p <0,05) були кореляційні зв'язки таких показників з ІМТ як інсулін (r=0,481, прямий середньої сили), HOMA-IR (r=0,453, прямий середньої сили), ХС-ЛПВЩ (r=-0,453, обернений

середньої сили) та КА (r=0,722, прямий сильний). У пацієнтів групи ізольованого ЦД 2-го типу (3-тя група) достовірними (p <0,05) були кореляційні зв'язки таких показників з ІМТ як інсулін (r=0,616, прямий середньої сили), HOMA-IR (r=0,473, прямий середньої сили), ТГ (r=0,680, прямий середньої сили), ХС-ЛПВЩ (r=0,647, прямий середньої сили), ХС-ЛПНЩ (r=-0,465, обернений середньої сили) та ХС-ЛПДНЩ (r=-0,481, обернений середньої сили).

В ході дослідження ми вивчали показники лептину та греліну у досліджуваних групах. Виявлено, що достовірні (p <0,05) максимальні значення лептину були виявлені у 1-й групі (ГЕРХ+ЦД 2-го типу) (18,87±1,22, p=0,0000002), а концентрація греліну була достовірно (p <0,05) найвищою у 2-й групі (ГЕРХ) (1,54±0,36, p=0,0004). Під час вивчення показників греліну та лептину залежно від ІМТ виявлено, що пацієнти 1-ої групи (поєднаний перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу) ІМТ яких становив ≥30 мали більш низькі значення греліну і вищі значення лептину при порівнянні зі здоровими особами.

У всіх аналізованих групах дослідження було виявлено статистично значущу (p<0,05) пряму кореляцію між ІМТ та лептином і обернену кореляцію між ІМТ греліном.

Нами було проведено аналіз залежності показників вуглеводного та ліпідного обмінів від концентрації греліну та лептину. Так, у пацієнтів групи поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу (1-ша група) достовірно (p <0,05) визначено прямі середньої сили кореляційні зв'язки інсуліну від концентрації лептину (r = 0,410;p=0,001), HOMA-IR (r = 0,304;p=0,0018), ЗХ (r = 0,353;p=0,006), ТГ (r = 0,345;p=0,007), ХС-ЛПВЩ (r = 0,351;p=0,006) та КА (r = 0,555;p=0,001). Залежність показників від рівнів греліну була такою: достовірна зворотня слабкої сили кореляційна залежність ТГ від концентрації греліну (r = -0,285;p=0,0027), достовірний зворотній середньої сили

кореляційний зв'язок між КА (r = -0,532;p=0,001), ІМТ (r = -0,686;p=0,001) та греліном.

Ми провели співставлення залежностей між показниками вуглеводного та ліпідного обмінів з показниками греліну та лептину одночасно (парні кореляції). У пацієнтів 1-ої групи, такі показники, як ТГ, КА та ІМТ достовірно корелювали з греліном та лептином. Так, між ТГ та греліном виявлений достовірний зворотній слабкої сили кореляційний зв'язок (r = -0,285;p=0,0027), між ТГ та лептином - достовірний прямий середньої сили (r = 0,345;p=0,007). КА достовірно прямо з середньою силою залежить від концентрації лептину (r = 0,555;p=0,001) та щодо зв'язку з концентрацією греліну виявлено достовірний зворотній середньої сили кореляційний зв'язок (r = -0,532;p=0,001). Між ІМТ та концентраціями греліну та лептину були встановлені такі зв'язки: достовірний прямий сильний кореляційний зв'язок між ІМТ та лептином (r = 0,890;p=0,01) та достовірний зворотній середньої сили кореляційний зв'язок між ІМТ та греліном (r = -0,686;p=0,001).

У 2-й групі пацієнтів (ГЕРХ) при дослідженні парних кореляцій показників ліпідного та вуглеводного обмінів з показниками греліну та лептину виявлено прямі середньої сили кореляційні зв'язки між такими показниками і лептином, як глюкоза (r = 0,5406; p=0,014), інсулін (r = 0,4684;p=0,037), НвА1С (r = 0,4553; p=0,044), HOMA-IR (r = 0,6014; p=0,005) та КА (r = 0,6509; p=0,002). Між ІМТ та лептином встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок (r = 0,8249; p=0,001). ХС - ЛПВЩ (r = -0,5741;p=0,001), достовірно зворотно з середньою силою корелював з концентрацією лептину. ІМТ достовірно зворотно з середньою силою корелював з греліном (r = -0,555;p=0,001). ІМТ достовірно прямо сильно залежав від концентрації лептину (r = 0,8249; p=0,000) та достовірно зворотно з середньою силою з концентрацією греліну (r = -0,555;p=0,001).

У пацієнтів 3-ої групи (ЦД 2-го типу) встановлено такі кореляційні зв'язки: достовірні прямі середньої сили кореляційні зв'язки інсуліну

(r = 0,5108; p=0,021), ТГ (r = 0,6777; p=0,001) та ХС-ЛПВЩ (r = 0,6951; p=0,001) з показниками лептину. Між НвА1С та лептином встановлено достовірний зворотній середньої сили кореляційний зв'язок (r = -0,4508; p=0,046). Парні кореляції виявлено інсуліну (r = -0,5004; p=0,0025), (r = 0,5108; p=0,0021) ТГ (r = -0,5324; p=0,016), (r = 0,6777; p=0,001) та ХС-ЛПВЩ (r = -0,4642; p=0,039), (r = 0,6951; p=0,001)з греліном та лептином. У пацієнтів групи ГЕРХ+ЦД 2-го типу виявлено достовірний обернений середньої сили кореляційний зв'язок концентрації греліну з показниками лептину (r = -0,5531; p=0,00005).

В ході дослідження ми проаналізували рівні греліну та лептину у групі поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го типу залежно від ступеню компенсації вуглеводного обміну. Так, у пацієнтів з субкомпенсованим перебігом ЦД 2-го типу рівні греліну були меншими, а при компенсації ЦД 2-го типу вищими (0,82±0,61-1,08 та 1,01±0,85-1,12 відповідно). При дослідженні рівнів лептину відносно ступеню компенсації вуглеводного обміну у пацієнтів 1-ої групи виявлено, що меншими були рівні лептину при компенсації ЦД 2-го типу, а вищими при субкомпенсації ЦД 2-го типу (10,05±8,32-23,07 та 19,65±12,80-25,12 відповідно). При опрацюванні даних, отриманих в ході дослідження пацієнтів з ізольованим ЦД 2-го типу (3-тя група) нижчі рівні греліну ми спостерігали у пацієнтів з субкомпенсованим перебігом ЦД 2-го типу (0,63±0,63-0,63 та 0,93±0,75-1,84 відповідно), а концентрація лептину була нижчою у пацієнтів з компенсованим ЦД 2-го типу (12,77±12,77-12,77 та 14,61±11,83-16,11 відповідно). З вищенаведеної інформації випливає, що вищі цифри греліну та нижчі лептину можуть бути сприятливими предикторами компенсації ЦД 2-го типу. з компенсованим перебігом ЦД 2-го типу.

Задля покращення діагностики ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу, з урахуванням факторів, які містять діагностичну цінність (грелін (ВШ = 0,453 [95,0 ДІ 0,231–0,889], p = 0,021), лептин (ВШ = 1,295 [95,0 % ДІ 1,099–1,526],

p = 0,002), HbA1C (ВШ = 0,391 [95,0 % ДІ 0,246–0,624], p = 0,0001); HOMA-IR (ВШ = 1,438 [95,0 % ДІ 1,110–1,864], p = 0,006); ІМТ (ВШ = 0,717 [95,0 % ДІ 0,596–0,864], p = 0,0005), ХС-ЛПДНЩ (ВШ = 12,411 [95,0 % ДІ 0,842–183,029], p = 0,067)) ми побудували прогностичну модель формування ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу, яка містить у собі формулу (6.1), отриману внаслідок застосування логістичної регресії (статистичний метод):

$$Y= \exp(11{,}29 - 0.79 \times \text{грелін} + 0.26 \times \text{лептин} - 0.94 \times \text{HbA1C} + 0.36 \times \text{HOMA\_IR} - 0{,}33 \times \text{ІМТ} + 2{,}52 \times \text{ХСЛПДНЩ}) / (1 + (\exp(11{,}29 - 0.79 \times \text{грелін} + 0.26 \times \text{лептин} - 0.94 \times \text{HbA1C} + 0.36 \times \text{HOMA\_IR} - 0{,}33 \times \text{ІМТ} + 2{,}52 \times \text{ХСЛПДНЩ}))) \quad (6.1)$$

За результатами побудованої формули діапазон коливань може бути від 0 до 1. Якщо $Y>0{,}5$ то це свідчить про формування ГЕРХ, якщо $Y<0{,}5$ то результат прогнозу негативний.

В ході опрацювання результатів дослідження ми вивчали зміни концентрацій греліну та лептину залежно від стану СОС, які були виявлені за результатами ЕФГДС у групі 1 (ГЕРХ+ЦД 2-го типу) та групі 2 (ізольована ГЕРХ). Так, достовірні ($p <0{,}05$) мінімальні концентрації греліну спостерігали у пацієнтів з рефлюкс-езофагітом стадії В, порівняно з стадією А та НЕРХ у 1-й групі (0,56±0,50-0,67; 0,73±0,57-0,87 та 0,92±0,73-1,20 відповідно). Максимальні концентрації лептину були зафіксовані у пацієнтів з рефлюкс-езофагітом стадії В, але нам не вдалось виявити статистично значимих результатів ($p>0{,}05$).

У пацієнтів 2-ої групи (ГЕРХ) було виявлено достовірно ($p < 0{,}05$) максимальні значення греліну у пацієнтів з рефлюкс-езофагітом стадії В, при дослідженні рівнів лептину залежно від ступеню езофагіту нам не вдалось виявити статистично значущих відмінностей ($p = 0{,}271$, метод: Критерій Краскела–Уолліса).

Ми вивчали ступінь інфікованості H.pylori залежно від наявності езофагіту. У 2-й групі (ГЕРХ) ступінь інфікованості H.pylori склала 35%, що має статистично значиму відмінність (p=0,02 критерій Вілкоксона) від показників контамінації при поєднаній патології (ГЕРХ+ЦД 2-го типу) 13,33% та нами не знайдено статистично значимої залежності (p=0,849) між інфікованістю H.pylori та наявністю езофагіту у досліджуваних хворих.

В ході дослідження для досягнення мети нашої НДР ми оптимізували схему медикаментозної корекції порушень МКС на тлі ЦД 2-го типу. Так, ми проводили співставлення скарг та лабораторних досліджень у двох підгрупах пацієнтів групи поєднаного перебігу ГЕРХ та ЦД 2-го залежно від того, яку терапію вони отримували-стандартну чи запропоновану з додаванням АЛК. Тож, при порівнянні скарг пацієнтів у підгрупах зі стандартною схемою лікування та тих, що отримували запропоновану терапію зафіксовано достовірно меншу частоту прояву таких симптомів як болі в епігастрії, регургітація та симптоми, характерні для ІХС у підгрупі з запропонованим лікуванням (p <0,05).

При дослідженні вуглеводного та ліпідного обмінів у підгрупі пацієнтів, що отримували стандартну терапію спостерігали покращення всіх показників, але достовірне (p <0,05) покращення було зафіксовано глюкози (ммоль/л), інсуліну (мМО/мл), HbA1C (%), та HOMA-IR. Було зафіксовано збільшення греліну (нг/мл) після проведеного лікування (0,99±0,41 та 1,09±0,45) та зниження лептину (нг/мл) (19,04±9,48 та 16,66±7,14) після проведеного лікування у 1-й підгрупі (ГЕРХ+ЦД 2-го типу+стандартна терапія), але нам не вдалося отримати достовірних результатів (p =0,421 та p =0,320 відповідно).

У пацієнтів 2-ої підгрупи (ГЕРХ+ЦД 2-го типу+запропонована терапія з додаванням АЛК) виявлено покращення всіх біохімічних показників після проведеної терапії, але достовірні (p <0,05) зміни були зафіксовані таких показників, як глюкоза (ммоль/л), HbA1C (%), HOMA-IR, ТГ (ммоль/л), ХС-

ЛПВЩ (ммоль/л), ХС-ЛПДНЩ (ммоль/л) та КА (Од). Було виявлено достовірне ($p < 0,05$) збільшення греліну (нг/мл) після проведеного лікування (0,93±0,52 та 1,22±0,59) та зниження лептину (нг/мл) (20,75±9,09 та 16,39±6,88).

Систематизувавши проведене дослідження, можемо говорити про те, що важливими діагностичними маркерами порушень вуглеводного, ліпідного обмінів, які можуть впливати на прогресування змін СОС на тлі ЦД 2-го типу, приймати участь у формуванні прогностичного перебігу ЦД 2-го типу, а саме контроль тривалої гіперглікемії є грелін та лептин. В ході проведеної НДР показано зв'язки показників ліпідного, вуглеводного обмінів з рівнями греліну та лептину, залежність концентрацій греліну та лептину відносно ступеню компенсації вуглеводного обміну, ІМТ та морфологічних змін СОС.

