

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МЕЛЬНИК НАТАЛІЯ ГРИГОРІВНА

УДК 616-056.52+616.36-003.826] - 085:575

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ У
ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ ТА
ОПТИМІЗАЦІЯ ЇХ ЛІКУВАННЯ**

Галузь знань 22 – “Охорона здоров'я”

Спеціальність 222 – “Медицина”

Подається на здобуття наукового ступеню доктора філософії PhD

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

_____ Н.Г.Мельник

Науковий керівник – Шипулін Вадим Петрович, доктор медичних наук, професор

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Мельник Н.Г. Клініко-генетичні особливості хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки та оптимізація їх лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії PhD в галузі знань 22 “Охорона здоров’я”, за спеціальністю 222 “Медицина” – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, МОЗ України, Київ, 2020.

Зміст анотації

У дисертаційній роботі запропоновано удосконалення лікування хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) шляхом вивчення клініко-генетичних особливостей пацієнтів і персоніфікації лікування з урахуванням поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена гамма-2-рецептора, який активується проліфераторами пероксисом (PPAR- γ 2) та клінічних даних.

Завдання дослідження:

1) Вивчити клініко-генетичні особливості (ступінь стеатозу печінки, антропометричні дані, показники артеріального тиску та частоти серцевих скорочень (ЧСС), біохімічні показники, показники ліпідограми та перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ) з одночасним визначенням інсуліну та С-пептиду, генотип поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2) хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки.

2) Дослідити анамнестичні дані щодо ожиріння та прихильність до лікування у хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки.

3) Оцінити ефективність медикаментозної терапії неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні ожиріння піоглітазоном в добовій дозі 15 мг на тлі 12-тижневого лікування.

4) Виявити залежність між показниками ступеня стеатозу печінки, індексу маси тіла та перорального глюкозо-толерантного тесту з одночасним визначенням інсуліну та С-пептиду, феритину, сечової кислоти та динамікою їх зменшення у носіїв різних генотипів поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 на тлі 12-тижневого лікування у пацієнтів з ожирінням та неалкогольною жировою хворобою печінки.

5) Вивчити ефективність персоніфікованого лікування хворих на ожиріння та неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням в схемі лікування піоглітазону, генотипу поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, первинних показників ультразвукової стеатометрії (УЗ-стеатометрії) та особливостей анамнезу ожиріння.

Обстежено 123 пацієнти з 1-3 ступенем ожиріння та НАЖХП. Методом рандомізації пацієнтів було розподілено на дві групи, зіставні за віком та статтю. Пацієнти основної (1) групи дотримувалися базових рекомендацій щодо схуднення та приймали в якості медикаментозного лікування піоглітазон 15 мг на добу. Пацієнти з групи порівняння (2) дотримувалися тільки принципів немедикаментозного лікування. Всім пацієнтам проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, антропометричні вимірювання, лабораторне та інструментальне обстеження (в т.ч. УЗ-стеатометрія) до і через 12 тижнів лікування. Також проведено анкетування анамнестичних даних щодо ожиріння та прихильності до лікування.

На першому етапі комплексно вивчені клініко-генетичні особливості хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП. У хворих на ожиріння більше 29 років НАЖХП зустрічається частіше. Ультразвукове дослідження в В-режимі виявило у хворих на ожиріння та НАЖХП переважно стеатоз печінки 2 ступеня, збільшення до 1 см печінки та дифузний характер стеатозу печінки. У хворих на ожиріння та НАЖХП поширеність помірного ступеня стеатозу печінки згідно УЗ-стеатометрії склала 72,3 %. Метаболічний синдром (МС) зустрічався у 80,5 % пацієнтів з НАЖХП на тлі ожиріння. Захворюваність на артеріальну гіпертензію (АГ) (75,6 %) та

гастроезофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) (31,7 %) займала провідне місце серед досліджуваних.

Комплексне клінічне обстеження пацієнтів виявило у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП вірогідно вищі ($p < 0,05$) показники окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС), співвідношення талії до стегон (СТС), індексу маси тіла (ІМТ), відсотка жиру в організмі, вісцерального жиру, систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ), ЧСС, сечової кислоти та феритину, активності печінкових ферментів (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гаммаглутамілтрансферази (ГГТП)), загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), коефіцієнту атерогенності (КА), інсуліну та С-пептиду натще, інсуліну та С-пептиду $t=120$ хв, індексу гомеостатичної моделі оцінки інсулінорезистентності (НОМА-IR) порівняно з групою контролю. Крім того показник контрольованого параметру згасання (КПЗ) у хворих був вірогідно підвищений щодо групи контролю ($p < 0,0001$) і складав 2,61 (2,47 – 2,77) дБ\см в 1 групі та 2,47 (2,28 – 2,69) дБ\см в 2 групі, однак медіанні значення показника КПЗ вірогідно відрізнялися між досліджуваними групами до лікування ($p < 0,05$).

