

## ОЖИРІННЯ: КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ

Проф. О. М. КОРЖ

*Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна*

**Широка розповсюдженість ожиріння, що визначає його коморбідний характер, диктує необхідність уточнення принципів і варіантів не тільки лікування, але й профілактики. Багатокомпонентний патогенез ожиріння за важливої ролі різних відділів головного мозку визначає доцільність комбінації фармакотерапії і втручання у спосіб життя пацієнта. У фармакотерапії ожиріння корекція ваги є важливим компонентом і дає змогу зменшити ризик серцево-судинних ускладнень, поліпшити якість життя і прогноз.**

*Ключові слова: ожиріння, метаболічний синдром, цукровий діабет, кардіометаболічний ризик, мікробіота, інсулінорезистентність, лікування, профілактика.*

Ожиріння є одним із найпоширеніших хронічних захворювань у всьому світі. Відсутність ефективних варіантів довгострокового зниження ваги збільшує масштаб цієї проблеми [1]. Залежно від тяжкості ожиріння тривалість життя пацієнта з надлишковою вагою та ожирінням скорочується на 4–10 років [2, 3].

До ожиріння схильні практично всі соціальні верстви суспільства, воно охоплює різні вікові групи: від раннього дитинства і до глибокої старості. Різке збільшення числа випадків ожиріння серед молодого населення підвищує стратегічну значущість цієї патології.

Численні дослідження останніх років ідентифікували ожиріння як ключову причину розвитку цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), метаболічного синдрому (МС) і серцево-судинних захворювань (ССЗ), які належать до найбільш складних проблем охорони здоров'я більшості країн світу [1, 4]. Показники ССЗ і смертності у людей із МС істотно вищі порівняно з особами без нього. Пацієнти з МС схильні до двократного ризику ССЗ і п'ятикратного ризику розвитку ЦД2 [5, 6]. Очевидно, що комплексне медикаментозне та немедикаментозне лікування метаболічних порушень, ожиріння та корекції надлишкової маси тіла є невідкладним завданням як для пацієнта, так і для лікаря.

### ОЗНАЧЕННЯ ОЖИРІННЯ

Американська медична асоціація (АМА) і Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнають ожиріння захворюванням, ґрунтуючись на його метаболічних і гормональних особливостях, серед яких – порушення регуляції апетиту, енергетичного балансу і ендокринна дисфункція [7]. Основними факторами ризику зовнішнього середовища є споживання оброблених харчових продуктів і сидячий спосіб життя. Досі саме зміна способу життя (раціону харчування і фізичної

активності) вважаються основними у корекції ожиріння.

Безумовно, ожиріння можна розглядати як надлишкове надходження калорій із подальшою гіпертрофією і гіперплазією адипоцитів, відповідно зниженням чутливості до інсуліну, підвищенням ліполізом зі збільшенням концентрації вільних жирних кислот і прозапальних цитокінів, що визначає ліпоглюкозотоксичність. Надмірне накопичення жиру в черевній порожнині та печінці (неалкогольна жирова хвороба печінки) тісно пов'язані з погіршенням прогнозу щодо захворюваності й смертності, а саме – з кардіометаболічним ризиком (КМР) [8]. Під КМР розуміють підвищену схильність до ССЗ (інсульту, інфаркту міокарда і захворювань периферичних артерій) та обмінних порушень – ЦД2 [9].

У подібній ситуації надзвичайної важливості набувають біологічні та медичні аспекти проблеми. При цьому характеристика ожиріння як надлишку жирової маси тіла, складності її точної кількісної оцінки, що вимагає вживання неширокодоступних методів (наприклад, магніторезонансної томографії або двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії), заважають спробам сформулювати більш конкретне означення [10]. До того ж виявлено етнічні особливості накопичення жиру. Так, ожиріння в азіатських популяціях характеризується більш високим рівнем жиру в організмі і меншою масою скелетних м'язів при тому ж або нижчому індексі маси тіла (ІМТ) порівняно з європейцями, що послужило підставою для виділення фенотипу «високий рівень жиру в організмі, нормальний ІМТ і низька м'язова маса» [11].

В означенні ожиріння як хронічного психосоматичного захворювання, зумовленого взаємодією численних генетичних факторів і факторів навколишнього середовища [11], підкреслюється комплексний характер проблеми, що включає психологічні, медичні, соціальні, фізичні та економічні аспекти.

