

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПІОГЛІТАЗОНУ В ЗНИЖЕННІ ЖИРУ ПЕЧІНКИ ТА КОРЕКЦІЇ ІНСУЛІНО-РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ

О.В. Степанова

Харківський національний медичний університет

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) характеризується акумуляцією ліпідів в гепатоцитах та їх інфільтрацією в інші органи (скелетні м'язи, міокард, підшлункову залозу), що спричиняє ліпотоксичність і сприяє розвитку діабету [16, 22]. Інсулінорезистентність (ІР) - важливий компонент метаболічного синдрому (МС), діабету та фактор ризику серцево-судинних захворювань [15-17]. Жир печінки корелює зі ступенем ІР незалежно від маси тіла і цей зв'язок зумовлений порушенням пригнічення інсуліном ендогенної продукції глюкози. Біля 50% кліренса інсуліна здійснюється печінкою. Акумуляція жиру в печінці сповільнює кліренс інсуліна. [3, 8, 25, 9, 19]. Сполучення декількох факторів серцево-судинного ризику при МС потребують застосування комплексних схем лікування, які покращують чутливість тканин до інсуліну, модифікують дисліпопротеїнемію (ДЛП) та покращують глікемічний профіль. Рішенню цих проблем сприяє інтенсивна розробка препаратів, що мають властивості агоністів ядерних рецепторів PPARs - тiazолідіндіони (ТЗД) [2].

НАЖХП пов'язана з ІР, ДЛП, ожирінням (ОЖ), артеріальною гіпертензією (АГ) та діабетом. НАЖХП також вважають незалежним фактором кардіоваскулярного (КВ) ризику [2, 7, 13, 23-26]. Клінічними дослідженнями доведено, що активація PPAR γ приводить не тільки до зниження сироваткового рівня вільних жирних кислот (ВЖК), підвищення чутливості до інсуліну печінки та периферичних тканин, але й сприяє зниженню

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

ліпотоксичності в панкреатичних β -клітинах і покращує їх секреторну функцію [9, 14, 19]. Можливо, протективний ефект ТЗД на β -клітини пояснюється зниженням стресорних факторів, пов'язаних з чутливістю до інсуліну, але є також дані, які свідчать про безпосередній вплив агоністів PPAR γ на функцію β -клітин. Експериментальними дослідженнями встановлено, що ТЗД можуть значно покращити стан печінки (підвищувати чутливість до інсуліну та знижувати вміст жиру) за умов їх застосовувати на ранніх стадіях жирової хвороби печінки [14]. Результати інших досліджень свідчать, що ТЗД у осіб з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) не тільки знижують ступінь стеатозу, але й запалення та фіброз. [19, 21]. Підвищення чутливості до інсуліну паралельно із зниженням експресії прозапальних генів та модуляція експресії адипокінів суттєво знижують фіброгенез печінки і цей факт заслуговує на увагу. ТЗД знижують сироватковий рівень ВЖК та відповідають за перерозподіл ліпідів між жировими депо. Цими властивостями ТЗД зумовлено їх використання у осіб з НАЖХП [25, 26].

Встановлений кореляційний зв'язок між ІР та жировою печінкою дозволяє припустити, що препарати, які покращують чутливість до інсуліну можуть сприяти зниженню вмісту жиру в печінці та знижувати ризик розвитку стеатогепатиту, фіброзу та цирозу. Піоглітазон застосовують для корекції метаболічних порушень характерних для ІР та лікування цукровий діабет 2 типу (ЦД2). ТЗД активують PPAR γ і модулюють експресію окремих регуляторних генів метаболізму глюкози і ліпідів.

Мета дослідження полягала в оцінці ефективності застосування піоглітазона в зниженні ІР, корекції рівня ліпідів та вмісту жиру в печінці.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 113 осіб (жінок - 52, чоловіків - 61) з ІР (індекс НОМА-ІР-ІРІ >2,5). Середній вік пацієнтів становив 55,35 років. Антропометричні дослідження включали визначення обхвату талії (ОТ), ваги, зросту, індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле: $ІМТ = МТ : (зріст)^2$.