Побудована прогностична модель розвитку ГЕРХ допоможе якомога раніше виявити прояви ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу та оптимізована схема лікування з додаванням АЛК позитивно впливатиме на показники вуглеводного, ліпідного обмінів та концентрації греліну та лептину. Додавання АЛК до стандартної терапії ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу показало достовірне ($p < 0,05$) покращення досліджуваних показників (глюкоза, HbA1C, % HOMA-IR, ТГ, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ та КА, грелін, лептин). Виходячи з того, що референтні значення греліну та лептину на сьогодні лише на етапі дослідження, можемо припустити, що на тлі зниження добре вивчених показників ліпідного та вуглеводного обмінів, збільшення греліну та зниження лептину має позитивний вплив на клінічну картину прояву ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу та в подальшому може використовуватись як маркер ефективного лікування ГЕРХ у поєднанні з ЦД 2-го типу [209].

ВИСНОВКИ

1. За даними проведеної НДР є узагальнені результати щодо прояву скарг, клінічних особливостей пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу. Систематизовано знання з приводу клінічних проявів ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу залежно від трофологічного стану та тривалості гіперглікемії. Розроблено опитувальник з урахуванням скарг та анамнезу пацієнтів.

2. Наведено розгорнуту інформацію щодо показників вуглеводного обміну, ліпідного спектру крові у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу залежно від ІМТ.

3. Було отримано узагальнені дані щодо рівнів греліну та лептину у хворих на ГЕРХ та ЦД 2-го типу залежно від ступеню компенсації вуглеводного обміну, ІМТ обстежуваних пацієнтів. Дослідили наявність кореляційних зв'язків між показниками вуглеводного, ліпідного обмінів, ІМТ та рівнів греліну та лептину.

4. Було досліджено показники вуглеводного, ліпідного обмінів, рівнів греліну та лептину у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та ЦД 2-го типу, з ізольованою ГЕРХ, з ЦД 2-го типу залежно від гендерних особливостей.

5. На основі проведеного дослідження було розроблено прогностичну модель розвитку ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу з урахуванням факторів, які містять діагностичну цінність за результатами проведеного уніваріантного та мультиваріантного регресійного аналізу (грелін (ВШ = 0,453 [95,0 ДІ 0,231–0,889], p = 0,021), лептин (ВШ = 1,295 [95,0 % ДІ 1,099–1,526], p = 0,002), HbA1C (ВШ = 0,391 [95,0 % ДІ 0,246–0,624], p = 0,0001); HOMA-IR (ВШ = 1,438 [95,0 % ДІ 1,110–1,864], p = 0,006); ІМТ (ВШ = 0,717 [95,0 % ДІ 0,596–0,864], p = 0,0005), ХС-ЛПДНЩ (ВШ = 12,411 [95,0 % ДІ 0,842–183,029], p = 0,067)). За результатами побудованої формули діапазон коливань може бути від 0 до 1. Якщо $Y>0,5$ то це свідчить про формування

ГЕРХ, якщо Y<0,5 то результат прогнозу негативний. Застосування даного математичного методу діагностики буде спияти більш ранній діагностиці ГЕРХ, що дозволить мінімізувати ускладнення на тлі метаболічних змін організму.

6. Наведено узагальнену інформацію щодо ендоскопічної та морфологічної картини СОС у хворих з ГЕРХ залежно від наявності супутнього ЦД 2-го типу, ступеня порушення вуглеводного обміну, рівнів греліну та лептину. Визначили наявність та ступінь вираженості контамінації H.pylori у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та ЦД 2-го типу та з ізольованою ГЕРХ.

7. Було оптимізовано схему медикаментозної корекції ГЕРХ у хворих із супутнім ЦД 2-го типу шляхом додавання АЛК та виявлено, що у порівнянні зі стандартною терапією додавання АЛК за запропонованою схемою призводить до кращих результатів, згідно з досліджуваними біохімічними показниками та зменшенням клінічних проявів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Практичне значення отриманих результатів в ході виконання НДР лежить у розумінні важливої діагностичної цінності греліну та лептину у формуванні ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу та своєчасного її лікування :

1. Для попередження розвитку патологічних змін СОС на тлі ЦД 2-го типу рекомендовано проводити збір скарг та анамнезу пацієнтів, з урахуванням запропонованого опитувальника.

2. Важливо проводити клініко-лабораторні методи дослідження показників греліну та лептину, адже дисбаланс цих показників може призводити до змін у вуглеводному обміні, ліпідному спектрі крові та свідчити про зміни МКС.

3. Для ранньої діагностики ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу залучення до діагностичного процесу запропонованої прогностичної формули сприятиме попередженню розвитку ускладнень на тлі безсимптомної ГЕРХ та мінімізує ризики хірургічного втручання на тлі резистентності до медикаментозної терапії (Якщо $Y>0,5$ то це свідчить про формування ГЕРХ, якщо $Y<0,5$ то результат прогнозу негативний).

4. Залучення запропонованої схеми лікування ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу з додаванням АЛК (600 мг+200,0 фізіологічного розчину 0,9% натрію хлориду на протязі 10-ти днів стаціонарного лікування та 600 мг перорально на протязі 3-х місяців амбулаторного лікування) призведе до значного покращення показників вуглеводного, ліпідного обмінів, рівнів греліну та лептину, зменшенню клінічних проявів ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу та покращенню якості життя.

Список використаних джерел

1. 2022 Scientific Session of the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES), Denver, Colorado, 16-19 March 2022: Posters. (2022). *Surgical endoscopy*, *36*(Suppl 1), 70–218. https://doi.org/10.1007/s00464-022-09220-y

2. 2023 Scientific Session of the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES), Montréal, Canada, 19 March-April 1 2023: Podium Abstracts. (2023). *Surgical endoscopy*, *37*(Suppl 2), 205–344. https://doi.org/10.1007/s00464-023-10071-4

3. 30th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Kraków, Poland, 5-8 July 2022. (2023). *Surgical endoscopy*, *37*(Suppl 1), 1–204. https://doi.org/10.1007/s00464-023-09886-y

4. 58th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes : Stockholm, Sweden, 19 - 23 September 2022. (2022). *Diabetologia*, *65*(Suppl 1), 1–469. https://doi.org/10.1007/s00125-022-05755-w

5. Abou-Samra, M., Venema, K., Ayoub Moubareck, C., & Karavetian, M. (2022). The Association of Peptide Hormones with Glycemia, Dyslipidemia, and Obesity in Lebanese Individuals. *Metabolites*, *12*(11), 1051. https://doi.org/10.3390/metabo12111051

6. Abulmeaty, M. M. A., Aldisi, D., Aljuraiban, G. S., Almajwal, A., El Shorbagy, E., Almuhtadi, Y., Albaran, B., Aldossari, Z., Alsager, T., Razak, S., Berika, M., & Al Zaben, M. (2022). Association of Gastric Myoelectrical Activity With Ghrelin, Gastrin, and Irisin in Adults With Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity. *Frontiers in physiology*, *13*, 815026. https://doi.org/10.3389/fphys.2022.815026

7. Ahmad, W. B., Al Shalabi, A. G., & Kabalan, Y. (2023). Effect of laparoscopic mini-gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy on

hypertension and dyslipidemia in obese type 2 diabetes mellitus patients. *Annals of medicine and surgery (2012)*, *85*(9), 4334–4341. https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001080

8. Ahmed, A., Bibi, A., Valoti, M., & Fusi, F. (2023). Perivascular Adipose Tissue and Vascular Smooth Muscle Tone: Friends or Foes?. *Cells*, *12*(8), 1196. https://doi.org/10.3390/cells12081196

9. Akhmet Dyussenbayev. (2017). The Main Periods of Human Life. *Global Journal of Human-Social Science*, *17*(A7), 33–36. Retrieved from https://socialscienceresearch.org/index.php/GJHSS/article/view/2393

10. Al-hussaniy, H. A., & AL-Biati, H. A. (2022). The Role of Leptin Hormone, Neuropeptide Y, Ghrelin and Leptin/Ghrelin ratio in Obesogenesis. *Medical and Pharmaceutical Journal*, *1*(2), 52–63. https://doi.org/10.55940/medphar20227

11. Alwhaibi M. (2023). Anxiety and Depression and Health-Related Quality of Life in Adults with Gastroesophageal Reflux Disease: A Population-Based Study. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, *11*(19), 2637. https://doi.org/10.3390/healthcare11192637

12. Ambroselli, D., Masciulli, F., Romano, E., Catanzaro, G., Besharat, Z. M., Massari, M. C., Ferretti, E., Migliaccio, S., Izzo, L., Ritieni, A., Grosso, M., Formichi, C., Dotta, F., Frigerio, F., Barbiera, E., Giusti, A. M., Ingallina, C., & Mannina, L. (2023). New Advances in Metabolic Syndrome, from Prevention to Treatment: The Role of Diet and Food. *Nutrients*, *15*(3), 640. https://doi.org/10.3390/nu15030640

13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46 (suppl 1).

14. Amouzegar, A., Honarvar, M., Masoumi, S., Khalili, D., Azizi, F., & Mehran, L. (2023). Trajectory patterns of metabolic syndrome severity score and risk of type 2 diabetes. *Journal of translational medicine*, *21*(1), 750. https://doi.org/10.1186/s12967-023-04639-w

15. Anderson, K. C., Hasan, F., Grammer, E. E., & Kranz, S. (2023). Endogenous Ghrelin Levels and Perception of Hunger: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, *14*(5), 1226–1236. https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.07.011

16. Anirudhan, A., Ahmad, S. F., Emran, T. B., Angulo-Bejarano, P. I., Sharma, A., & Ahmed, S. S. S. J. (2023). Comparative Efficacy of Metformin and Glimepiride in Modulating Pharmacological Network to Increase BDNF Levels and Benefit Type 2 Diabetes-Related Cognitive Impairment. *Biomedicines*, *11*(11), 2939. https://doi.org/10.3390/biomedicines11112939

17. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche JP, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. Gastroenterology 1996; 111:85–92.

18. Aruwa, C. E., & Sabiu, S. (2023). Adipose tissue inflammation linked to obesity: A review of current understanding, therapies and relevance of phyto-therapeutics. *Heliyon*, *10*(1), e23114. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23114

19. Atak Tel, B. M., Aktas, G., Bilgin, S., Baltaci, S. B., & Taslamacioglu Duman, T. (2023). Control Level of Type 2 Diabetes Mellitus in the Elderly Is Associated with Polypharmacy, Accompanied Comorbidities, and Various Increased Risks According to the Beers Criteria. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *13*(22), 3433. https://doi.org/10.3390/diagnostics13223433

20. Baptista, L. S., Silva, K. R., Jobeili, L., Guillot, L., & Sigaudo-Roussel, D. (2023). Unraveling White Adipose Tissue Heterogeneity and Obesity by Adipose Stem/Stromal Cell Biology and 3D Culture Models. *Cells*, *12*(12), 1583. https://doi.org/10.3390/cells12121583

21. Barrea, L., Vetrani, C., Verde, L., Frias-Toral, E., Ceriani, F., Cernea, S., Docimo, A., Graziadio, C., Tripathy, D., Savastano, S., Colao, A., & Muscogiuri, G. (2023). Comprehensive Approach to Medical Nutrition Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: From Diet to Bioactive

Compounds. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *12*(4), 904. https://doi.org/10.3390/antiox12040904

22. Barthelemy, J., Bogard, G., & Wolowczuk, I. (2023). Beyond energy balance regulation: The underestimated role of adipose tissues in host defense against pathogens. *Frontiers in immunology*, *14*, 1083191. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1083191

23. Beales, I. L. P., & Ogunwobi, O. O. (2021). Leptin activates Akt in oesophageal cancer cells via multiple atorvastatin-sensitive small GTPases. *Molecular and cellular biochemistry*, *476*(6), 2307–2316. https://doi.org/10.1007/s11010-021-04067-8

24. Belete, M., Tesfaye, W., Akalu, Y., Adane, A., & Yeshaw, Y. (2023). Gastroesophageal reflux disease symptoms and associated factors among university students in Amhara region, Ethiopia, 2021: a cross-sectional study. *BMC gastroenterology*, *23*(1), 130. https://doi.org/10.1186/s12876-023-02758-8

25. Bertoluci, M. C., Silva Júnior, W. S., Valente, F., Araujo, L. R., Lyra, R., de Castro, J. J., Raposo, J. F., Miranda, P. A. C., Boguszewski, C. L., Hohl, A., Duarte, R., Salles, J. E. N., Silva-Nunes, J., Dores, J., Melo, M., de Sá, J. R., Neves, J. S., Moreira, R. O., Malachias, M. V. B., Lamounier, R. N., … Carvalho, D. (2023). 2023 UPDATE: Luso-Brazilian evidence-based guideline for the management of antidiabetic therapy in type 2 diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome*, *15*(1), 160. https://doi.org/10.1186/s13098-023-01121-x

26. Bondar-Keleberda O. (2023). The role of ghrelin and leptin in the formation of morphological changes esophagus of patients with gastroesofageal reflux disease against type 2 diabetes. EUREKA: Health Sciences, 4, 24-33; (* - *визначено залежність змін морфологічної картини стравоходу від концентрації греліну та лептину у пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу*).