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ОЖИРІННЯ

Згідно з позицією Ендокринного товариства (Endocrine Society Scientific Statement, 2017), спроба інтеграції молекулярних і генетичних факторів, особливостей розвитку, поведінки та впливу навколишнього середовища є істотною проблемою, що перешкоджає всебічному розумінню патогенезу ожиріння [10]. Патогенетичне означення ожиріння має включати відомості про нейробіологію харчової поведінки, психологію харчової винагороди, метаболічний вплив конкретних поживних речовин і зміну фізичної активності, а також дані генетики, епігенетики і біології розвитку, що мають відношення до контролю енергетичного балансу, вплив змінних факторів навколишнього середовища, починаючи від хімічних речовин, що руйнують ендокринну систему, і закінчуючи соціально-економічними факторами [10].

У процесі усвідомлення нових даних про механізми формування ожиріння поступово складається концепція неминучості медикаментозного або хірургічного втручання. Так, С. N. Ochner et al. [12] вважають, що при лікуванні ожиріння протистих рекомендацій щодо зміни способу життя недостатньо, оскільки при обмеженні калорій включаються сформовані біологічні механізми адаптації до надлишкової маси тіла, стимулюючи апетит. Із цим узгоджується думка Р. Sinclair et al. [13], які визначають ожиріння як хронічне підкіркове захворювання головного мозку, оскільки в його етіології присутній важливий нейро-фізіологічний компонент через зміни у функціонуванні ділянок мозку, що контролюють прийом їжі й винагороду.

В осіб з ожирінням визначається наявність функціонального дефіциту багатьох гормонів, які повинні підвищуватися після їжі; рецептори цих гормонів містяться в мозку, а кишечник передає повідомлення про ситість у мозок через блукаючий нерв [14]. Це уявлення інтерпретує вісь «кишечник – головний мозок – печінка», схематично відображаючи пропозицію «впровадити мультимодальну стратегію лікування, яка може включати використання медикаментів, блокаду блукаючого нерва або хірургічне втручання залежно від ситуації, замість того щоб просто наполягати на дієті» [12].

У регуляції осі важливу роль відіграє кишкова мікробіота [15]. У товстій кишці здорової людини домінуючі типи мікробіоти – *Firmicutes* і *Bacteroidetes* – виробляють коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК), які впливають на енергетичний гомеостаз і регулюють метаболізм глюкози й ліпідів у різних тканинах. Крім того, вільні КЖК можуть перетинати гематоенцефалічний бар'єр, викликаючи різні фізіологічні ефекти мозку. Серед них – контроль вивільнення в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) інкретинів («гормонів ситості»): холецистокініну, глюкагоноподібного пептиду 1 і пептиду YY; вплив на експресію анокретичних нейропептидів: проопіомеланокортину,

нейропептиду Y та інших в орексигенних нейронах гіпоталамусу [16]. Грелін – «гормон голоду» – секретується у ШКТ і регулює апетит, зв'язуючись із рецепторами в гіпоталамусі. Лептин, що секретується адипоцитами, протистоїть дії греліну і регулює витрату енергії також через рецептори в гіпоталамусі. Поліморфізми генів, що кодують ці два гормональні рецептори, корелюють з ожирінням і ЦД2 [17].

Крім того, активація гіпоталамо-гіпофізарно-аденокортикальної осі може викликати зміни в кишковій флорі та кишковому епітелії [17]. У цілому зв'язок осі кишечника з мозком двонаправлена і важлива для підтримки метаболічного гомеостазу.

Отримано дані про те, що мікробіота ШКТ є детермінантою розвитку не тільки ожиріння, але і його метаболічного профілю [18]. Принципово важливо, що мікробіота виявляє також антиінфекційну та імуномодулюючу активність. Тому метаболічні розлади через ці механізми тісно пов'язані із системним запаленням, ожирінням, інсулінорезистентністю (ІР) і дисліпідемією, що має негативні наслідки для здоров'я з огляду на зростання ожиріння і МС.

З урахуванням тісного зв'язку КМР з ожирінням виникає питання: що є першочерговим у лікуванні ожиріння – зниження ваги як самоціль або регуляція метаболічних процесів? Це питання ускладнюється спробою розподілу ожиріння на «метаболічно здорове» (МЗО) та «метаболічно нездорове» (МНО).