Офісний середній систолічний артеріальний тиск (САТ) та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) крові вимірювали згідно

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

рекомендаціям Американської асоціації кардіологів. Індекс НОМА-IR визначали за формулою:

$\text{НОМА-IR} = \text{інсулін натще (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)} / 22,5$.

Критерії виключення з дослідження включали лабораторні ознаки інфікування вірусами гепатиту В, С, важкі супутні захворювання (серцева недостатність, злоякісні утворення) та зловживання алкоголем.

Рівень HbA1c досліджували фотоколориметричним методом з використанням набору реагентів DAC - SpectroMed S.R.L. (м. Кишинів, Молдова). Нормативними значеннями HbA1c вважали показники в межах (4,4-6,1) %.

Рівень ліпідів сироватки крові визначали ферментативним методом згідно інструкції. Вимірювання проводили мікроспектрофотометром HUMAREIDER (Німеччина) при довжині хвилі 480 - 550 нм. Використовували контрольну сироватку HUMATROL (HUMAN, Німеччина) Рівень глюкози натще визначали глюкозооксидазним методом, імунореактивного інсуліну - імуоферментним методом згідно інструкції (DRG Products), Німеччина.

Визначення маленьких щільних часток ліпопротеїнів низької щільності (мцЛПНЩ) з підвищеними атерогенними властивостями визначали додаванням до 0,1 мл досліджуваного зразка 15 Од/мл розчину гепарина та 90 ммоль/л хлориду магнію. Суміш перемішували та витримували 10 хв. при 37°C. Потім зразки переносили на лід і через 15 хв. осад відокремлювали при 13000 об/хв. на протязі 15 хв. Супернатант використовували для визначення ХС маленьких щільних частинок ЛПНЩ за методикою визначення ХС [11].

Активність ферментів печінки аланін амінотрансферази (АлАт), аспартат амінотрансферази (АсАт) визначали клінічним методом та гамаглутаміламінотрансферази (ГГлт) з використанням наборів DAC - SpectroMed S.R.L. (м. Кишинів, Молдова). НАЖХП визначали за даними ультразвукового дослідження (УЗД) (IU22 Philips).

Корекція ІР та рівня ліпідів у 113 хворих АГ з ОЖ та без нього на тлі ІР проводилась піоглітазоном 15 мг/добу з подальшим підвищенням дози до 30 мг/добу на протязі 24 тижнів.

Вірогідність отриманих даних оцінювали за критеріями Student's.

Отримані результати та їхнє обговорення

Серед обстежених пацієнтів, за даними УЗД, більш як 50 % становили особи з жировою печінкою з різним ступенем виразності. Застосування піоглітазона на протязі 24 тижнів у осіб з АГ, ІР в групі без ОЖ супроводжується відновленням чутливості до інсуліну, пропорційним зниженням рівня глюкози сироватки крові (табл. 1).

Таблиця 1

Корекція ІР, порушень ліпідного обміну, рівня ферментів печінки в групі хворих без ОЖ (n=22)

Показник	Строки обстеження. Статистичний показник (P)			Відносне значення показника після лікування, %	Відносна зміна показника, %
	до лікування	після лікування	P		
ВХС	4,47±0,54	4,66±0,44	0,259	104,25	4,25
ГГ (ммоль/л)	1,68±0,13	1,69±0,13	0,790	100,60	0,60
ЛПНЩ (ммоль/л)	1,00±0,15	1,09±0,14	0,038	109,00	9,00
ЛПВЩ (ммоль/л)	2,73±0,56	2,83±0,47	0,642	103,66	3,66
Глюкоза (ммоль/л)	6,81±0,16	5,63±0,52	0,001	82,67	-17,33
Інсулін	21,43±3,13	17,32±3,43	0,001	80,82	-19,18
НОМА	6,49±1,02	4,34±1,01	0,001	66,87	-33,13
АсАт (ммоль/л)	0,37±0,24	0,29±0,19	0,220	78,38	-21,62
АлАт (ммоль/л)	0,62±0,35	0,42±0,19	0,016	67,74	-32,26
HbA1c (%)	7,06±0,51	6,86±0,54	0,116	97,17	-2,83
ГГт (Од/л)	27,70±0,70	15,19±1,58	0,001	54,84	-45,16
мцЛПНЩ (ммоль/л)	0,13±0,02	0,09±0,02	0,001	69,23	-30,77
САД (мм рт. ст.)	145,25±4,44	136,09±4,57	0,001	105,29	5,20
ДАД (мм рт. ст.)	96,35±3,03	92,77±3,26	0,001	103,79	3,79
Вага (кг)	78,55±8,56	78,51±8,51	0,793	99,95	-0,05
ІМТ (кг/м ²)	24,56±0,39	24,77±0,38	0,068	100,86	0,86
ОТ, жінки (см)	66,88±1,89	66,44±1,56	0,382	99,34	-0,66
ОТ, чоловіки (см)	88,25±1,36	87,08±3,44	0,286	98,67	-1,33
ОТ/ОС, жінки (см)	0,70±0,03	0,70±0,03	0,615	100,00	0
ОТ/ОС, чоловіки (см)	0,86±0,13	0,85±0,13	0,822	98,84	-1,16