Аналіз результатів анкетування анамнезу ожиріння згідно Глобальних Практичних Рекомендацій Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO) щодо ожиріння (2011) засвідчив вірогідно різну кількість спроб схуднути в досліджуваних групах. Згідно результатів виявлено, що 34 пацієнти (27,64 %), хворі на ожиріння та НАЖХП мали 1-2 попередні спроби схуднути, при чому з них 25 пацієнтів були з 1 групи. В цілому 38 (62,2 %) пацієнтів 1 групи мали 0-2 попередні спроби схуднути ($p=0,005$) порівняно з 2 групою, де було 43 (69,4 %) пацієнти з більше ніж 2 спробами.

Серед пацієнтів 1 групи найчастіше хворі мали тривалість ожиріння протягом 10-14 років (18 пацієнтів), 2 групи – тривалість захворювання у 21 пацієнта була дещо

довшою (15-20 років), однак значення вірогідно не відрізнялися між групами ($p=0,46$). Так, тривалість ожиріння протягом 10-19 років зареєстровано у 64 пацієнтів (52,03 %).

Серед досліджених хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП у носіїв мутантної алелі G (CG та GG генотипи об'єднані згідно моделі домінантного типу успадкування для мутантної алелі G) ($n=22$) поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 виявлено вірогідно вищі показники ІМТ ($p=0,03$), глюкози ($p=0,02$), інсуліну ($p < 0,0001$) та С-пептиду натще ($p=0,02$), АЛТ ($p=0,04$), ГГТП ($p < 0,0001$), ЗХС ($p=0,03$), ТГ ($p=0,002$), ХСЛПНЩ ($p=0,004$), ХС ЛПДНЩ ($p=0,001$), КА ($p < 0,0001$), а показники КПЗ ($p=0,002$), інсуліну $t=120$ хв ($p < 0,0001$), сечової кислоти ($p=0,008$), та холестерину ліпопротеїдів високої щільності ХС ЛПВЩ ($p < 0,0001$) вірогідно нижчими відповідно порівняно з CC генотипом ($n=101$).

До того ж встановлено вірогідний асоціативний зв'язок CG та GG генотипів поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 з нижчим ступенем стеатозу печінки (1 ст – 2,20 – 2,29 дБ\см) та вищим ступенем ожиріння (2 ст – 2,30 – 2,90 дБ\см та 3 ст – більше 2,90 дБ\см), ВШ 0,33 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,13 – 0,90) та ВШ 3,77 (95% ДІ 1,45 – 9,78) відповідно порівняно з CC генотипом ($p < 0,05$). Крім того виявлено вірогідний асоціативний зв'язок CG та GG генотипів з вищим показником КА (>3) та рівнем АЛТ (>41 Од\л (ч); >31 Од\л (ж)), ВШ 17,30 (95% ДІ 3,83 – 78,21) та ВШ 5,38 (95% ДІ 1,7 – 7,03) відповідно порівняно з CC генотипом ($p < 0,05$). Встановлено вірогідний асоціативний зв'язок CG та GG генотипів з вищими показниками інсуліну натще (>12 мОд\л) та нижчими показниками інсуліну $t=120$ хв (<41 мОд\л), ВШ 10,91 (95% ДІ 3,64 – 32,69) та ВШ 0,16 (95% ДІ 0,06 – 0,42) відповідно ($p < 0,05$). Нижчий ступінь стеатозу печінки та вищий показник КА у носіїв мутантної алелі G поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 можуть бути пов'язані з захистом від розвитку стеатозу печінки та цукрового діабету (ЦД) 2 типу, але водночас підвищувати ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Ад'ювантна терапія хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП піоглітазоном в добовій дозі 15 мг вірогідно зменшила показники ступеня стеатозу печінки ($p < 0,001$),

що було встановлено на другому етапі. Отже, у хворих 1 групи вірогідним було зниження показників ваги ($p < 0,05$), ОТ ($p < 0,0001$), ОС ($p < 0,0001$), відсоток жиру в організмі ($p < 0,05$), ТГ ($p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ ($p < 0,05$), КА ($p < 0,05$), сечової кислоти ($p < 0,05$), інсуліну ($p < 0,05$) та С-пептиду натще ($p < 0,05$), С-пептид $t=120$ хв ($p < 0,05$), індексу НОМА-IR ($p < 0,05$) та підвищення рівня ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$) відповідно, порівняно з 2 групою. Ступінь стеатозу печінки мав вірогідно середньої сили прямопропорційний зв'язок з показниками індексу НОМА-IR ($r=0,6$) ($p < 0,01$) та ХС ЛПДНЩ ($r=0,7$) ($p < 0,05$).

Згідно мотиваційного опитувальника прихильності до лікування встановлено середній рівень прихильності у пацієнтів. Початковий рівень прихильності до лікування згідно результатів мотиваційного опитувальника-самозвіту склав 70 (65 – 80) % в 1 групі та 70 (65 – 80) % в 2 групі відповідно ($p=0,78$). Через 12 тижнів лікування виявлено, що кінцева прихильність була в 1 групі вірогідно вищою та становила 65,0 (57,5 – 80) %, проти 57,5 (50,0 – 70,0) % в 2 групі ($p=0,002$).