Загальноприйнятого означення МЗО не існує; використовувалися різні показники, критерії включення та/або порогові значення для визначення фенотипів метаболічного ожиріння з етнічними, географічними, екологічними особливостями [19]. МЗО визначають за наявності 0–2 компонентів МС або ІР, оцінених за допомогою індексу НОМА-ІР [20]. У цих варіантах під МЗО слід розуміти не метаболічно здорових, а тих, що мають менше метаболічних порушень порівняно з МС. При такому підході близько 50% людей з ожирінням «метаболічно здорові», коли «здоровий» визначається як відсутність МС (тобто його трьох обов'язкових діагностичних параметрів), тоді як тільки близько 5% є метаболічно здоровими, коли «здоровий» визначається як відсутність будь-яких компонентів МС при нормальному НОМА-ІР [20].

Протягом тривалого часу роль жирової тканини (ЖТ) недооцінювалася, і її вважали просто органом зберігання. У теперішній час адипоцити визнані як ендокринний орган, необхідний для регуляції системного енергетичного гомеостазу, а дисфункція ЖТ є центральним механізмом розвитку різних ускладнень ожиріння. При МНО накопичення підшкірного жирового депо – найбільшого сховища білої ЖТ – обмежене, і подальше перевантаження калоріями призводить до накопичення жиру в ектопічних тканинах і вісцеральних жирових відкладеннях (печінці, скелетних м'язах,

серці), що визначаються як «ліпотоксичність» [21]. Надмірне ектопічне накопичення ліпідів може призводити, за гіпотезою розширюваності ЖТ, до впливу цих ліпідів на ІР і функцію мітохондрій [22], а також до хронічного субклінічного запалення [21], з вищим ступенем його вираженості у вісцеральних депо білої ЖТ [23].

Незважаючи на те що пацієнти з МЗО, на відміну від осіб із МНО, відносно захищені від хронічних захворювань, у них підвищений ризик розвитку пов'язаних з ожирінням захворювань порівняно з людьми, які мають нормальну масу тіла [24]. Ризик розвитку кардіометаболічних захворювань у осіб з ожирінням безпосередньо пов'язаний із кількістю і серйозністю метаболічних порушень. При цьому МЗО може бути проміжним станом для МНО; для з'ясування цього питання необхідні подальші дослідження [19]. Тому в терапії ожиріння вкрай важливим є досягнення метаболічного контролю з метою зниження ризику розвитку ускладнень.

Важко сказати, що є первинним: ІР чи ожиріння. ІР характеризується гіперінсулінемією. Гіперпродукція інсуліну розвивається компенсаторно при зниженій чутливості організму до інсуліну з метою подолання низької чутливості. А інсулін, крім цукрознижуючого ефекту, має виражену антиліполітичну дію, перешкоджає розпаду жиру.

ІР — це ключова ланка у формуванні та розвитку численних ускладнень ожиріння. Але сьогодні лікарі чомусь всі ці стани розглядають не як ускладнення ожиріння, а як захворювання, що асоційовані з ожирінням, наприклад, ЦД2, гіпертонічна хвороба. Ожиріння виникає лише в кінці формування діагнозу як фонове захворювання. Насправді всі ці патологічні стани розвиваються внаслідок ожиріння. Це доводить та обставина, що успішне лікування ожиріння приводить до нівелювання названих захворювань. Ожиріння практично завжди супроводжується дисліпідемією. Цей стан підвищує індекс атерогенності, який відповідальний за раннє старіння — стан, при якому біологічний вік організму перевищує паспортний.

Якщо широко подивитися на такі коморбідні стани, як дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, ЦД2, подагра, синдром полікістозних яєчників, безпліддя, андрогендефіцитний стан у чоловіків, еректильна дисфункція і ряд інших, можна зрозуміти, що всіх їх об'єднує надлишкова маса тіла. А безпосереднім механізмом, який відповідає за такі масштабні зміни в організмі, є ІР, яка спостерігається більш ніж у 80% осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням.

### СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ ТА ТЕРАПІЇ ОЖИРІННЯ

Основа заходів щодо корекції маси тіла — зміна способу життя, підвищення фізичної активності та зміна дієти з метою досягнення балансу між споживанням і витрачанням енергії. Зниження маси

тіла супроводжується підвищенням чутливості тканин до інсуліну, поліпшенням метаболізму ліпідів, усуненням латентного запалення, зниженням артеріального тиску і, відповідно, відіграє найважливішу роль у профілактиці асоційованих захворювань і зниженні ризику ускладнень.

Терапія ожиріння може уповільнити розвиток предіабету і може бути одним із ключових чинників у лікуванні ЦД2. Так, кожен 1 кг зниження маси тіла супроводжується зменшенням рівня глікозильованого гемоглобіну HbA1c на 0,1% [25]; а зниження на 10% — скорочує ризик розвитку ЦД2 в майбутньому на 80% [26]. Дані дослідження ТОНР (Trials of Hypertension Prevention) із середнім періодом спостереження 23 роки показали довгостроковий позитивний ефект навмисного зниження маси тіла на загальну смертність [27].

Що стосується хірургічного лікування, то сьогодні дуже широко впроваджуються бариатричні втручання, але вони переважно показані у випадках надмірного, патологічного, ожиріння. Коли ІМТ наближається до 40 і вище, бариатрична або, точніше, метаболічна хірургія проводиться за життєвими показаннями. У більш легких випадках показана медикаментозна терапія.

Історія медикаментозної терапії ожиріння — одна з найбільш драматичних сторінок сучасної медицини. Велика кількість лікарських препаратів для лікування ожиріння, які виходили на ринок, незабаром з нього зникла через виникнення небажаних побічних ефектів. Ці препарати переважно належали до засобів центральної дії — аноректиків. Їх ефекти щодо зниження апетиту реалізовувалися через центральні структури, коли модуляція різних структур у центральній нервовій системі давала певні небажані ефекти. У цьому причина зняття цих лікарських засобів із фармацевтичного ринку.

При цьому необхідно пам'ятати про складність і багатокомпонентність патогенезу ожиріння. Уявлення про роль його центральних ланок визначає необхідність корекції харчової поведінки, що полегшує зміну способу життя з надією на формування і закріплення нових харчових звичок. Визначаючи медикаментозну тактику лікування ожиріння, слід пам'ятати про високий ступінь серцево-судинного ризику у хворих з ожирінням і враховувати вплив на нього лікарських засобів, особливо препаратів центральної дії (бенфлуорекс, римонабант, сибутрамін).

Фармакотерапія повинна бути максимально безпечною і допомагати пацієнтам дотримуватися комплаєнсу, зменшувати пов'язані з ожирінням ризики для здоров'я і покращувати якість життя. Вона також має допомагати попередити розвиток супровідних захворювань, пов'язаних з ожирінням (наприклад, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ЦД2 та ін.). Ефективність фармакотерапії слід оцінювати після трьох місяців терапії. Якщо досягнуто задовільне зниження маси тіла (> 5% в осіб, які не страждають на діабет, і > 3% в осіб із діабетом), то лікування продовжують; в іншому

випадку (відсутність відповіді на лікування) препарати відмінюють, можлива зміна терапії, призначення хірургічного лікування [28, 29].

Лікарські засоби для зниження ваги поділяють на групи препаратів центральної, периферичної і комбінованої дії. Стратегія впливу на метаболічні процеси може бути спрямована на абсорбційні механізми, що діють на процеси травлення і засвоєння поживних речовин. Подібний механізм лежить в основі дії орлістату — лікарського препарату, що діє не системно, а тільки в межах ШКТ.

Однак ІР як «перехрестя» практично всіх патогенетичних «шляхів» ожиріння з його метаболічними, енергетичними, гемодинамічними, запальними ланками додатково привертає увагу до метформіну.

Метформін має низку плейотропних ефектів, що зумовлюють можливість застосування препарату при МС, ожирінні, стеатогепатозі, дементних розладах, порушеннях фертильності у чоловіків і жінок. Підкреслимо, що багато з можливих нових мішеней тісно асоційовані з ожирінням.