27. Bor S, Capanoglu D, Vardar R, et al. Validation of peptest™ in patients with gastro-esophageal reflux disease and laryngopharyngeal reflux undergoing impedance testing. *J Gastrointestin Liver Dis* 2019; 28:383–387.

28. Bottino, R., Carbone, A., Formisano, T., D'Elia, S., Orlandi, M., Sperlongano, S., Molinari, D., Castaldo, P., Palladino, A., Barbareschi, C., Tolone, S., Docimo, L., & Cimmino, G. (2023). Cardiovascular Effects of Weight Loss in Obese Patients with Diabetes: Is Bariatric Surgery the Additional Arrow in the Quiver?. *Life (Basel, Switzerland)*, *13*(7), 1552. https://doi.org/10.3390/life13071552

29. Bowo-Ngandji, A., Kenmoe, S., Ebogo-Belobo, J. T., Kenfack-Momo, R., Takuissu, G. R., Kengne-Ndé, C., Mbaga, D. S., Tchatchouang, S., Kenfack-Zanguim, J., Lontuo Fogang, R., Zeuko'o Menkem, E., Ndzie Ondigui, J. L., Kame-Ngasse, G. I., Magoudjou-Pekam, J. N., Wandji Nguedjo, M., Assam Assam, J. P., Enyegue Mandob, D., & Ngondi, J. L. (2023). Prevalence of the metabolic syndrome in African populations: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, *18*(7), e0289155. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0289155

30. Calabrese, F., Poletti, V., Auriemma, F., Paduano, D., Gentile, C., Facciorusso, A., Franchellucci, G., De Marco, A., Brandaleone, L., Ofosu, A., Samanta, J., Ramai, D., De Luca, L., Al-Lehibi, A., Zuliani, W., Hassan, C., Repici, A., & Mangiavillano, B. (2023). New Perspectives in Endoscopic Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *13*(12), 2057. https://doi.org/10.3390/diagnostics13122057

31. Casado, M. E., Collado-Pérez, R., Frago, L. M., & Barrios, V. (2023). Recent Advances in the Knowledge of the Mechanisms of Leptin Physiology and Actions in Neurological and Metabolic Pathologies. *International journal of molecular sciences*, *24*(2), 1422. https://doi.org/10.3390/ijms24021422

32. Chakhtoura, M., Haber, R., Ghezzawi, M., Rhayem, C., Tcheroyan, R., & Mantzoros, C. S. (2023). Pharmacotherapy of obesity: an update on the

available medications and drugs under investigation. *EClinicalMedicine*, *58*, 101882. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101882

33. Chang, A. Y., Bryazka, D., & Dieleman, J. L. (2023). Estimating health spending associated with chronic multimorbidity in 2018: An observational study among adults in the United States. *PLoS medicine*, *20*(4), e1004205. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004205

34. Chang, J. L., Goldberg, A. N., Alt, J. A., Mohammed, A., Ashbrook, L., Auckley, D., Ayappa, I., Bakhtiar, H., Barrera, J. E., Bartley, B. L., Billings, M. E., Boon, M. S., Bosschieter, P., Braverman, I., Brodie, K., Cabrera-Muffly, C., Caesar, R., Cahali, M. B., Cai, Y., Cao, M., … Rosen, I. M. (2023). International Consensus Statement on Obstructive Sleep Apnea. *International forum of allergy & rhinology*, *13*(7), 1061–1482. https://doi.org/10.1002/alr.23079

35. Chang, M. L., Yang, Z., & Yang, S. S. (2020). Roles of Adipokines in Digestive Diseases: Markers of Inflammation, Metabolic Alteration and Disease Progression. *International journal of molecular sciences*, *21*(21), 8308. https://doi.org/10.3390/ijms21218308

36. Chen, J., Yuan, S., Fu, T., Ruan, X., Qiao, J., Wang, X., Li, X., Gill, D., Burgess, S., Giovannucci, E. L., & Larsson, S. C. (2023). Gastrointestinal Consequences of Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glycemic Homeostasis: A Mendelian Randomization Study. *Diabetes care*, *46*(4), 828–835. https://doi.org/10.2337/dc22-1385

37. Chen, Y. K., Liu, T. T., Teia, F. K. F., & Xie, M. Z. (2023). Exploring the underlying mechanisms of obesity and diabetes and the potential of Traditional Chinese Medicine: an overview of the literature. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1218880. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1218880

38. Chen, Y., Sun, X., Fan, W., Yu, J., Wang, P., Liu, D., Song, M., Liu, S., Zuo, X., Zhang, R., Hou, Y., Han, S., Li, Y., Zhang, J., Li, X., Ke, M., & Fang, X. (2023). Differences in Dietary and Lifestyle Triggers between Non-Erosive

Reflux Disease and Reflux Esophagitis-A Multicenter Cross-Sectional Survey in China. *Nutrients*, *15*(15), 3400. https://doi.org/10.3390/nu15153400

39. Chiu, H. Y., Tsai, S. C., Tsai, F. J., Lo, Y. H., Cheng, C. C., Liu, T. Y., Jhan, S. R., Yang, J. S., & Chiu, Y. J. (2023). Liraglutide With Metformin Therapy Ameliorates Hepatic Steatosis and Liver Injury in a Mouse Model of Non-alcoholic Steatohepatitis. *In vivo (Athens, Greece)*, *37*(3), 1037–1046. https://doi.org/10.21873/invivo.13178

40. Clemente-Suárez, V. J., Redondo-Flórez, L., Beltrán-Velasco, A. I., Martín-Rodríguez, A., Martínez-Guardado, I., Navarro-Jiménez, E., Laborde-Cárdenas, C. C., & Tornero-Aguilera, J. F. (2023). The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines*, *11*(5), 1290. https://doi.org/10.3390/biomedicines11051290

41. Clodi, M., Abrahamian, H., Brath, H., Schernthaner, G., Brix, J., Ludvik, B., Drexel, H., Saely, C. H., Fasching, P., Rega-Kaun, G., Föger, B., Francesconi, C., Fröhlich-Reiterer, E., Kautzky-Willer, A., Harreiter, J., Luger, A., Resl, M., Riedl, M., Winhofer, Y., Hofer, S. E., … Zlamal-Fortunat, S. (2023). Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2023) [Antihyperglycemic treatment guidelines for diabetes mellitus type 2 (Update 2023)]. *Wiener klinische Wochenschrift*, *135*(Suppl 1), 32–44. https://doi.org/10.1007/s00508-023-02186-4

42. Dao, H. V., Hoang, L. B., Nguyen, B. P., Nguyen, H. L., Goldberg, R., Allison, J., Dao, T. M. A., Matsumura, T., & Dao, L. V. (2023). Esophageal Mucosal Admittance: A New Technique to Diagnose Gastroesophageal Reflux Disease - Is It Feasible?. *Clinical and experimental gastroenterology*, *16*, 45–54. https://doi.org/10.2147/CEG.S399764

43. de Assis, G. G., & Murawska-Ciałowicz, E. (2023). Exercise and Weight Management: The Role of Leptin-A Systematic Review and Update of Clinical Data from 2000-2022. *Journal of clinical medicine*, *12*(13), 4490. https://doi.org/10.3390/jcm12134490

44. Divković, A., Karasalihović, Z., Rumora Samarin, I., Sabitović, D., Radić, K., Golub, N., Vujić, L., Rajković, M. G., & Vitali Čepo, D. (2023). Effect of Alpha Lipoic Acid Supplementation on Oxidative Stress and Lipid Parameters in Women Diagnosed with Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions (LSILs): A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *12*(9), 1670. https://doi.org/10.3390/antiox12091670

45. Domingues, G., & Moraes-Filho, J. P. P. (2021). GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: A PRACTICAL APPROACH. *Arquivos de gastroenterologia*, *58*(4), 525–533. https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202100000-94

46. Dutta, S., Shah, R. B., Singhal, S., Dutta, S. B., Bansal, S., Sinha, S., & Haque, M. (2023). Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes. *Drug design, development and therapy*, *17*, 1907–1932. https://doi.org/10.2147/DDDT.S409373

47. Elena, C., Borretta, G., Attanasio, R., Alberto, B., Agrimi, D., Argese, N., Crescenti, C., Disoteo, O., Fusco, A., Gabellieri, E., Guglielmi, R., Lisco, G., Lo Pomo, F., Nizzoli, M., Panico, A., Pirali, B., Salcuni, A. S., Turchi, F., & Grimaldi, F. (2023). Older Adults with Type 2 Diabetes Treated with Metformin: AME-MET Study - A Multicentric Real-world Study in Italy. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, *23*(6), 818–825. https://doi.org/10.2174/1871530323666221115091621

48. Emerenziani S, Guarino MPL, Trillo Asensio LM et al. Role of overweight and obesity in gastrointestinal disease. Nutrients . 2019; 12 (1): 111. Published December 31, 2019 doi: 10.3390 / nu12010111

49. Erichsen, J. M., Fadel, J. R., & Reagan, L. P. (2022). Peripheral versus central insulin and leptin resistance: Role in metabolic disorders, cognition, and neuropsychiatric diseases. *Neuropharmacology*, *203*, 108877. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108877

50. Espinoza García, A. S., Martínez Moreno, A. G., & Reyes Castillo, Z. (2021). The role of ghrelin and leptin in feeding behavior: Genetic and molecular evidence. *Endocrinologia, diabetes y nutricion*, *68*(9), 654–663. https://doi.org/10.1016/j.endien.2020.10.009

51. Espinoza-García, A. S., Hunot-Alexander, C., Martínez-Moreno, A. G., Vázquez-Solorzano, R., Porchas-Quijada, M., & Reyes-Castillo, Z. (2022). IgG antibodies reacting with ghrelin and leptin are correlated with body composition and appetitive traits in young subjects. *Appetite*, *168*, 105685. https://doi.org/10.1016/j.appet.2021.105685

52. Eusebi LH, Cirota GG, Zagari RM, Ford AC. Global prevalence of Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. Gut [Internet]. 2021 Mar;70(3):456–63. Available from: https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2020-321365

53. Farooqi, M. S., Podury, S., Crowley, G., Javed, U., Li, Y., Liu, M., Kwon, S., Grunig, G., Khan, A. R., Francois, F., & Nolan, A. (2023). Noninvasive, MultiOmic, and Multicompartmental Biomarkers of Reflux Disease: A Systematic Review. *Gastro hep advances*, *2*(4), 608–620. https://doi.org/10.1016/j.gastha.2023.01.014

54. Felsenreich, D. M., Zach, M. L., Vock, N., Jedamzik, J., Eichelter, J., Mairinger, M., Gensthaler, L., Nixdorf, L., Richwien, P., Bichler, C., Kristo, I., Langer, F. B., & Prager, G. (2023). Esophageal function and non-acid reflux evaluated by impedance-24 h-pH-metry, high-resolution manometry, and gastroscopy after one-anastomosis gastric bypass-outcomes of a prospective mid-term study. *Surgical endoscopy*, *37*(5), 3832–3841. https://doi.org/10.1007/s00464-022-09857-9

55. Fischer, J. L., Tolisano, A. M., Navarro, A. I., Trinh, L., Abuzeid, W. M., Humphreys, I. M., Akbar, N. A., Shah, S., Schneider, J. S., Riley, C. A., &

McCoul, E. D. (2023). Layperson Perception of Reflux-Related Symptoms. *OTO open*, *7*(2), e51. https://doi.org/10.1002/oto2.51

56. Frazzoni, L., Fuccio, L., & Zagari, R. M. (2023). Management of gastro-esophageal reflux disease: Practice-oriented answers to clinical questions. *World journal of gastroenterology*, *29*(5), 773–779. https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i5.773

57. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators, & Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study (2021). Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet. Global health*, *9*(2), e144–e160. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30489-7

58. GBD 2021 Diabetes Collaborators (2023). Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet (London, England)*, *402*(10397), 203–234. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6

59. Gibbens, Y.Y., Lansing, R., Johnson, M.L., Blevins, C.H., Katzka, D.A., & Iyer, P.G. (2021). Effects of Central Obesity on Esophageal Epithelial Barrier Function. *The American Journal of Gastroenterology, 116*, 1537 – 1541

60. Ginter, G., Ceranowicz, P., & Warzecha, Z. (2021). Protective and Healing Effects of Ghrelin and Risk of Cancer in the Digestive System. *International journal of molecular sciences*, *22*(19), 10571. https://doi.org/10.3390/ijms221910571

61. Giorgioni, G., Del Bello, F., Quaglia, W., Botticelli, L., Cifani, C., Micioni Di Bonaventura, E., Micioni Di Bonaventura, M. V., & Piergentili, A. (2022). Advances in the Development of Nonpeptide Small Molecules Targeting Ghrelin Receptor. *Journal of medicinal chemistry*, *65*(4), 3098–3118. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c02191

62. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019. Results. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2020 (https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/).