Рівень ІРІ знизився на 19,18 % (21,43±3,13 проти 17,32±3,43 мкОд/мл, p=0,001), глюкози - на 17,33 (6,81±0,16 проти 5,63±0,52 ммоль/л, p = 0,001) та рівень НОМА - на 33,13 % (6,49±1,02 проти 4,34 ± 1,01, p = 0,001). Відзначена тенденція до зниження рівня HbA1c піоглітазон на 2,83 % (7,06±0,51 проти 6,86±0,54 %, p = 0,116).

Відзначено також достовірне підвищення піоглітазоном рівня ХС ЛПВЩ на 9,0 % ($1,00 \pm 0,15$ проти $1,09 \pm 0,14$ ммоль/л, $p=0,038$). Не зважаючи на те, що піоглітазон підвищує рівень ХС ЛПНЩ, але це підвищення відбувається за рахунок ХС великих за розміром часток ЛПНЩ, а не за рахунок маленьких щільних, які відрізняються атерогенними властивостями, в той час як рівень мщЛПНЩ знижувався на 30,77 % ($0,13 \pm 0,02$ проти $0,09 \pm 0,02$ ммоль/л, $p=0,001$). Попередніми дослідженнями було доведено, що розмір часток ЛПНЩ корелював з загальною чутливістю до інсуліну та інтенсивністю захвату глюкози тканинами [12].

Таким чином, піоглітазон впливає на підфракції ЛПНЩ і збільшує кількість ліпопротеїнових часток з кращою функціональною спроможністю відносно функції транспорту ХС.

Піоглітазон знижував ступінь виразності жирової печінки. Відзначається тенденція до зниження рівня АсАт на 21,62 %, ($0,37 \pm 0,24$ проти $0,29 \pm 0,19$ ммоль/л, $p=0,220$), та суттєве зниження АлАт - 32,26 %, ($0,62 \pm 0,35$ проти $0,42 \pm 0,19$ ммоль/л, $p=0,016$) та ГГт - на 45,16 %, ($27,70 \pm 0,70$ проти $15,19 \pm 1,58$ ммоль/л, $p=0,001$), що свідчить про суттєве покращення стану печінки та підвищення її антиоксидантної спроможності.

Результати наших досліджень свідчать про асоціацію між ГГт та чутливістю до інсуліну у осіб без діабету. Потенційна протективна роль ГГт проти оксидативного стресу може пояснювати зворотній зв'язок між рівнем ГГт та чутливістю до інсуліну визначеному в наших дослідженнях. Основа такого зв'язку між ГГт та оксидативним стресом може полягати в тому, що глутатіон є основним внутрішньоклітинним захисником проти вільних радикалів та пероксидів. Підвищення експресії ГГт може бути протективною відповіддю на персистентний оксидативний стрес. Підтвердженням цьому є дані про позитивну асоціацію між рівнем ГГт та С-реактивного білка [1].

Незначне зростання ваги та тенденція до зниження показника ОТ свідчить про перерозподіл жиру між жировими депо: зменшується кількість жиру в абдомінальній області, який відзначається підвищеною функціональною активністю і впливає на розвиток ІР, та збільшується маса менш активного підшкірного жиру [26].