Важливою точкою докладання дії метформіну є ШКТ, де препарат здатний змінювати не тільки всмоктування глюкози, але й мікрофлору кишечника. З урахуванням тісного зв'язку мікробіоти з ожирінням і ЦД2 сформульована концепція «метаболічної інфекції», відповідно до якої мікрофлора сприяє розвитку запальних процесів у ЖТ. Метформін змінює склад кишкової мікробіоти, посилюючи зростання деяких бактерій, а саме — *Akkermansia muciniphila*, *Escherichia spp.* або *Lactobacillus*, і шляхом зниження рівня деяких інших, таких як *Intestinibacter* [30]. Модулюючи мікробіоту і внаслідок цього регулюючи Т-клітинний і цитокиновий механізми, препарат знижує ІР і субклінічне запалення. Показано вплив метформіну на метазапалення, в тому числі нейрозапалення [31].

Отже, згідно із сучасними даними, метформін здатний впливати на цілий ряд патогенетичних ланок МС і ожиріння. Призначення метформіну клінічно значуще для метаболічного здоров'я, але мінімальна динаміка зниження ваги на його тлі (1–5 кг на рік) не дає змогу використовувати його для монотерапії в лікуванні ожиріння.

Сибутрамін — препарат центральної дії з більш ніж 20-річним досвідом застосування. Впливаючи на апетит, споживання їжі та витрату енергії шляхом пригнічення зворотного захоплення насамперед норадреналіну, а також серотоніну і меншою мірою дофаміну, препарат інтегрально контролює енергетичний гомеостаз — ключовий фактор зниження ваги [32]. Він впливає на структури центральної нервової системи, задіяні в регуляції як гомеостатичного, так і гедоністич-

ного контролю енергообміну. Прийом сибутраміну протягом 6 міс забезпечує зниження ваги на 10–14 кг [33], причому чітко встановлено, що найкращі результати досягаються при довготривалій терапії (понад 6 міс).

У 2020 р. у концептуальному огляді К. У. Chen et al. підкреслюють, що сучасні проблеми фармако-терапії ожиріння принципово обумовлені боротьбою із сильним еволюційним прагненням зберегти запаси калорій, що тісно пов'язане з енергетичним дисбалансом, який лежить в основі захворювання. Тому стимулювання термогенезу є одним із перспективних напрямків у терапії ожиріння. Тільки недавно стало відомо, що бура ЖТ функціонує і в дорослому віці [34]. Це відкриття, а також можливості трансдиференціації білої ЖТ у бежеву зробили термогенні адипоцити об'єктом пильної уваги дослідників як потенційної мішені фармако-терапії ожиріння. Активація бурої ЖТ сприяє окисленню ліпідів, підвищенню утилізації глюкози. Посилення термогенезу на тлі застосування сибутраміну усуває характерне при зниженні маси тіла уповільнення швидкості основного обміну, що робить додатковий внесок у досягнення негативного енергобалансу. Також рекрутування і метаболічна активація коричневих і бежевих адипоцитів тісно пов'язані зі станом вуглеводного і жирового обміну [35].

Таким чином, велика поширеність ожиріння, що визначає його коморбідний характер, диктує необхідність уточнення принципів і варіантів не тільки лікування, але й профілактики. У процесі активного вивчення багатокомпонентного патогенезу ожиріння з важливою роллю різних відділів головного мозку визначено доцільність комбінації фармако-терапії і втручання в спосіб життя. При цьому слід зосередитися на корекції метаболічних відхилень, тісно пов'язаних з ожирінням.

У фармако-терапії ожиріння корекція ваги є важливим компонентом і дає змогу зменшити ризик серцево-судинних ускладнень, покращити якість життя і прогноз. Правильне поєднання усіх видів терапевтичних впливів, індивідуальний підхід, а також критична оцінка можливих і ймовірних побічних ефектів у кожному конкретному випадку допомагає вирішити проблему ожиріння.

Сьогодні не викликає сумнівів, що при зниженні ваги можна покращити перебіг ЦД2. Відомо також, що зменшення маси тіла сприяє зниженню систолічного артеріального тиску. Тому боротьба з ожирінням — це поліпшення не тільки загального стану пацієнта, а й велика економічна вигода, оскільки знижуються дози препаратів або зникає необхідність у гиполіпідемічних, антидіабетичних і антигіпертензивних лікарських засобах.

#### Список літератури

1. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the

American College of Physicians / V. Snow et al. // Ann. Intern. Med. 2005. № 142 (7). P. 525–531.

2. Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary] / D. C. Lau et al. // *CMAJ*. 2007. № 176. S1–S13.
3. National, regional, and global trends in body mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country years and 9.1 million participants / M. Finucane et al. // *Lancet*. 2011. № 377. P. 557–567.
4. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. № 63(25\_PA). P. 2985–3023. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.004
5. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) The European Society of Cardiology 2012 // *Eur. Heart J.* 2013. № 34. P. 3035–3087.
6. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis / G. Mancia et al. // *Hypertension*. 2007. Vol. 49. P. 40–47.
7. Obesity: risk factor or primary disease? / C. Aguilera et al. // *Rev. Med. Chil.* 2019. Vol. 147 (4). P. 470–474. doi: 10.4067/S0034-98872019000400470
8. *Misra A., Jayawardena R., Anoop S.* Obesity in South Asia: Phenotype, Morbidities, and Mitigation // *Curr. Obes. Rep.* 2019. Vol. 8 (1). P. 43–52. doi: 10.1007/s13679-019-0328-0
9. *Bodhini D., Mohan V.* Mediators of insulin resistance & cardiometabolic risk: Newer insights // *Indian J. Med. Res.* 2018. Vol. 148 (2). P. 127–129. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_969\_18
10. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement / M. W. Schwartz et al. // *Endocr. Rev.* 2017. Vol. 38 (4). P. 267–296. doi: 10.1210/er.2017-00111
11. *McIntyre A.* Burden of illness review of obesity: are the true costs realised? // *RSPH*. 1998. Vol. 118 (2). P. 76–84. doi: 10.1177/146642409811800207
12. Treating obesity seriously: when recommendations for lifestyle change confront biological adaptations / C. N. Ochner, A. G. Tsai, R. F. Kushner, T. A. Wadden // *Lancet. Diabetes Endocrinol.* 2015. Vol. 3 (4). P. 232–234. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00009-1
13. *Sinclair P., Docherty N., le Roux C. W.* Metabolic Effects of Bariatric Surgery // *Clin. Chem.* 2018. Vol. 64 (1). P. 72–81. doi: 10.1373/clinchem.2017.272336
14. *Nainggolan L.* Obesity as a «Brain Disease»; a Driver for New Therapies. 22<sup>nd</sup> European Congress on Obesity. 2015. URL: <https://www.med-scape.com/view-article/844410>.
15. Effect of Metformin on Antipsychotic-Induced Metabolic Dysfunction: The Potential Role of Gut-Brain Axis / C. Luo et al. // *Front Pharmacol.* 2019. Vol. 10. P. 371. doi: 10.3389/fphar.2019.00371
16. *Bauer P. V., Hamr S. C., Duca F. A.* Regulation of energy balance by a gut-brain axis and involvement of the gut microbiota // *Cell Mol. Life Sci.* 2016. Vol. 73 (4). P. 737–755. doi: 10.1007/s00018-015-2083-z
17. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation / A. I. Petra et al. // *Clin. Ther.* 2015. Vol. 37 (5). P. 984–995. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.04.002
18. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease / R. D. Jr. Hills et al. // *Nutrients*. 2019. Vol. 11 (7). P. 1613. doi: 10.3390/nu11071613
19. The Prevalence of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity according to Different Criteria / C. Liu et al. // *Obes. Facts.* 2019. Vol. 12 (1). P. 78–90. doi: 10.1159/000495852
20. *Smith G. I., Mittendorfer B., Klein S.* Metabolically healthy obesity: facts and fantasies // *J. Clin. Invest.* 2019. Vol. 129 (10). P. 3978–3989. doi: 10.1172/JCI129186
21. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications / M. Longo et al. // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20 (9). P. 2358. doi: 10.3390/ijms20092358
22. *Brons C., Grunnet L. G.* Mechanisms in endocrinology: Skeletal muscle lipotoxicity in insulin resistance and type 2 diabetes: a causal mechanism or an innocent bystander? // *Eur. J. Endocrinol.* 2017. Vol. 176 (2). R67–R78. doi: 10.1530/EJE-16-0488
23. *Hwang I., Kim J. B.* Two Faces of White Adipose Tissue with Heterogeneous Adipogenic Progenitors // *Diabetes Metab. J.* 2019. Vol. 43 (6). P. 752–762. doi: 10.4093/dmj.2019.0174
24. *Ye J., Kraegen T.* Insulin resistance: central and peripheral mechanisms. The 2007 Stock Conference Report // *Obes. Rev.* 2008. Vol. 9 (1). P. 30–34. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00402.x
25. *Gummeson A., Nyman E., Knutsson M., Karpefors M.* Effect of weight reduction on glycated haemoglobin in weight loss trials in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19 (9). P. 1295–1305. doi: 10.1111/dom.12971
26. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 // *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41 (Suppl. 1). S51–S54. doi: 10.2337/dc18-S005
27. *Cook R. N., Appel L. J., Whelton P. K.* Weight change and mortality: Long-term results from the trials of hypertension prevention // *J. Clin. Hypertens.* 2018. Vol. 20 (12). P. 1666–1673. doi: 10.1111/jch.13418
28. *Wang B., Cheng K. K.* Hypothalamic AMPK as a Mediator of Hormonal Regulation of Energy Balance // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19 (11). P. 3552. doi: 10.3390/ijms19113552
29. Metformin Inhibits Advanced Glycation End Products-Induced Inflammatory Response in Murine Macrophages Partly through AMPK Activation and RAGE/NFκB Pathway Suppression / Z. Zhou et al. // *J. Diabetes Res.* 2016. Vol. 4847812. doi: 10.1155/2016/4847812
30. *Rodriguez J., Hiel S., Delzenne N. M.* Metformin: old friend, new ways of action-implication of