63. Gokturk S, Akyuz F, Arici S, Alpaslan B, Ormeci A, Soyer OM, et al. Gastroesophageal Reflux in Asymptomatic Patients with Diabetes: An Impedance Study Diabetes, Obesity and Gastroesophageal Reflux. Exp Clin Endocrinol Diabetes [Internet]. 2020 Jan 20;128(01):52–8. Available from: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-0783-2327.

64. Gourdy, P., Darmon, P., Dievart, F., Halimi, J. M., & Guerci, B. (2023). Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Cardiovascular diabetology*, *22*(1), 79. https://doi.org/10.1186/s12933-023-01798-4

65. Gries, J. J., Chen, B., Virani, S. S., Virk, H. U. H., Jneid, H., & Krittanawong, C. (2023). Heartburn's Hidden Impact: A Narrative Review Exploring Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) as a Cardiovascular Disease Risk Factor. *Journal of clinical medicine*, *12*(23), 7400. https://doi.org/10.3390/jcm12237400

66. Gross, M., Neuschwander, D., Steffens, L., Thomsen, J., & Röschmann-Doose, K. (2023). Multicentre prospective study to evaluate effectiveness and safety of gel-forming and hyaluronic-acid containing chewable tablets as add-on treatment in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms and unsatisfying proton pump inhibitor therapy. *BMC gastroenterology*, *23*(1), 304. https://doi.org/10.1186/s12876-023-02946-6

67. Guo Z, Wu Y, Li L, et al. The role of salivary pepsin in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD) evaluated using high-resolution manometry and 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH monitoring. *Med Sci Monitor* 2020;26.

68. Guo, X., Wu, S., Shang, J., Dong, W., Li, Y., Peng, Q., Xie, Z., & Chen, C. (2023). The effects of lipoic acid on respiratory diseases. *International Immunopharmacology*, *116*, 109713. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109713

69. Gupta, D., Burstein, A. W., Schwalbe, D. C., Shankar, K., Varshney, S., Singh, O., Paul, S., Ogden, S. B., Osborne-Lawrence, S., Metzger, N. P., Richard, C. P., Campbell, J. N., & Zigman, J. M. (2023). Ghrelin deletion and conditional ghrelin cell ablation increase pancreatic islet size in mice. *The Journal of clinical investigation*, *133*(24), e169349. https://doi.org/10.1172/JCI169349

70. Gyawali, C. P., Kahrilas, P. J., Savarino, E., Zerbib, F., Mion, F., Smout, A. J. P. M., Vaezi, M., Sifrim, D., Fox, M. R., Vela, M. F., Tutuian, R., Tack, J., Bredenoord, A. J., Pandolfino, J., & Roman, S. (2018). Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*, *67*(7), 1351–1362. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722

71. Hadaegh, F., Abdi, A., Kohansal, K., Hadaegh, P., Azizi, F., & Tohidi, M. (2023). Gender differences in the impact of 3-year status changes of metabolic syndrome and its components on incident type 2 diabetes mellitus: a decade of follow-up in the Tehran Lipid and Glucose Study. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1164771. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1164771

72. Haddad, F., Dokmak, G., Bader, M., & Karaman, R. (2023). A Comprehensive Review on Weight Loss Associated with Anti-Diabetic Medications. *Life (Basel, Switzerland)*, *13*(4), 1012. https://doi.org/10.3390/life13041012

73. Hajishizari, S., Imani, H., Mehranfar, S. *et al.* The association of appetite and hormones (leptin, ghrelin, and Insulin) with resting metabolic rate in overweight/ obese women: a case–control study. *BMC Nutr* **8**, 37 (2022). https://doi.org/10.1186/s40795-022-00531-w

74. Hany, M., Demerdash, H. M., Agayby, A. S. S., Ibrahim, M., & Torensma, B. (2022). Can Leptin/Ghrelin Ratio and Retinol-Binding Protein 4 Predict Improved Insulin Resistance in Patients with Obesity Undergoing Sleeve

Gastrectomy?. *Obesity surgery*, *32*(12), 3942–3950. https://doi.org/10.1007/s11695-022-06296-2

75. Hayden M. R. (2023). Overview and New Insights into the Metabolic Syndrome: Risk Factors and Emerging Variables in the Development of Type 2 Diabetes and Cerebrocardiovascular Disease. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, *59*(3), 561. https://doi.org/10.3390/medicina59030561

76. Herdiana Y. (2023). Functional Food in Relation to Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Nutrients*, *15*(16), 3583. https://doi.org/10.3390/nu15163583

77. Hernández Morante, J. J., Díaz Soler, I., Muñoz, J. S. G., Sánchez, H. P., Barberá Ortega, M. D. C., Martínez, C. M., & Morillas Ruiz, J. M. (2020). Moderate Weight Loss Modifies Leptin and Ghrelin Synthesis Rhythms but Not the Subjective Sensations of Appetite in Obesity Patients. *Nutrients*, *12*(4), 916. https://doi.org/10.3390/nu12040916

78. Hirono, M., & Nakata, M. (2023). Ghrelin signaling in the cerebellar cortex enhances GABAergic transmission onto Purkinje cells. *Scientific reports*, *13*(1), 2150. https://doi.org/10.1038/s41598-023-29226-3

79. Holmberg, D., Santoni, G., von Euler-Chelpin, M., Färkkilä, M., Kauppila, J. H., Maret-Ouda, J., Ness-Jensen, E., & Lagergren, J. (2023). Non-erosive gastro-oesophageal reflux disease and incidence of oesophageal adenocarcinoma in three Nordic countries: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, *382*, e076017. https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076017

80. Hopkins, M., Gibbons, C., & Blundell, J. (2023). Fat-free mass and resting metabolic rate are determinants of energy intake: implications for a theory of appetite control. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *378*(1885), 20220213. https://doi.org/10.1098/rstb.2022.0213

81. Horwitz, A., & Birk, R. (2023). Adipose Tissue Hyperplasia and Hypertrophy in Common and Syndromic Obesity-The Case of BBS Obesity. *Nutrients*, *15*(15), 3445. https://doi.org/10.3390/nu15153445

82. Hosseini, S. V., Hosseini, S. A., Khazraei, H., & Lankarani, K. B. (2023). Adiponectin and leptin levels of patients after sleeve gastrectomy, Roux-en-Y gastric bypass, and single anastomosis sleeve ileal bypass surgeries. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, *28*, 42. https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_77_21

83. Hropot, T., Herman, R., Janez, A., Lezaic, L., & Jensterle, M. (2023). Brown Adipose Tissue: A New Potential Target for Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists in the Treatment of Obesity. *International journal of molecular sciences*, *24*(10), 8592. https://doi.org/10.3390/ijms24108592

84. Hsieh, R. Y., Huang, I. C., Chen, C., & Sung, J. Y. (2023). Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Diabetic Polyneuropathy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Nutrients*, *15*(16), 3634. https://doi.org/10.3390/nu15163634

85. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes

86. https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/

87. Hu, J. Y., Lv, M., Zhang, K. L., Qiao, X. Y., Wang, Y. X., & Wang, F. Y. (2023). Evaluating the causal relationship between human blood metabolites and gastroesophageal reflux disease. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, *15*(12), 2169–2184. https://doi.org/10.4251/wjgo.v15.i12.2169

88. Huang, L., Liu, P., Du, Y., Pan, D., Lee, A., Wolfe, S. A., & Wang, Y. X. (2023). A brown fat-enriched adipokine, ASRA, is a leptin receptor antagonist that stimulates appetite. *bioRxiv : the preprint server for biology*, 2023.09.12.557454. https://doi.org/10.1101/2023.09.12.557454

89. Hungin, A. P., Yadlapati, R., Anastasiou, F., Bredenoord, A. J., El Serag, H., Fracasso, P., Mendive, J. M., Savarino, E. V., Sifrim, D., Udrescu, M.,

& Kahrilas, P. J. (2024). Management advice for patients with reflux-like symptoms: an evidence-based consensus. *European journal of gastroenterology & hepatology*, *36*(1), 13–25. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002682

90. Huynh, D. J., Renelus, B. D., & Jamorabo, D. S. (2023). Reduced mortality and morbidity associated with metformin and SGLT2 inhibitor therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and cirrhosis. *BMC gastroenterology*, *23*(1), 450. https://doi.org/10.1186/s12876-023-03085-8

91. Iijima, T., Shibuya, M., Ito, Y., & Terauchi, Y. (2023). Effects of switching from liraglutide to semaglutide or dulaglutide in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Journal of diabetes investigation*, *14*(6), 774–781. https://doi.org/10.1111/jdi.14000

92. Janssen J. A. M. J. L. (2023). The Impact of Westernization on the Insulin/IGF-I Signaling Pathway and the Metabolic Syndrome: It Is Time for Change. *International journal of molecular sciences*, *24*(5), 4551. https://doi.org/10.3390/ijms24054551

93. Jia, L., Huang, S., Sun, B., Shang, Y., & Zhu, C. (2023). Pharmacomicrobiomics and type 2 diabetes mellitus: A novel perspective towards possible treatment. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1149256. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1149256

94. Kazemizadeh, V., & Behpour, N. (2021). The Effect of 30-Hours Sleep Deprivation on the Response of Leptin and Ghrelin Levels to an Exhaustive Activity Among Active Male Students. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*, *28*(4), 569-580.

95. Kelepouris, E., St Peter, W., Neumiller, J. J., & Wright, E. E. (2023). Optimizing Multidisciplinary Care of Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, *14*(7), 1111–1136. https://doi.org/10.1007/s13300-023-01416-2

96. 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), 107–111. https://doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001

97. Kharbanda, Charu; Bansal, Savita[1]; Aneja, Prachi Saffar[2]. Role and Significance of Ghrelin and Leptin in Hunger, Satiety, and Energy Homeostasis. Journal of the Scientific Society 49(1):p 12-16, Jan–Apr 2022. | DOI: 10.4103/jss.jss_126_21

98. Khunti, K., Almalki, M., Chan, J. C. N., & Amod, A. (2023). The Role of Real-World Evidence in Treatment Decision-Making, Regulatory Assessment, and Understanding the Perspectives of People with Type 2 Diabetes: Examples with Gliclazide MR. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, *14*(10), 1609–1625. https://doi.org/10.1007/s13300-023-01458-6

99. Kim, Y. R., Lauze, M. S., Slattery, M., Perlis, R. H., Holsen, L. M., Breithaupt, L., Stern, C. M., Fava, M., Thomas, J. J., Lawson, E. A., Misra, M., & Eddy, K. T. (2023). Association Between Ghrelin and Body Weight Trajectory in Individuals With Anorexia Nervosa. *JAMA network open*, *6*(3), e234625. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.4625

100. Köhler, G., Eichner, M., Abrahamian, H., Kofler, M., Sturm, W., & Menzel, A. (2023). Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023) [Diabetic neuropathy and diabetic foot syndrome (update 2023)]. *Wiener klinische Wochenschrift*, *135*(Suppl 1), 164–181. https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7

101. Kosmas, C. E., Bousvarou, M. D., Kostara, C. E., Papakonstantinou, E. J., Salamou, E., & Guzman, E. (2023). Insulin resistance and cardiovascular disease. *The Journal of international medical research*, *51*(3), 3000605231164548. https://doi.org/10.1177/03000605231164548

102. Koutouratsas, T., Kalli, T., Karamanolis, G., & Gazouli, M. (2019). Contribution of ghrelin to functional gastrointestinal disorders' pathogenesis. *World journal of gastroenterology*, *25*(5), 539–551. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i5.539

103. Labenz, J., Menzel, M., Hirsch, O., Müller, M., Labenz, C., & Adarkwah, C. C. (2023). Symptoms, the GerdQ score and patients' characteristics do not predict gastroesophageal reflux disease in patients with proton-pump-inhibitor-refractory reflux symptoms-results from a large prospective database. *PeerJ*, *11*, e14802. https://doi.org/10.7717/peerj.14802

104. Laursen, H. V. B., Jørgensen, E. P., Vestergaard, P., & Ehlers, L. H. (2023). A Systematic Review of Cost-Effectiveness Studies of Newer Non-Insulin Antidiabetic Drugs: Trends in Decision-Analytical Models for Modelling of Type 2 Diabetes Mellitus. *PharmacoEconomics*, *41*(11), 1469–1514. https://doi.org/10.1007/s40273-023-01268-5

105. Lautsch D, Wang T, Yang L, Rajpathak SN. Prevalence of Established Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the UK. Diabetes Ther. 2019 Dec;10(6):2131-2137. doi: 10.1007/s13300-019-00698-9. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31583647; PMCID: PMC6848348.