Терапія піоглітазоном супроводжується зниженням тиску крові у гіпертензивних пацієнтів без діабету (САТ: 5,20 %, $145,25 \pm 4,44$ проти $136,09 \pm 4,57$ мм.рт.ст., $p=0,001$, ДАТ: 3,79 %, $96,35 \pm 3,03$ проти $92,77 \pm 3,26$ мм.рт.ст., $p=0,001$). Цей ефект не залежить від чутливості до інсуліну і свідчить про те, що PPAR γ регулюють судинний тонус можливо шляхом блокування кальцієвих каналів гладенько м'язових клітин, пригніченням вивільнення потужного вазоконстриктора ендотеліна-1 і підвищенням вивільнення натрийуретичного пептида С-типу [26]. Результати інших досліджень свідчать про властивість агоністів PPAR стимулювати вивільнення такого потужного вазодилататора як оксид азоту [5].

Застосування піоглітазону на протязі 24 тижнів у осіб з АГ, ІР в групі з ОЖ супроводжується відновленням чутливості до інсуліну, пропорційним зниженням рівня глюкози сироватки крові (табл. 2).

Таблиця 2

Корекція ІР, порушень ліпідного обміну, рівня ферментів печінки в групі хворих з ОЖ (n=91)

Показник	Строки обстеження. Статистичний показник (P)			Відносне значення показника після лікування, %	Відносна зміна показника, %
	до лікування	після лікування	P		
ЗХС	$4,36 \pm 0,36$	$4,46 \pm 0,39$	0,095	102,29	2,29
ГГт (ммоль/л)	$1,81 \pm 0,26$	$1,85 \pm 0,29$	0,420	102,21	2,21
ЛПВЩ (ммоль/л)	$1,06 \pm 0,22$	$1,17 \pm 0,24$	0,003	110,38	10,38
ЛПНЩ (ммоль/л)	$2,47 \pm 0,41$	$2,48 \pm 0,44$	0,937	100,40	0,40
Глюкоза (ммоль/л)	$6,72 \pm 0,31$	$5,54 \pm 0,53$	0,001	82,44	-17,56
Інсулін	$18,33 \pm 3,80$	$14,88 \pm 4,28$	0,001	81,18	-18,82
НОМА	$5,48 \pm 1,18$	$3,66 \pm 1,11$	0,001	66,79	-33,21
АсАт (ммоль/л)	$0,31 \pm 0,15$	$0,27 \pm 0,17$	0,140	87,10	12,90
АлАт (ммоль/л)	$0,51 \pm 0,22$	$0,32 \pm 0,16$	0,001	62,75	-37,25
НbA _{1c} (%)	$7,01 \pm 0,39$	$6,58 \pm 0,39$	0,001	93,87	-6,13
ГГт (Од/л)	$26,56 \pm 2,65$	$15,35 \pm 2,46$	0,001	57,79	42,21
мщЛПНЩ (ммоль/л)	$0,13 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$	0,001	61,54	-38,46
САД (мм рт. ст.)	$149,11 \pm 6,59$	$138,07 \pm 5,94$	0,001	92,60	-7,40
ДАД (мм рт. ст.)	$96,96 \pm 4,25$	$92,83 \pm 4,19$	0,001	95,74	-4,26
Вага, (кг)	$96,99 \pm 15,78$	$99,69 \pm 15,94$	0,281	102,78	2,78
ІМТ, (кг/м ²)	$32,96 \pm 3,86$	$33,89 \pm 3,90$	0,132	102,82	2,82
ОТ, жінки (см)	$103,32 \pm 12,08$	$99,00 \pm 11,30$	0,116	95,82	-4,18
ОТ, чоловіки (см)	$106,03 \pm 8,80$	$101,14 \pm 7,21$	0,005	95,45	-4,55
ОТ/ОС, жінки (см)	$0,88 \pm 0,10$	$0,84 \pm 0,10$	0,136	95,39	-4,61
ОТ/ОС, чоловіки (см)	$0,94 \pm 0,06$	$0,91 \pm 0,06$	0,008	96,81	-3,19