- the gut microbiome? // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2018. Vol. 21 (4). P. 294–301. doi: 10.1097/MCO.0000000000000468
31. Anti-inflammatory Effects of Metformin on Neuroinflammation and NLRP3 Inflammasome Activation in BV-2 Microglial Cells / J.-S. Ha et al. // *Biomed. Sci. Lett.* 2019. Vol. 25 (1). P. 92–98. doi: 10.15616/bsl.2019.25.1.92
32. *Ara jo J. R., Martel F.* Sibutramine effects on central mechanisms regulating energy homeostasis // *Curr. Neuropharmacol.* 2012. Vol. 10 (1). P. 49–52. doi: 10.2174/157015912799362788
33. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity / A. Gokcel et al. // *Diabetes Obes. Metab.* 2002. Vol. 4 (1). P. 49–55. doi: 10.1046/j.1463-1326.2002.00181.x
34. Opportunities and challenges in the therapeutic activation of human energy expenditure and thermogenesis to manage obesity / K. Y. Chen et al. // *J. Biol. Chem.* 2020. Vol. 295 (7). P. 1926–1942. doi: 10.1074/jbc.REV119.007363
35. Central serotonergic neurons activate and recruit thermogenic brown and beige fat and regulate glucose and lipid homeostasis / J. M. McGlashon et al. // *Cell. Metab.* 2015. Vol. 21 (5). P. 692–705. doi: 10.1016/j.cmet.2015.04.008

### ОЖИРЕНИЕ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

А. Н. КОРЖ

**Широкая распространенность ожирения, определяющая его коморбидный характер, диктует необходимость уточнения принципов и вариантов не только лечения, но и профилактики. Многокомпонентный патогенез ожирения при важной роли различных отделов головного мозга определяет целесообразность комбинации фармакотерапии и вмешательства в образ жизни пациента. В фармакотерапии ожирения коррекция веса является важным компонентом и позволяет уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений, улучшить качество жизни и прогноз.**

*Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, кардиометаболический риск, микробиота, инсулинорезистентность, лечение, профилактика.*

### OBESITY: CLINICAL AND PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF PREVENTION AND TREATMENT

O. M. KORZH

**The widespread prevalence of obesity, which determines its comorbid nature, dictates the need to clarify the principles and options not only for its treatment but also for prevention. The multi-component pathogenesis of obesity with the important role of different brain areas determines the feasibility of a combination of pharmacotherapy and intervention in the patient's lifestyle. In the pharmacotherapy of obesity, the weight correction is an crucial component and it enables to reduce the risk of cardiovascular complications, improves quality of life and prognosis.**

*Key words: obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, cardiometabolic risk, microbiota, insulin resistance, treatment, prevention.*

Надійшла 13.03.2020