106. Lee, D. S. U., & Lee, H. (2023). Clinical Characteristics Associated with Adherence and Persistence in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Dulaglutide. *Journal of diabetes research*, *2023*, 7917641. https://doi.org/10.1155/2023/7917641

107. Lee, M. K., Lee, J. H., Sohn, S. Y., Ahn, J., Hong, O. K., Kim, M. K., Baek, K. H., Song, K. H., Han, K., & Kwon, H. S. (2023). Cumulative exposure to metabolic syndrome in a national population-based cohort of young adults and sex-specific risk for type 2 diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome*, *15*(1), 78. https://doi.org/10.1186/s13098-023-01030-z

108. Legese, G. L., Asres, G., Alemu, S., Yesuf, T., Tesfaye, Y. A., & Amare, T. (2023). Determinants of poor glycemic control among type 2 diabetes

mellitus patients at University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia: Unmatched case-control study. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1087437. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1087437

109. Li J, Qiu X, Yang X, Zhou J, Zhu X, Zhao E, Qiao Z, Yang Y, Cao D. Relationship between Illness Perception and Depressive Symptoms among Type 2 Diabetes Mellitus Patients in China: A Mediating Role of Coping Style. J Diabetes Res. 2020 Oct 15;2020:3142495. doi: 10.1155/2020/3142495. PMID: 33123596; PMCID: PMC7585654.

110. Li, Q., Wang, O., Ji, B., Zhao, L., & Zhao, L. (2023). Alcohol, White Adipose Tissue, and Brown Adipose Tissue: Mechanistic Links to Lipogenesis and Lipolysis. *Nutrients*, *15*(13), 2953. https://doi.org/10.3390/nu15132953

111. Li, X., Zhou, B., Yao, Y., Wang, G., & Meng, H. (2023). Reduced Growth Hormone Predicts Worsening Adipose Tissue Insulin Resistance in Adults with Obesity. *Obesity facts*, *16*(4), 401–410. https://doi.org/10.1159/000530734

112. Lim, J. J., Liu, Y., Lu, L. W., Sequeira, I. R., & Poppitt, S. D. (2023). No Evidence That Circulating GLP-1 or PYY Are Associated with Increased Satiety during Low Energy Diet-Induced Weight Loss: Modelling Biomarkers of Appetite. *Nutrients*, *15*(10), 2399. https://doi.org/10.3390/nu15102399

113. Liu, J., Deng, C., Zhang, M., Zhang, Y., Hu, Z., Sun, M., & Wu, J. (2023). Laparoscopic fundoplication in treating refractory gastroesophageal reflux-related chronic cough: A meta-analysis. *Medicine*, *102*(20), e33779. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000033779

114. Liu, K., Krause, A., & Yadlapati, R. (2023). Quality of Life and Laryngopharyngeal Reflux. *Digestive diseases and sciences*, *68*(9), 3527–3533. https://doi.org/10.1007/s10620-023-08027-8

115. Liu, X. Y., Wei, D. G., & Li, R. S. (2023). Ghrelin attenuates inflammation in diabetic lung disease by TLR4 pathway in vivo and in vitro. *BMJ open diabetes research & care*, *11*(2), e003027. https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2022-003027

116. Liu, Y., Wang, W., Song, N., Jiao, L., Jia, F., Du, X., Chen, X., Yan, C., Jiao, J., Jiao, Q., & Jiang, H. (2022). Ghrelin Bridges DMV Neuropathology and GI Dysfunction in the Early Stages of Parkinson's Disease. *Advanced science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)*, *9*(30), e2203020. https://doi.org/10.1002/advs.202203020

117. Liu, Z., Xiao, T., & Liu, H. (2023). Leptin signaling and its central role in energy homeostasis. *Frontiers in neuroscience*, *17*, 1238528. https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1238528

118. Longhitano, L., Distefano, A., Amorini, A. M., Orlando, L., Giallongo, S., Tibullo, D., Lazzarino, G., Nicolosi, A., Alanazi, A. M., Saoca, C., Macaione, V., Aguennouz, M., Salomone, F., Tropea, E., Barbagallo, I. A., Volti, G. L., & Lazzarino, G. (2023). (+)-Lipoic Acid Reduces Lipotoxicity and Regulates Mitochondrial Homeostasis and Energy Balance in an In Vitro Model of Liver Steatosis. *International journal of molecular sciences*, *24*(19), 14491. https://doi.org/10.3390/ijms241914491

119. Lopes, K. G., da Silva, V. L., Junior, de Azevedo Marques Lopes, F., Bouskela, E., Coelho de Souza, M. D. G., & Kraemer-Aguiar, L. G. (2023). Ghrelin and glucagon-like peptide-1 according to body adiposity and glucose homeostasis. *Archives of endocrinology and metabolism*, *67*(4), e000611. https://doi.org/10.20945/2359-3997000000611

120. Lopes, S. O., Gonçalves, A. R., Macedo, G., & Santos-Antunes, J. (2023). Endoscopic treatment of gastroesophageal reflux: a narrative review. *Porto biomedical journal*, *8*(4), e226. https://doi.org/10.1097/j.pbj.0000000000000226

121. Lorentzen J, Medhus AW, Hertel JK, Borgeraas H, Karlsen T-I, Kolotkin RL, et al. Erosive Esophagitis and Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease in Patients with Morbid Obesity with and without Type 2 Diabetes: a Cross-sectional Study. Obes Surg [Internet]. 2020 Jul 19;30(7):2667–75. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11695-020-04545-w.

122. Łyczko, J., Godyla-Jabłoński, M., Pachura, N., Adamenko, K., Klemens, M., & Szumny, A. (2023). Natural Appetite Control: Consumer Perception of Food-Based Appetite Regulating Aromas. *Nutrients*, *15*(13), 2996. https://doi.org/10.3390/nu15132996

123. Machado-Duque, M. E., Gaviria-Mendoza, A., Valladales-Restrepo, L. F., Franco, J. S., de Rosario Forero, M., Vizcaya, D., & Machado-Alba, J. E. (2023). Treatment patterns of antidiabetic and kidney protective therapies among patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in Colombia. The KDICO descriptive study. *Diabetology & metabolic syndrome*, *15*(1), 150. https://doi.org/10.1186/s13098-023-01126-6

124. Maev, I. V., Livzan, M. A., Mozgovoi, S. I., Gaus, O. V., & Bordin, D. S. (2023). Esophageal Mucosal Resistance in Reflux Esophagitis: What We Have Learned So Far and What Remains to Be Learned. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *13*(16), 2664. https://doi.org/10.3390/diagnostics13162664

125. Mannar, V., Boro, H., Patel, D., Agstam, S., Dalvi, M., & Bundela, V. (2023). Epigenetics of the Pathogenesis and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *TouchREVIEWS in endocrinology*, *19*(1), 46–53. https://doi.org/10.17925/EE.2023.19.1.46

126. Mari, A., Na'amnih, W., Ghantous, L., Ahmad, H. S., Khoury, T., & Muhsen, K. (2023). Quality of life and severity of symptoms among patients with various degrees of reflux esophagitis: a prospective study. *Scientific reports*, *13*(1), 13970. https://doi.org/10.1038/s41598-023-41332-w

127. Masenga, S. K., Kabwe, L. S., Chakulya, M., & Kirabo, A. (2023). Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *International journal of molecular sciences*, *24*(9), 7898. https://doi.org/10.3390/ijms24097898

128. Masood, M., Low, D., Deal, S. B., & Kozarek, R. A. (2023). Gastroesophageal Reflux Disease in Obesity: Bariatric Surgery as Both the Cause and the Cure in the Morbidly Obese Population. *Journal of clinical medicine*, *12*(17), 5543. https://doi.org/10.3390/jcm12175543

129. Meyhöfer, S., Chamorro, R., Hallschmid, M., Spyra, D., Klinsmann, N., Schultes, B., Lehnert, H., Meyhöfer, S. M., & Wilms, B. (2023). Late, but Not Early, Night Sleep Loss Compromises Neuroendocrine Appetite Regulation and the Desire for Food. *Nutrients*, *15*(9), 2035. https://doi.org/10.3390/nu15092035

130. Michel L. Y. M. (2023). Extracellular Vesicles in Adipose Tissue Communication with the Healthy and Pathological Heart. *International journal of molecular sciences*, *24*(9), 7745. https://doi.org/10.3390/ijms24097745

131. Motallebzadeh, E., Aghighi, F., Vakili, Z., Talaei, S. A., & Mohseni, M. (2023). Neuroprotective effects of alpha-lipoic acid on radiation-induced brainstem injury in rats. *Research in pharmaceutical sciences*, *18*(2), 202–209. https://doi.org/10.4103/1735-5362.367798

132. Mousavi, S. S., Namayandeh, S. M., Fallahzadeh, H., Rahmanian, M., & Mollahosseini, M. (2023). Comparing the effectiveness of metformin with lifestyle modification for the primary prevention of type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC endocrine disorders*, *23*(1), 198. https://doi.org/10.1186/s12902-023-01445-9

133. Mukherjee, S., Skrede, S., Haugstøyl, M., López, M., & Fernø, J. (2023). Peripheral and central macrophages in obesity. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1232171. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1232171

134. Nagata, C., Wada, K., Yamakawa, M., Nakashima, Y., Sugino, M., Mori, T., Nagao, Y., Ishihara, K., & Yamamoto, S. (2023). Associations of the timing of sleep and meals with the presence of gastroesophageal reflux disease in community-dwelling women in Japan. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*, *36*(5), 2026–2035. https://doi.org/10.1111/jhn.13207

135. Nakagawa, T., & Hosoi, T. (2023). Recent progress on action and regulation of anorexigenic adipokine leptin. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1172060. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1172060

136. Nauck, M. A., & Müller, T. D. (2023). Incretin hormones and type 2 diabetes. *Diabetologia*, *66*(10), 1780–1795. https://doi.org/10.1007/s00125-023-05956-x

137. Nguyen, A. D., Spechler, S. J., Shuler, M. N., Souza, R. F., & Dunbar, K. B. (2019). Unique Clinical Features of Los Angeles Grade D Esophagitis Suggest That Factors Other Than Gastroesophageal Reflux Contribute to its Pathogenesis. *Journal of clinical gastroenterology*, *53*(1), 9–14. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000870

138. Nguyen, L. T., Le, T. D., Hoang, L. B., Vu, V. T., Nguyen, T. D., Luu, H. T. M., Do, P. N., Van Nguyen, A., Van Dao, L., Larsson, M., Olson, L., & Dao, H. V. (2023). Threshold level of Peptest in diagnosing gastroesophageal reflux disease with extraesophageal symptoms: Evidence from Vietnam. *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology*, *7*(12), 916–922. https://doi.org/10.1002/jgh3.13002

139. Olszanecka-Glinianowicz, M., Mazur, A., Chudek, J., Kos-Kudła, B., Markuszewski, L., Dudek, D., Major, P., Małczak, P., Tarnowski, W., Jaworski, P., & Tomiak, E. (2023). Obesity in Adults: Position Statement of Polish Association for the Study on Obesity, Polish Association of Endocrinology, Polish Association of Cardiodiabetology, Polish Psychiatric Association, Section of Metabolic and Bariatric Surgery of the Association of Polish Surgeons, and the College of Family Physicians in Poland. *Nutrients*, *15*(7), 1641. https://doi.org/10.3390/nu15071641

140. Orellana-Donoso, M., López-Chaparro, M., Barahona-Vásquez, M., Santana-Machuca, A., Bruna-Mejias, A., Nova-Baeza, P., & Valenzuela-Fuenzalida, J. J. (2023). Effectiveness of alpha-lipoic acid in patients with neuropathic pain associated with type I and type II diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, *102*(44), e35368. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000035368

141. Pardak, P., Filip, R., Woliński, J., & Krzaczek, M. (2021). Associations of Obstructive Sleep Apnea, Obestatin, Leptin, and Ghrelin with

Gastroesophageal Reflux. *Journal of clinical medicine*, *10*(21), 5195. https://doi.org/10.3390/jcm10215195

142. Park, J., Kim, G., Kim, B. S., Han, K. D., Kwon, S. Y., Park, S. H., Lee, Y. B., Jin, S. M., & Kim, J. H. (2023). Insulin Fact Sheet in Type 1 and 2 Diabetes Mellitus and Trends of Antidiabetic Medication Use in Insulin Users with Type 2 Diabetes Mellitus: 2002 to 2019. *Diabetes & metabolism journal*, *47*(2), 211–219. https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0346

143. Parker ED, Lin J, Mahoney T, Ume N, Yang G, Gabbay RA, ElSayed NA, Bannuru RR. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2022. Diabetes Care. 2023 Nov 1:dci230085. doi: 10.2337/dci23-0085. Online ahead of print.