Рівень ІРІ знизився на 18,82 % ($18,33 \pm 0,80$ проти $14,88 \pm 4,28$ мкОд/мл, $p = 0,001$), глюкози - на 17,56% ($6,72 \pm 0,31$ проти $5,54 \pm 0,53$ ммоль/л, $p = 0,001$) та рівень НОМА - на 33,21 % ($5,48 \pm 1,18$ проти $3,66 \pm 1,11$, $p = 0,001$). Відзначено достовірне зниження рівня HbA_{1c} піоглітазон на 6,13 % ($7,01 \pm 0,39$ проти $6,58 \pm 0,39$ %, $p=0,001$). Відзначено також достовірне підвищення піоглітазоном рівня ХС ЛПВЩ на 10,38 % ($1,06 \pm 0,22$ проти $1,17 \pm 0,24$ ммоль/л, $p = 0,003$).

При застосуванні піоглітазону підвищення концентрації ХС ЛПНЩ не відзначено. Рівень мщЛПНЩ знижувався на 38,46 % ($0,13 \pm 0,01$ проти $0,08 \pm 0,01$ ммоль/л, $p=0,001$). В наших дослідженнях в групі з ОЖ піоглітазон підвищує вміст ТГ в сироватці крові на 2,21 % ($1,81 \pm 0,26$ проти $1,85 \pm 0,29$ ммоль/л, $p=0,420$). Відзначається тенденція до зниження рівня АсАт на 12,90 %, ($0,31 \pm 0,15$ проти $0,27 \pm 0,17$ ммоль/г.л, $p=0,140$), та достовірне зниження АлАт - 37,25 %, ($0,51 \pm 0,22$ проти $0,32 \pm 0,16$ ммоль/г.л, $p=0,001$) та ГГт - на 42,21 %, ($26,56 \pm 2,65$ проти $15,35 \pm 2,46$ ммоль/г.л, $p = 0,001$).

Терапія піоглітазоном супроводжується зниженням тиску крові у гіпертензивних пацієнтів без діабету з ОЖ (САТ: 7,40 %, $149,11 \pm 6,59$ проти $138,07 \pm 5,94$ мм.рт.ст., $p = 0,001$, ДАТ: 4,26%, $96,96 \pm 4,25$ проти $92,83 \pm 4,19$ мм.рт.ст., $p = 0,001$).

Також, у чоловіків з ОЖ показники ОТ та ОТ/ОС достовірно знизилися на 4,55 та 3,19 %, відповідно.

Піоглітазон здійснює потенційно корисний ефект на зниження вмісту жиру в печінці незалежно від ефекту препарату на контроль глюкози крові (рис. 1).

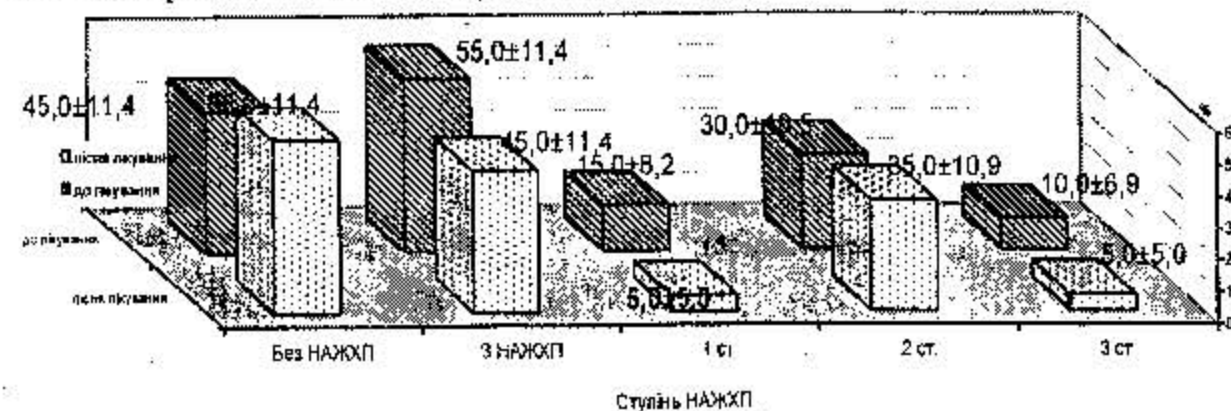


Рис. 1. Розподіл хворих за ступенем НАЖХП до та після лікування в групі без ОЖ.

Аналіз зміни розподілу пацієнтів в залежності від ступеня жирової печінки до та після лікування в групі осіб без ОЖ свідчить, що кількість осіб без жирової печінки зросла за рахунок зменшення кількості осіб з першим та третім ступенем жирової печінки. Третій ступень НАЖХП після лікування відзначений тільки у одного пацієнта.

Серед групи осіб з ОЖ відзначено більш суттєве зниження вмісту жиру печінки у порівнянні з попередньою групою (рис. 2). Достовірно знизилася відносна зміна показників між усіма групами порівняння за винятком третього ступеня, яке до та після лікування включало одну особу. Значно знизилась кількість осіб без НАЖХП та з першим ступенем жирової печінки. Отже, слід відзначити, що піоглітазон більш ефективний в зниженні жиру печінки серед осіб з АГ, ІР та ОЖ.

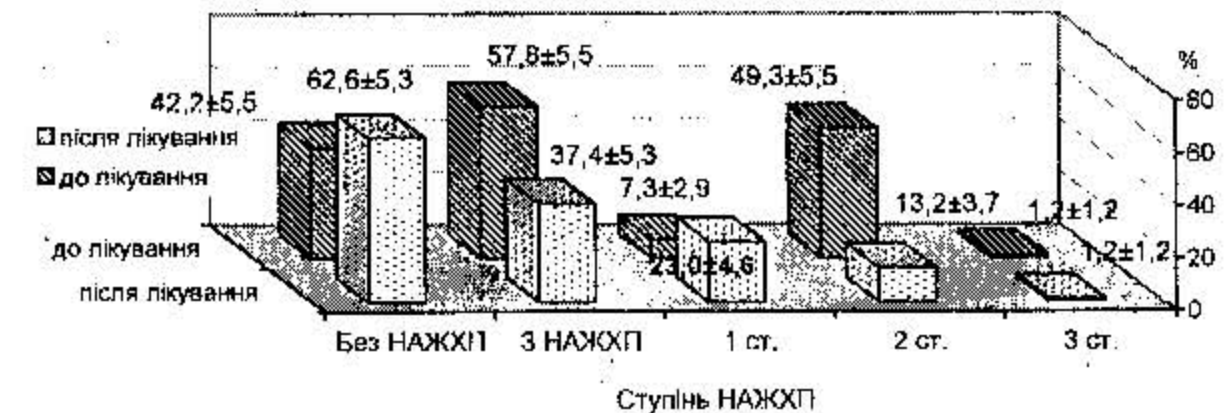


Рис. 2. Розподіл хворих за ступенем НАЖХП до та після лікування в групі осіб з ОЖ.

Отримані дані підтвержують, що піоглітазон, за даними УЗД, суттєво знижує вміст жиру в печінці і сироватковий рівень АлАт. Зниження жиру печінки залежить від тривалості лікування, дози препарату. Рівень АлАт знижувався у всіх пацієнтів. Нормальний рівень АлАт було досягнуто у 98 % пацієнтів [1, 6]. Побічним ефектом терапії було незначне підвищення ваги. Не відзначено випадків гепатотоксичності препарату або підвищення рівня АсАт.

Отже, терапія піоглітазоном тривалістю 24 тижня значно покращувала та нормалізувала такі показники як ОТ/ОС, ГГт, рівень глюкози та HbA_{1c}.