144. Perdomo, C. M., Avilés-Olmos, I., Dicker, D., & Frühbeck, G. (2023). Towards an adiposity-related disease framework for the diagnosis and management of obesities. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, *24*(5), 795–807. https://doi.org/10.1007/s11154-023-09797-2

145. Pervez, S., Nasir, F., Hidayatullah, T., Khattak, M. A., Alasmari, F., Zainab, S. R., Gohar, S., Tahir, A., & Maryam, G. E. (2023). Transdermal Delivery of Glimepiride: A Novel Approach Using Nanomicelle-Embedded Microneedles. *Pharmaceutics*, *15*(8), 2019. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082019

146. Pietrzak, M., Yngve, A., Hamilton, J. P., Kämpe, R., Boehme, R., Asratian, A., Gauffin, E., Löfberg, A., Gustavson, S., Persson, E., Capusan, A. J., Leggio, L., Perini, I., Tinghög, G., & Heilig, M. (2023). A randomized controlled experimental medicine study of ghrelin in value-based decision making. *The Journal of clinical investigation*, *133*(12), e168260. https://doi.org/10.1172/JCI168260

147. Promberger, Regina & Lenglinger, Johannes & Riedl, Otto & Seebacher, Gernot & Eilenberg, Wolf-Hans & Ott, Johannes & Riegler, Franz & Gadenstätter, Michael & Neumayer, Christoph. (2013). Gastro-oesophageal reflux

disease in type 2 diabetics: Symptom load and pathophysiologic aspects - a retro-pro study. BMC gastroenterology. 13. 132. 10.1186/1471-230X-13-132.

148. Qiu, P., Du, J., Zhang, C., Li, M., Li, H., & Chen, C. (2023). Increased risk of reflux esophagitis in non-obese individuals with nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Annals of medicine*, *55*(2), 2294933. https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2294933

149. Rajab, Y. S., & Zaidan, T. F. (2023). Evaluation of Salivary Pepsin Levels and Dental Erosion in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *Cureus*, *15*(2), e34744. https://doi.org/10.7759/cureus.34744

150. Rammohan, R., Joy, M. V., Saggar, T., Magam, S. G., Sinha, A., Natt, D., Gomez, S., Sheikh, S., Anand, P., & Mustacchia, P. (2023). Healthcare Disparities and Upper Gastrointestinal Bleeding: Exploring the Linkages. *Cureus*, *15*(4), e37977. https://doi.org/10.7759/cureus.37977

151. Rettura, F., Bronzini, F., Campigotto, M., Lambiase, C., Pancetti, A., Berti, G., Marchi, S., de Bortoli, N., Zerbib, F., Savarino, E., & Bellini, M. (2021). Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Frontiers in medicine*, *8*, 765061. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.765061

152. Rizzo, G., Baroni, L., Bonetto, C., Visaggi, P., Orazzini, M., Solinas, I., Guidi, G., Pugliese, J., Scaramuzza, G., Ovidi, F., Buselli, I., Bellini, M., Savarino, E.V., & de Bortoli, N. (2023). The Role of a Plant-Only (Vegan) Diet in Gastroesophageal Reflux Disease: Online Survey of the Italian General Population. *Nutrients*.

153. Rottenkolber, M., Gar, C., Then, C., Wanger, L., Sacco, V., Banning, F., Potzel, A. L., Kern-Matschilles, S., Nevinny-Stickel-Hinzpeter, C., Grallert, H., Hesse, N., Seissler, J., & Lechner, A. (2021). A Pathophysiology of Type 2 Diabetes Unrelated to Metabolic Syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *106*(5), 1460–1471. https://doi.org/10.1210/clinem/dgab057

154. Saboo, B., Mulwani, N., Petare, A. U., Veligandla, K. C., Pinto, C. S., Mane, A., Rathod, R., & Kotak, B. (2023). A real-world retrospective study of

omeprazole-domperidone combination in managing acid peptic disease with PRoton-pump Inhibitors in patients with type 2 DiabEtes mellitus (PRIDE-2). *Drugs in context*, *12*, 2022-10-3. https://doi.org/10.7573/dic.2022-10-3

155. Santa, K., Kumazawa, Y., & Nagaoka, I. (2023). Prevention of Metabolic Syndrome by Phytochemicals and Vitamin D. *International journal of molecular sciences*, *24*(3), 2627. https://doi.org/10.3390/ijms24032627

156. Sasako, T., Yamauchi, T., & Ueki, K. (2023). Intensified Multifactorial Intervention in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes & metabolism journal*, *47*(2), 185–197. https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0325

157. Saxton, R. A., Caveney, N. A., Moya-Garzon, M. D., Householder, K. D., Rodriguez, G. E., Burdsall, K. A., Long, J. Z., & Garcia, K. C. (2023). Structural insights into the mechanism of leptin receptor activation. *Nature communications*, *14*(1), 1797. https://doi.org/10.1038/s41467-023-37169-6

158. Scherbak, N. N., Kruse, R., Nyström, T., & Jendle, J. (2023). Glimepiride Compared to Liraglutide Increases Plasma Levels of miR-206, miR-182-5p, and miR-766-3p in Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes & metabolism journal*, *47*(5), 668–681. https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0342

159. Schriml, L. M., Lichenstein, R., Bisordi, K., Bearer, C., Baron, J. A., & Greene, C. (2023). Modeling the enigma of complex disease etiology. *Journal of translational medicine*, *21*(1), 148. https://doi.org/10.1186/s12967-023-03987-x

160. Seeras, K., Campbell, J., & Pryor, A. (2021). Considerations in the management of gastroesophageal reflux disease in the morbidly obese. *Annals Of Esophagus*, *5*. doi:10.21037/aoe-21-20

161. Sharma, P., & Yadlapati, R. (2021). Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1486*(1), 3–14. https://doi.org/10.1111/nyas.14501

162. Sharma, P., Falk, G. W., Bhor, M., Ozbay, A. B., Latremouille-Viau, D., Guérin, A., Shi, S., Elvekrog, M. M., & Limburg, P. (2023). Real-world upper

endoscopy utilization patterns among patients with gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus, and Barrett esophagus-related esophageal neoplasia in the United States. *Medicine*, *102*(12), e33072. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000033072

163. Sharma, P., Falk, G. W., Bhor, M., Ozbay, A. B., Latremouille-Viau, D., Guerin, A., Shi, S., Elvekrog, M. M., & Limburg, P. (2023). Healthcare Resource Utilization and Costs Among Patients With Gastroesophageal Reflux Disease, Barrett's Esophagus, and Barrett's Esophagus-Related Neoplasia in the United States. *Journal of health economics and outcomes research*, *10*(1), 51–58. https://doi.org/10.36469/001c.68191

164. Shrivastava, A., Kesavadev, J., Mohan, V., Saboo, B., Shrestha, D., Maheshwari, A., Makkar, B. M., Modi, K. D., & Kumar Das, A. (2023). Clinical Evidence and Practice-Based Guidelines on the Utility of Basal Insulin Combined Oral Therapy (Metformin and Glimepiride) in the Current Era. *Current diabetes reviews*, *19*(8), e090123212444. https://doi.org/10.2174/1573399819666230109104300

165. Simadibrata, D. M., Lesmana, E., & Fass, R. (2023). Role of endoscopy in gastroesophageal reflux disease. *Clinical endoscopy*, *56*(6), 681–692. https://doi.org/10.5946/ce.2023.182

166. Sitar-Tăut, A. V., Cozma, A., Fodor, A., Coste, S. C., Orasan, O. H., Negrean, V., Pop, D., & 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. https://doi.org/10.3390/biomedicines9111657

167. Skibska, B., Kochan, E., Stanczak, A., Lipert, A., & Skibska, A. (2023). Antioxidant and Anti-inflammatory Effects of α-Lipoic Acid on Lipopolysaccharide-induced Oxidative Stress in Rat Kidney. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, *71*(1), 16. https://doi.org/10.1007/s00005-023-00682-z

168. So, W. L., Hu, J., Jeffs, L., Dempsey, H., Lockie, S. H., Zigman, J. M., Stark, R., Reichenbach, A., & Andrews, Z. B. (2023). Ghrelin signalling in AgRP neurons links metabolic state to the sensory regulation of AgRP neural activity. *Molecular metabolism*, *78*, 101826. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101826

169. Spiridon, I. A., Ciobanu, D. G. A., Giuşcă, S. E., & Căruntu, I. D. (2021). Ghrelin and its role in gastrointestinal tract tumors (Review). *Molecular medicine reports*, *24*(3), 663. https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12302

170. Sugano, K., Spechler, S. J., El-Omar, E. M., McColl, K. E. L., Takubo, K., Gotoda, T., Fujishiro, M., Iijima, K., Inoue, H., Kawai, T., Kinoshita, Y., Miwa, H., Mukaisho, K. I., Murakami, K., Seto, Y., Tajiri, H., Bhatia, S., Choi, M. G., Fitzgerald, R. C., Fock, K. M., … Malfertheiner, P. (2022). Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction. *Gut*, *71*(8), 1488–1514. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327281

171. Sun, Y., Cao, X., Cao, D., Cui, Y., Su, K., Jia, Z., Wu, Y., & Jiang, J. (2022). Genetic estimation of correlations and causalities between multifaceted modifiable factors and gastro-oesophageal reflux disease. *Frontiers in nutrition*, *9*, 1009122. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1009122

172. Szukiewicz D. (2023). Molecular Mechanisms for the Vicious Cycle between Insulin Resistance and the Inflammatory Response in Obesity. *International journal of molecular sciences*, *24*(12), 9818. https://doi.org/10.3390/ijms24129818

173. Tasci, G., Kaya, S., Kalayci, M., & Atmaca, M. (2022). Increased ghrelin and decreased leptin levels in patients with antisocial personality disorder. *Journal of affective disorders*, *317*, 22–28. https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.08.048

174. Tawfik, M. K., Badran, D. I., Keshawy, M. M., Makary, S., & Abdo, M. (2023). Alternate-day fat diet and exenatide modulate the brain leptin

JAK2/STAT3/SOCS3 pathway in a fat diet-induced obesity and insulin resistance mouse model. *Archives of medical science : AMS*, *19*(5), 1508–1519. https://doi.org/10.5114/aoms/158534

175. The National Glycohemoglobin Standartization Program, 2013. URL: http://www.ngsp.org/

176. Tripathi, A. K., Ray, A. K., Mishra, S. K., Bishen, S. M., Mishra, H., & Khurana, A. (2023). Molecular and Therapeutic Insights of Alpha-Lipoic Acid as a Potential Molecule for Disease Prevention. *Revista brasileira de farmacognosia : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Farmacognosia*, *33*(2), 272–287. https://doi.org/10.1007/s43450-023-00370-1

177. Vajdi, M., Noshadi, N., Hassanizadeh, S., Bonyadian, A., Seyedhosseini-Ghaheh, H., & Askari, G. (2023). The effects of alpha lipoic acid (ALA) supplementation on blood pressure in adults: a GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in cardiovascular medicine*, *10*, 1272837. https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1272837

178. Van den Houte, K., Scarpellini, E., Verbeure, W., Mori, H., Schol, J., Masuy, I., Carbone, F., & Tack, J. (2020). The Role of GI Peptides in Functional Dyspepsia and Gastroparesis: A Systematic Review. *Frontiers in psychiatry*, *11*, 172. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00172

179. Verdecchia, P., Murdolo, G., Coiro, S., Santucci, A., Notaristefano, F., Angeli, F., & Cavallini, C. (2023). Therapy of Type 2 diabetes: more gliflozines and less metformin?. *European heart journal supplements : journal of the European Society of Cardiology*, *25*(Suppl B), B171–B176. https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad098

180. Wagenknecht LE, Lawrence JM, Isom S, et al. Trends in incidence of youth-onset type 1 and type 2 diabetes in the USA, 2002-18: results from the population-based SEARCH for Diabetes in Youth study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(4):242–250. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00025-6

181. Wan, W., Qin, Q., Xie, L., Zhang, H., Wu, F., Stevens, R. C., & Liu, Y. (2023). GLP-1R Signaling and Functional Molecules in Incretin Therapy. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *28*(2), 751. https://doi.org/10.3390/molecules28020751

182. Wang Y, Yang CQ, Chen YX, et al. Validation in China of a non-invasive salivary pepsin biomarker containing two unique human pepsin monoclonal antibodies to diagnose gastroesophageal reflux disease. *J Digest Dis* 2019;20(6):278–287.

183. Wang, J. Q., Ling, X., Wang, H. J., & Chen, F. E. (2023). α-Lipoic acid chemistry: the past 70 years. *RSC advances*, *13*(51), 36346–36363. https://doi.org/10.1039/d3ra07140e

184. Wang, L., & Zhang, Z. (2023). Diabetes Mellitus and Gastric Cancer: Correlation and Potential Mechanisms. *Journal of diabetes research*, *2023*, 4388437. https://doi.org/10.1155/2023/4388437

185. Wang, S., Liu, Y., Chen, J., He, Y., Ma, W., Liu, X., & Sun, X. (2023). Effects of multi-organ crosstalk on the physiology and pathology of adipose tissue. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1198984. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1198984

186. Wang, X., Zhang, S., & Li, Z. (2023). Adipokines in glucose and lipid metabolism. *Adipocyte*, *12*(1), 2202976. https://doi.org/10.1080/21623945.2023.2202976

187. Wasniewska, M., Pepe, G., Aversa, T., Bellone, S., de Sanctis, L., Di Bonito, P., Faienza, M. F., Improda, N., Licenziati, M. R., Maffeis, C., Maguolo, A., Patti, G., Predieri, B., Salerno, M., Stagi, S., Street, M. E., Valerio, G., Corica, D., & Calcaterra, V. (2023). Skeptical Look at the Clinical Implication of Metabolic Syndrome in Childhood Obesity. *Children (Basel, Switzerland)*, *10*(4), 735. https://doi.org/10.3390/children10040735

188. Wittekind, D. A., Kratzsch, J., Mergl, R., Baber, R., Wirkner, K., Schroeter, M. L., Witte, A. V., Villringer, A., & Kluge, M. (2023). Leptin, but not

ghrelin, is associated with food addiction scores in a population-based subject sample. *Frontiers in psychiatry*, *14*, 1200021. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1200021

189. Wolf, M., Heni, M., Hennige, A. M., Sippel, K., Cegan, A., Higuita, L. M. S., Martus, P., Häring, H. U., Fritsche, A., & Peter, A. (2023). Acylated- and unacylated ghrelin during an oral glucose tolerance test in humans at risk for type 2 diabetes mellitus. *International journal of obesity (2005)*, *47*(9), 825–832. https://doi.org/10.1038/s41366-023-01327-z

190. Wong, M. W., Rogers, B. D., Liu, M. X., Lei, W. Y., Liu, T. T., Yi, C. H., Hung, J. S., Liang, S. W., Tseng, C. W., Wang, J. H., Wu, P. A., & Chen, C. L. (2023). Application of Artificial Intelligence in Measuring Novel pH-Impedance Metrics for Optimal Diagnosis of GERD. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *13*(5), 960. https://doi.org/10.3390/diagnostics13050960

191. Worku, A., Ayele, E., Alemu, S., Legese, G. L., Yimam, S. M., Kassaw, G., Diress, M., & Asres, M. S. (2023). Obstructive sleep apnea risk and determinant factors among type 2 diabetes mellitus patients at the chronic illness clinic of the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1151124. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1151124

192. Wretlind, A., Curovic, V. R., de Zawadzki, A., Suvitaival, T., Xu, J., Zobel, E. H., von Scholten, B. J., Ripa, R. S., Kjaer, A., Hansen, T. W., Vilsbøll, T., Vestergaard, H., Rossing, P., & Legido-Quigley, C. (2023). Ceramides are decreased after liraglutide treatment in people with type 2 diabetes: a post hoc analysis of two randomized clinical trials. *Lipids in health and disease*, *22*(1), 160. https://doi.org/10.1186/s12944-023-01922-z

193. Wronka, M., Krzemińska, J., Młynarska, E., Rysz, J., & Franczyk, B. (2023). New Insights into the Use of Liraglutide-Impact on Cardiovascular Risk and Microvascular Outcomes. *Biomedicines*, *11*(4), 1159. https://doi.org/10.3390/biomedicines11041159

194. Xie, Z., Hu, J., Gu, H., Li, M., & Chen, J. (2023). Comparison of the efficacy and safety of 10 glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1244432. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1244432

195. Xue, S., Lee, D., & Berry, D. C. (2023). Thermogenic adipose tissue in energy regulation and metabolic health. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1150059. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1150059

196. Yamada, C., Hattori, T., Ohnishi, S., & Takeda, H. (2021). Ghrelin Enhancer, the Latest Evidence of Rikkunshito. *Frontiers in nutrition*, *8*, 761631. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.761631

197. Yamashita, K., Yamamoto, K., Takata, A., Miyazaki, Y., Saito, T., Tanaka, K., Makino, T., Takahashi, T., Kurokawa, Y., Yamasaki, M., Mano, M., Nakajima, K., Eguchi, H., & Doki, Y. (2021). Continuous ghrelin infusion attenuates the postoperative inflammatory response in patients with esophageal cancer. *Esophagus : official journal of the Japan Esophageal Society*, *18*(2), 239–247. https://doi.org/10.1007/s10388-020-00776-z

198. Yang, X., Hao, J., Luo, J., Lu, X., & Kong, X. (2023). Adipose tissue-derived extracellular vesicles: Systemic messengers in health and disease (Review). *Molecular medicine reports*, *28*(4), 189. https://doi.org/10.3892/mmr.2023.13076

199. You, Y., Zhao, Y., Chen, M., Pan, Y., & Luo, Z. (2023). Effects of empagliflozin on serum uric acid level of patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome*, *15*(1), 202. https://doi.org/10.1186/s13098-023-01182-y

200. Zekry, R., Omran, G. A., El-Gharbawy, N. M., & Werida, R. H. (2023). Comparative study of Dapagliflozin versus Glimepiride effect on insulin regulated aminopeptidase (IRAP) and interleukin-34 (IL-34) in patient with type 2 diabetes mellitus. *Scientific reports*, *13*(1), 6302. https://doi.org/10.1038/s41598-023-33417-3

201. Zhang, L., Zhang, M., Chen, Q., Sun, H., Bian, X., Xu, X., Yu, L., & Qiu, Z. (2023). Improved diagnostic yield of symptom association probability involving only cough for gastroesophageal reflux-induced chronic cough. *Journal of thoracic disease*, *15*(4), 2277–2287. https://doi.org/10.21037/jtd-22-1016

202. Zhang, M., Wu, T., Tan, N., Chen, S., Zhuang, Q., Luo, Y., & Xiao, Y. (2023). Clinical relevance of salivary pepsin detection in diagnosing gastroesophageal reflux disease subtypes. *Gastroenterology report*, *11*, goad053. https://doi.org/10.1093/gastro/goad053

203. Zhang, Z., Zhang, Q., Tan, Y., Chen, Y., Zhou, X., Liu, S., & Yu, J. (2023). GLP-1RAs caused gastrointestinal adverse reactions of drug withdrawal: a system review and network meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1149328. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1149328

204. Zhao, X., An, X., Yang, C., Sun, W., Ji, H., & Lian, F. (2023). The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1149239. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1149239

205. Zhou, X., Kang, C., Hu, Y., & Wang, X. (2023). Study on insulin resistance and ischemic cerebrovascular disease: A bibliometric analysis *via* CiteSpace. *Frontiers in public health*, *11*, 1021378. https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1021378

206. Zhu, Y. X., Li, Y., Ma, Y., Zhang, X., Du, X., Gao, J., Ding, N. H., Wang, L., Chen, N., Luo, M., Wu, J., & Li, R. (2023). Liraglutide Accelerates Ischemia-Induced Angiogenesis in a Murine Diabetic Model. *Journal of the American Heart Association*, *12*(4), e026586. https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026586

207. Zi, C., Wang, D., Gao, Y., & He, L. (2023). The role of Th17 cells in endocrine organs: Involvement of the gut, adipose tissue, liver and bone. *Frontiers in immunology*, *13*, 1104943. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1104943

208. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит – Амстердам, 1993. – 362 с

209. Бондар-Келеберда О.С. Місце α-ліпоєвої кислоти у лікуванні пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою на тлі цукрового діабету 2-го типу. Українській терапевтичний журнал. 2024; 1: 37-42.

210. Бондар-Келеберда О.С. Особливості ліпідного та вуглеводного обмінів у пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою на тлі цукрового діабету 2-го типу залежно від наявності ожиріння. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2023; 2 (Б): 111-120.

211. Бондар-Келеберда О.С. Показники греліну залежно від статі у пацієнтів з коморбідним перебігом гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та цукрового діабету 2-го типу. «Медицина третього тисячоліття»: Збірник тез фестивалю молодіжної науки (Харків, 15-17 січня 2024 р.), с. 18.

212. Бондар-Келеберда О.С. Показники лептину залежно від статі у пацієнтів з коморбідним перебігом гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та цукрового діабету 2-го типу. «Медицина третього тисячоліття»: Збірник тез фестивалю молодіжної науки (Харків, 15-17 січня 2024 р.), с. 18-19.

213. Журавльова Л.В., Бондар-Келеберда О.С. Клінічні особливості пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою на тлі цукрового діабету 2-го типу залежно від наявності ожиріння. Сучасна гастроентерологія. 2023;6:27-33. https://doi.org/10.30978/MG-2023-6-27

214. Журавльова Л.В., Бондар-Келеберда О.С. Патогенетична роль греліну й лептину при коморбідному перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та цукрового діабету 2-го типу. Сучасна гастроентерологія. 2024;1:5-13.

215. Журавльова Л.В., Келеберда О.С. Вплив дисбалансу адипоцитокінів на функцію нижнього стравохідного сфінктера у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу на тлі ожиріння. Сучасна гастроентерологія. 2019 №5 (109): с. 75-82. https://doi.org/10.30978/MG-2019-5-75

216. Журавльова Л.В., Келеберда О.С. Сучасні аспекти лікування хворих на гастроезофагеальна рефлюксну хворобу на тлі цукрового діабету 2 типу та ожиріння. Огляд літератури. Сучасна гастроентерологія. 2021 №3 (119): с. 65-76. https://doi.org/10.30978/MG-2021-3-65

217. Келеберда О.С. Етичні аспекти ранньої діагностики гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу. Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки : матеріали реферативної конференції, присвяченої засновнику біоетики В. Р. Поттеру, м. Харків. 19 лютого 2019. Харків, 2019: 18.

218. Наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013р. Протокол медичної допомоги при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі. https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0943282-13#Text

219. Протокол медичної допомоги при цукровому діабеті типу 2. https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1118282-12#Text

220. Ткаченко Наталія Олександрівна, Синельник Вікторія Петрівна, & Проценко Олена Сергіївна (2021). ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕРЦЯ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛАДКІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС. Вестник Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина. Серия «Медицина», (42), 77-82. doi: 10.26565/2313-6693-2021-42-09

ДОДАТОК А

Опитувальник для діагностики ГЕРХ

№	Скарги	Так-1	Ні-0
1.	Біль у лівому підребер'ї		
2.	Біль у правому підребер'ї		
3.	біль у підребер'ї з обох боків		
4.	біль внизу живота		
5.	біль в епігастрії		
6.	печія		
7.	гіркота в роті		
8.	нудота, блювання		
9.	блювання		
10.	важкість у шлунку		
11.	регургітація		
12.	урчання		
13.	здуття		
14.	пронос		
15.	закрепи		
16.	хронічний кашель, напади кашлю та задухи		
17.	симптоми, характерні для ІХС		
18.	колючі болі та свербіж шкірних покривів		

Примітка:Максимальна сума балів=18. Діагноз «ГЕРХ» можливий якщо сума балів≥8.

ДОДАТОК Б

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ НДР

У фахових виданнях (основні наукові результати дисертації):

(* особистий вклад дисертанта)

5. Бондар-Келеберда О.С. Особливості ліпідного та вуглеводного обмінів у пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою на тлі цукрового діабету 2-го типу залежно від наявності ожиріння. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2023; 2 (Б): 111-120. (*- *визначено особливості ліпідного та вуглеводного обмінів у пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу).*
6. Журавльова Л.В., Бондар-Келеберда О.С. Місце α-ліпоєвої кислоти у лікуванні пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою на тлі цукрового діабету 2-го типу. Українській терапевтичний журнал. 2024; 1: 37-42. (*- *визначено стан ліпідного, вуглеводного обмінів, рівнів греліну та лептину у пацієнтів з ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу до лікування та після лікування за стандартною схемою та після запропонованої терапії з додаванням АЛК).*
7. Журавльова Л.В., Бондар-Келеберда О.С. Клінічні особливості пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою на тлі цукрового діабету 2 типу залежно від наявності ожиріння. Сучасна гастроентерологія. 2023;6;27-33. (*- *визначено клінічні особливості пацієнтів з ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу залежно від наявності ожиріння).*
8. Журавльова Л.В., Бондар-Келеберда О.С. Патогенетична роль греліну та лептину при коморбідному перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та цукрового діабету 2 типу. Сучасна гастроентерологія. 2024;1: 5-13 . (*- *визначено рівні греліну та лептину у пацієнтів з ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Бондар-Келеберда О.С. Показники греліну залежно від статі у пацієнтів з коморбідним перебігом гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та цукрового діабету 2-го типу. «Медицина третього тисячоліття»: Збірник матеріалів фестивалю молодіжної науки (Харків, 15-17 січня 2024 р.), с. 18.
6. Бондар-Келеберда О.С. Показники лептину залежно від статі у пацієнтів з коморбідним перебігом гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та цукрового діабету 2-го типу. Медицина третього тисячоліття»: Збірник матеріалів фестивалю молодіжної науки (Харків, 15-17 січня 2024 р.), с. 18-19.
7. Келеберда О.С. Етичні аспекти ранньої діагностики гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу. Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки : матеріали реферативної конференції, присвяченої засновнику біоетики В. Р. Поттеру, м. Харків. 19 лютого 2019. Харків, 2019, с.18.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

8. Bondar-Keleberda O. (2023). The role of ghrelin and leptin in the formation of morphological changes esophagus of patients with gastro-esofageal reflux disease against type 2 diabetes. EUREKA: Health Sciences, 4, 24-33; (* - *визначено залежність змін морфологічної картини стравоходу від концентрації греліну та лептину у пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу*).