Порівняння ефективності терапії між групами свідчить про відсутність достовірних відмінностей за винятком антропометрич-

підфракції ЛПНЩ і збільшує кількість ліпопротеїнових часток з кращою функціональною спроможністю відносно функції транспорту ХС. Піоглітазон знижував ступінь виразності жирової печінки. У пацієнтів з ІР і підвищеним базальним рівнем АлАт не відзначено високого ризику гепатотоксичності піоглітазона. Відбувається суттєве покращення глікемічного контролю та помірне зниження тиску крові. Незначне зростання ваги та тенденція до зниження показника ОТ свідчить про перерозподіл жиру між жировими депо: зменшується кількість жиру в абдомінальній області, який відзначається підвищеною функціональною активністю і впливає на розвиток ІР, та збільшується маса менш активного підшкірного жиру. Побічний ефект включав незначне підвищення ваги та, в окремих випадках, незначних набряків.

Перспективи дослідження: отриманні дані свідчать про доцільність та високу ефективність використання ТЗД у осіб з НАЖХП та ІР. Глітазони запобігають розвитку ускладнень НАЖХП та ІР - НАСГ та ЦД 2 типу.

Література

1. Andre P. Hepatic markers and development of type 2 diabetes in middle aged men and women: a three-year follow-up study: the D.E.S.I.R. Study (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome) / P.Andre, B.Balkau, C.Born // *Diabetes Metab.* - 2005. - Vol. 31. - P. 542-550.
2. Athyros V.G. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomized study / V.G.Athyros, D.P.Mikhailidis, T.P.Didangelos // *Curr. Med. Res. Opin.* - 2006. - Vol. 22. - P. 873-883.
3. Bloomgarden Z.T. Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease / Z.T.Bloomgarden // *Diabetes Care.* - 2005. - Vol. 28. - P.1518-1523.
4. Bonora E. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in Caucasian subjects from the general population: the Bruneck study / E.Bonora, S.Kiechl, J.Willeit // *Diabetes Care.* - 2007. - Vol. 30. - P.318-324.

5. Calnek D.S. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells / D.S.Calnek, L.Mazzella, S.Roser // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* - 2003. - Vol. 23. - P.52-57.

6. Chang Y. Higher concentrations of alanine aminotransferase within the reference interval predict nonalcoholic fatty liver disease / Y.Chang, S.Ryu, E.Sung, Y.Jang // *Clin. Chem.* - 2007. - Vol.53. - P.686-692.

7. Cheal K.L. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome / K.L.Cheal, F.Abbasi, C.Lamendola // *Diabetes.* - 2004. - Vol.53. - P.1195-1200.

8. Despres J.P. Abdominal obesity and metabolic syndrome / J.P.Despres, I.Lemieux // *Nature.* - 2006. - Vol. 444. - P.881-887.

9. Dissociation between the insulin-sensitizing effect of rosiglitazone and its effect on hepatic and intestinal lipoprotein production / H.B.Duez, K.D.Lamarche, Uffelman [et al.] // *J. Cl.Endocr.Metab.* - 2008. - Vol. 93, № 5. - P.1722-1729.

10. Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study / A.J.Hanley, K.Williams, A.Festa [et al.] // *Diabetes.* - 2004. - Vol. 53. - P.2623-2632.

11. Hirano T. Measurement of small dense low-density lipoprotein particles / T.Hirano, Ito Yasuki, G.Yoshina // *J. Atheros. And Thromb.* - 2004. - Vol.12, № 2. - P.67-72.

12. Lautamaki R. The effect of PPAR γ -agonist on LDL subclass profile in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease / R.Lautamaki, P.Nuutila, Airaksinen // *Diabetic studies.* - 2006. - P.31-38.

13. Machado M. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance / M.Machado, H. Cortez-Pinto // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2005. - Vol.17. - P.823-826.

14. Marra F. Lack of effect of delayed thiazolidinedione treatment may imply that these drugs are of limited efficacy in hepatic fibrosis, and that treatment of chronic liver disease might be successful only if the therapy were started very early / F.Marra // *Gut.* - 2006. - Vol.55. - P.917-919.

15. Musso G. Should Nonalcoholic Fatty Liver Disease Be Included in the Definition of Metabolic Syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects / G.Musso, R.Gambino, S.Bo // *Diabetes Care*. - 2008. - Vol. 31. - P.562-568.

16. Nannipieri M. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City Diabetes Study / M.Nannipieri, C.Gonzales, S.Baldi // *Diabetes Care*. - 2005. - Vol. 28. - P.1757-1762.

17. Olufadi R. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome / R.Olufadi, C.D.Byrne // *J. Clin. Pathol.* - 2008. - Vol. 61. - № 6. - P. 697 - 706.

18. Nagashima K. Effects of the PPAR γ agonist pioglitazone on lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus / K.Nagashima, C.Lopez, D.Donovan // *Journal of Clinical Investigation*. - 2005. - Vol. 115, № 5. - P. 1323-1332.

19. Neuschwander-Terti B.A. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR γ -ligand rosiglitazone / B.A.Neuschwander-Terti, E.M.Brunt, K.R.Wehmeier // *Hepatology*. - 2003. - Vol. 38. - P.1008-1017.

20. Prati D. Updated definitions ranges for serum alanine aminotransferase levels / D. Prati, E. Taioli, A. Zanella // *Ann. Intern. Med.* - 2002. - Vol. 137. - P. 1-9.

21. Promrat K. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis / K.Promrat, G.Lutchman, G.I.Uwaijo // *Hepatology*. - 2004. - Vol. 39. - P.188-196.

22. Sattar N. Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the west of scotland coronary prevention study / N.Sattar, O.Scherbakova, I.Ford // *Diabetes*. - 2004. - Vol. 53. - P.2855-2860.

23. Schindhelm R.K. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study / R.K.Schindhelm, J.M.Dekker, G.Nijpel // *Atherosclerosis*. - 2007. - Vol. 191. - P. 391-396.

24. Targher G. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic

fatty liver disease / G.Targher, L.Bertolini, R.Padovani // *Diabetes Care*. - 2006. - Vol. 29. - P.1325-1330.

25. Utzschneider K.M. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease / K.M.Utzschneider, S.E.Kahn // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2006. - Vol. 91. - P.4753-4761.

26. Wallace T.M. Relationship of liver enzymes to insulin sensitivity and intra-abdominal fat / T.M.Wallace, K.M.Utzschneider, G.Tong // *Diabetes care*. - 2007. - Vol. 130. - P.2673-2678.

Резюме

Степанова О.В. Ефективність піоглітазону в зниженні жиру печінки та корекції інсулінорезистентності.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) тісно пов'язана з інсулінорезистентністю (ІР), дисліпідемією, ожирінням та є фактор серцево-судинного ризику. Мета дослідження зумовлена в дослідженні зв'язку між ІР та НАЖХП, а також у оцінці піоглітазона як препарату, підвищуючого чутливість до інсуліну. Після 6 місяців лікування піоглітазоном у осіб з ІР відзначена ефективність у зниженні рівня HbA1c, корекція рівня ліпідів плазми крові, ферментів печінки та жиру печінки.

Ключові слова: інсулінорезистентність, жирова печінка, ферменти печінки, ліпіди, піоглітазон.

Резюме

Степанова Е.В. Эффективность пиоглитазона в снижении жира печени и коррекции инсулинорезистентности.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) тесно связана с инсулинорезистентностью (ИР), дислипидемией, ожирением и является сердечнососудистым фактором риска. Цель исследования заключалась в исследовании связи между ИР и НАЖБП, а также в оценке пиоглитазона как препарата, повышающего чувствительность к инсулину. После 6 месяцев лечения пиоглитазоном у лиц с ИР отмечена его эффективность в снижении уровня HbA1c, коррекции уровня липидов плазмы крови, ферментов печени и жира печени.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, жировая печень, ферменты печени, липиды, пиоглитазон.

Summary

Stepanova H.V. Of pioglitazone effect in decrease fatty liver and correction insulin resistens.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is strongly associated with insulin resistens (IR), dyslipidemia, obesity and are risk factors for the development cardiovascular disease. This study was aimed at observing the relationship between IR and NAFLD, and evaluating the role of pioglitazone acting as insulin-sensitizing agents. 6 month's treatment pioglitazone is as effective in lowering HbA1c, correction of lipid levels on plasma blood and of liver enzymes and of fatty liver in people with IR.

Key words: insulin resistens, fatty liver disease, liver enzymes, lipids, pioglitazone.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.М.Іванова