ДОДАТОК В

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного університету

_____ Валентин ДВОРНИК

«01» ____02____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
в навчальний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** 1.Показники вуглеводного обміну, ліпідного спектру крові у пацієнтів з коморбідним перебігом гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2-го типу) мають взаємозв'язок з рівнями греліну та лептину залежно від індексу маси тіла. 2. Негативний вплив дисбалансу греліну та лептину - причинний фактор виникнення та прогресування ГЕРХ на тлі ЦД 2 типу.3.Наявність збільшеної концентрації греліну є обтяжливим фактором прогресування ГЕРХ на тлі ЦД 2 типу.

2. **Установа, її адреса та виконавці:** Полтавський державний медичний університет. кафедра внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36011. Кайдашев І.П., Борзих О.А., Лавренко А.В., Герасименко Н.Д., Дігтяр Н.І., Бєлан О.В., Мормоль І.А., Авраменко Я.М., Озарчук Л.П., Маркіна Т.М.

3. **Джерело інформації:** КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ОЖИРІННЯ/Журавльова Л.В., Бондар-Келеберда О.С.//Сучасна гастроентерологія-2023.-№6.-с. 27-33.

4. **Установа, в якій здійснено впровадження**: кафедра внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією Полтавського державного медичного університету.

5. **Термін впровадження**: 2023р

6. **Ефективність впровадження:** даний метод впроваджений в учбовий процес при вивченні предмету: «Внутрішня медицина у тому числі інфекційні хвороби та епідеміологія, клінічна фармакологія)» на 4 курсі, тема практичного заняття № 4. "Цукровий діабет 1 та 2 типу. Етіологія. Патогенез. Клініка. Діагностика. Лікування." та тема практичного заняття № 5 "Цукровий діабет 1 та 2 типу. Ускладнення. Невідкладна допомога. Стоматологічні аспекти".

7. **Пропозиції до впровадження:** обговорені на засіданні кафедри внутрішньої медицини №3 (протокол № 11 від 11.01.24)
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження
зав. кафедри внутрішньої медицини №3
з фтизіатрією

_____ Оксана БОРЗИХ

«31» ____01____ 2024р.

«Затверджую»
Проректор з наукової роботи
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
д.м.н., проф. Вікторія СЕРГІЄНКО
«12» лютого 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів кандидатської дисертації
Бондар-Келеберди Ольги Сергіївни

На кафедрі терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Д.Галицького у навчальний процес спеціалізації «Внутрішні хвороби» для лікарів-інтернів медичного факультету та науково-дослідну роботу в 2023-2024 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Бондар-Келеберди О.С. на здобуття наукового ступеня доктора філософії за темою «Оптимізація діагностики та лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу на підставі вивчення патогенетичної ролі греліну та лептину».

Впроваджені наступні дані:

1. Показники вуглеводного обміну, ліпідного спектру крові у пацієнтів з коморбідним перебігом гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2-го типу) мають взаємозв'язок з рівнями греліну та лептину залежно від індексу маси тіла.
2. Негативний вплив дисбалансу греліну та лептину - причинний фактор виникнення та прогресування ГЕРХ на тлі ЦД 2 типу.
3. Наявність збільшеної концентрації греліну є обтяжливим фактором прогресування ГЕРХ на тлі ЦД 2 типу.

Джерело інформації:
КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ОЖИРІННЯ/Журавльова Л.В., Бондар-Келеберда О.С.//Сучасна гастроентерологія-2023.-№6,-с. 27-33.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького

д.м.н., професор Є.Я. Скляров

Дата «12» 02 2024 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о. ректора закладу вищої освіти
ВНМУ ім. М.І. Пирогова
Юрій ШЕВЧУК

« 10 » січня 2025 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів кандидатської дисертації
Бондар-Келеберди Ольги Сергіївни

На кафедрі внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова у навчальний процес дисципліни «Загальна практика-сімейна медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету та науково-дослідну роботу в 2023-2024 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Бондар-Келеберди О.С. на здобуття наукового ступеня доктора філософії за темою «Оптимізація діагностики та лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу на підставі вивчення патогенетичної ролі греліну та лептину».

Впроваджені наступні дані:

1. Показники вуглеводного обміну, ліпідного спектру крові у пацієнтів з коморбідним перебігом гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2-го типу) мають взаємозв'язок з рівнями греліну та лептину залежно від індексу маси тіла.
2. Негативний вплив дисбалансу греліну та лептину - причинний фактор виникнення та прогресування ГЕРХ на тлі ЦД 2 типу.
3. Наявність збільшеної концентрації греліну є обтяжливим фактором прогресування ГЕРХ на тлі ЦД 2 типу.

Термін впровадження з січня 2024 р.

Джерело інформації:

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ОЖИРІННЯ/Журавльова Л.В., Бондар-Келеберда О.С.//Сучасна гастроентерологія-2023.-№6,-с. 27-33.

Зав. кафедри внутрішньої та сімейної медицини **Ірина ПАЛІЙ**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
_____
«____» _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування позиції для впровадження. Спосіб прогнозування ризику розвитку гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

2. Ким запропоновано. Кафедра внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, зав. кафедри, проф. Журавльова Л.В., аспірант кафедри Бондар-Келеберда О.С.

3. Джерело інформації. Особливості ліпідного та вуглеводного обмінів у пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою на тлі цукрового діабету 2-го типу залежно від наявності ожиріння / Бондар-Келеберда О.С.// Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини - 2023.- № 2 (Б).-с.111-120.

4. Де й коли впроваджено.

Початок впровадження – 02.01.2024 р.

Загальна кількість досліджень - 30

5. Результати застосування методу за період з 02.01.2024 по 05.02.2024 р.

Позитивні (кількість спостережень) – 30

Невизначені (кількість спостережень) – 0

Заперечні (кількість спостережень) – 0

6. Ефект впровадження. Запропонований спосіб підвищення якості діагностики та лікування хворих на гастроезофагеальна рефлюксну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу сприяє покращенню якості роботи лікувально-профілактичного закладу, підвищенню кваліфікації лікарів на післядипломному етапі медичної освіти.

7. Зауваження та пропозиції. Пропозиція рекомендована для впровадження в відділеннях ендокринологічного, гастроентерологічного та терапевтичного профілю закладів охорони здоров'я України.

Завідувач _____ відділенням _____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о. генерального директора
КНП ХОР «ОКЛ »
_____ Костянтин ЛОБОЙКО
«___» _____2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування позиції для впровадження. Спосіб прогнозування ризику розвитку гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

2. Ким запропоновано. Кафедра внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, зав. кафедри, проф. Журавльова Л.В., аспірант кафедри Бондар-Келеберда О.С.

3. Джерело інформації. Особливості ліпідного та вуглеводного обмінів у пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою на тлі цукрового діабету 2-го типу залежно від наявності ожиріння / Бондар-Келеберда О.С.// Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини - 2023.- № 2 (Б).-с.111-120.

4. Де й коли впроваджено.

Початок впровадження – 04.09.2023 р.

Загальна кількість досліджень - 105

5. Результати застосування методу за період з 04.09.2023 по 15.01.2024 р.

Позитивні (кількість спостережень) – 105

Невизначені (кількість спостережень) – 0

Заперечні (кількість спостережень) – 0

6. Ефект впровадження. Запропонований спосіб підвищення якості діагностики та лікування хворих на гастроезофагеальна рефлюксну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу сприяє покращенню якості роботи лікувально-профілактичного закладу, підвищенню кваліфікації лікарів на післядипломному етапі медичної освіти.

7. Зауваження та пропозиції. Пропозиція рекомендована для впровадження в відділеннях ендокринологічного, гастроентерологічного та терапевтичного профілю закладів охорони здоров'я України.

Завідувач гастроентерологічним відділенням Ю.Шеховцова

«“ЗАТВЕРДЖУЮ”
директор КНП «ЦПМСД №2»
м. Вінниці
Крилов яз Т.М.
“25” 12 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування позиції для впровадження. Спосіб прогнозування ризику розвитку гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

2. Ким запропоновано. Кафедра внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, зав. кафедри, проф. Журавльова Л.В., аспірант кафедри Бондар-Келеберда О.С.

3. Джерело інформації. Особливості ліпідного та вуглеводного обмінів у пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою на тлі цукрового діабету 2-го типу залежно від наявності ожиріння / Бондар-Келеберда О.С.// Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини - 2023.- № 2 (Б).-с.111-120.

4. Де й коли впроваджено.

Початок впровадження – 02.01.2024 р.

Загальна кількість досліджень - 17

5. Результати застосування методу за період з 02.01.2024 по 21.03.2024 р.

Позитивні (кількість спостережень) – 17

Невизначені (кількість спостережень) – 0

Заперечні (кількість спостережень) – 0

6. Ефект впровадження. Запропонований спосіб підвищення якості діагностики та лікування хворих на гастроезофагеальна рефлюксну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу сприяє покращенню якості роботи лікувально-профілактичного закладу, підвищенню кваліфікації лікарів на післядипломному етапі медичної освіти.

7. Зауваження та пропозиції. Пропозиція рекомендована для впровадження в відділеннях ендокринологічного, гастроентерологічного та терапевтичного профілю закладів охорони здоров’я України.

Відповідальний за впровадження: _____Скічко Н.С.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КП «1-а міська клінічна лікарня
Полтавської міської ради»
_____ Г.Б. Селькіна
«_01_» _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів науково-дослідницької роботи у практичну охорону здоров'я

1. **Назва впровадження: Спосіб прогнозування ризику розвитку гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на цукровий діабет 2-го типу.**

2. **Установа розробник:** Кафедра внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, зав. кафедри, проф. Журавльова Л.В., аспірант кафедри Бондар-Келеберда О.С.

3. **Автори**: Журавльова Л.В., Бондар-Келеберда О.С.

4. **Джерело інформації:** Особливості ліпідного та вуглеводного обмінів у пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою на тлі цукрового діабету 2-го типу залежно від наявності ожиріння / Бондар-Келеберда О.С.// Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини - 2023.- № 2 (Б).-с.111-120.

5. **Впроваджено у лікувально-діагностичний процес**: м. Полтава, КП «1-а Міська клінічна лікарня ПМР», терапевтичне відділення стаціонару.

6. **Результати впровадження:** Запропонований спосіб підвищення якості діагностики та лікування хворих на гастроезофагеальна рефлюксну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу сприяє покращенню якості роботи лікувально-профілактичного закладу, підвищенню кваліфікації лікарів на післядипломному етапі медичної освіти.
7. **Термін впровадження**: 2023р.

8. **Зауваження:** рекомендується широке впровадження в роботу лікувально-профілактичних закладів.

Відповідальний за впровадження
зав. терапевтичним відділенням Озарчук Л.П.

«_31_» _____01_____ 2024 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
_____ Н. Шведа
«09» лютого 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування позиції для впровадження. Спосіб прогнозування ризику розвитку гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

2. Ким запропоновано. Кафедра внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, зав. кафедри, проф. Журавльова Л.В., аспірант кафедри Бондар-Келеберда О.С.

3. Джерело інформації. Особливості ліпідного та вуглеводного обмінів у пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою на тлі цукрового діабету 2-го типу залежно від наявності ожиріння / Бондар-Келеберда О.С.// Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини - 2023.- № 2 (Б).-с.111-120.

4. Де й коли впроваджено.

Початок впровадження – 02.01.2024 р.

Загальна кількість досліджень - 30

5. Результати застосування методу за період з 02.01.2024 по 05.02.2024 р.

Позитивні (кількість спостережень) – 30

Невизначені (кількість спостережень) – 0

Заперечні (кількість спостережень) – 0

6. Ефект впровадження. Запропонований спосіб підвищення якості діагностики та лікування хворих на гастроезофагеальна рефлюксну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу сприяє покращенню якості роботи лікувально-профілактичного закладу, підвищенню кваліфікації лікарів на післядипломному етапі медичної освіти.

7. Зауваження та пропозиції. Пропозиція рекомендована для впровадження в відділеннях ендокринологічного, гастроентерологічного та терапевтичного профілю закладів охорони здоров'я України.

Завідувач _____ відділенням терапевтичним _____

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 17:29:01 21.11.2025

Назва файлу з підписом: кандидатська дисертація Бондар-Келеберда.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 6.6 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: кандидатська дисертація Бондар-Келеберда.pdf
Розмір файлу без підпису: 8.7 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: БОНДАР-КЕЛЕБЕРДА ОЛЬГА СЕРГІЇВНА
П.І.Б.: БОНДАР-КЕЛЕБЕРДА ОЛЬГА СЕРГІЇВНА
Країна: Україна
РНОКПП: 3423504324
Організація (установа): КП КНП КРАСНОКУТСЬКА ЦРЛ КСР
Код ЄДРПОУ: 02002718
Посада: ДОВІРЕНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 17:28:59 21.11.2025
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F04000000B169EC0075E4EE05
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.08.25 13:00