Результатом порівняння на третьому етапі стали показники ступеня стеатозу печінки, ІМТ, ПГТТ з одночасним визначенням інсуліну та С-пептиду, феритину, сечової кислоти до лікування та їх динаміку на тлі 12 тижневого лікування з урахуванням варіанту гена в 2 групах (1 група СС $n=50$, 1 група СG та GG $n=11$, 2 група СС $n=51$, 2 група СG та GG $n=11$). Детальний аналіз результатів порівняння груп у носіїв різних генотипів поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 виявив, що до лікування носії мутантної алелі G (СG та GG генотипи) поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 1 групи ($n=11$) мали вірогідно вищі показники інсуліну натще ($p < 0,001$) порівняно з носіями СС генотипу 1 ($n=50$) і 2 ($n=51$) груп, 2 групи ($n=11$) – показники С-пептиду натще ($p=0,04$) відповідно, порівняно з носіями СС генотипу 2 групи. Також у носіїв СG та GG генотипів 1 і 2 груп були вірогідно нижчі показники інсуліну $t=120$ хв ($p < 0,001$) порівняно з носіями СС генотипу обох груп. Через 12 тижнів лікування у носіїв СС генотипу 2 групи спостерігали вірогідно меншу втрату ваги ($p < 0,001$) згідно показника ІМТ (-2,81 (-3,23; -2,39) $\text{кг}/\text{м}^2$), а у пацієнтів 1

групи – вірогідно менший стеатоз печінки згідно КПЗ незалежно від варіанту гена ($p < 0,001$). Також у носіїв мутантної алелі G поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 1 групи виявлено вірогідно найбільш суттєву різницю показників С-пептиду натще $-1,31$ ($-1,50$; $-1,13$) мкг/л ($p < 0,001$) та сечової кислоти $-165,30$ ($-182,80$; $-147,80$) мкмоль/л ($p < 0,001$) після лікування відповідно, порівняно з іншими групами, а рівень феритину ($-107,47$ ($-157,38$; $-57,56$) мкг/л) відповідно також ($p=0,03$), однак лише порівняно з носіями CC генотипу 1 групи.

На четвертому етапі вивчали прогностичні фактори ефективності лікування з метою підвищення ефективності терапії ожиріння у поєднанні з НАЖХП, визначаючи залежність цільового зниження показника КПЗ при лікуванні НАЖХП від присутності в схемі лікування піоглітазону в добовій дозі 15 мг, генотипу поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 та інших змінних. Виділено 5 факторних ознак, пов'язаних з ризиком недостатнього ($< 0,33$ дБ/см) зниження показника ступеня стеатозу печінки в процесі лікування: піоглітазон, генотип поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, КПЗ, тривалість ожиріння, кількість попередніх спроб схуднути. Модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC=0,92$ (95% ДІ 0,85–0,96).

Зменшення ($p=0,001$) ризику недостатнього зниження показника КПЗ спостерігали при використанні в терапії піоглітазону, відношення шансів (ВШ) 0,27 (95% ДІ 0,13–0,56), в 5-факторній моделі отриманий результат практично не відрізнявся (скориговане відношення шансів (сВШ) 0,23, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,07 – 0,73; $p=0,01$). Зростання ($p < 0,001$) ризику недостатнього зниження показника КПЗ спостерігали для пацієнтів з генотипом CC поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, сВШ 92,9 (95% ДІ 7,4 – 1159) порівняно з пацієнтами з генотипом CG поліморфізму rs1801282, при стандартизації. В 5-факторній моделі доведено вірогідну асоціацію між цільовим зниженням показника ступеня стеатозу та первинними показниками УЗ-стеатометрії (на 0,1 дБ/см) (сВШ 0,49, 95% ДІ 0,34 – 0,70, $p < 0,001$),

тривалістю ожиріння (на 5 років) (сВШ 2,19, 95% ДІ 1,25 – 3,84; $p=0,006$), а також з кількістю попередніх спроб схуднути (для 2) (сВШ 2,51, 95% ДІ 1,76 – 3,58, $p=0,002$).

Система прогнозування недостатнього зниження показника КПЗ під час лікування хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП з урахуванням вищезазначених факторів продемонструвала чутливість 82,4 % (95% ДІ 71,2 %–90,5 %) та специфічність – 89,1 % (95% ДІ 77,8 %–95,9 %).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичного завдання щодо підвищення ефективності лікування хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП шляхом вивчення клініко-генетичних особливостей і персоніфікації лікування з урахуванням поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 та клінічних даних.

1) Встановлено, що MC мали 80,5 % хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП. Серед досліджених хворих розповсюдженість мутантної алелі G поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 склала 18 %. Носійство CG та GG генотипів поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 ($p < 0,05$) асоційовано з вищим ступенем ожиріння (згідно ІМТ), показником інсуліну натще, АЛТ, КА та нижчим ступенем стеатозу печінки (згідно КПЗ під час УЗ-стеатометрії), інсуліну $t=120$ хв, таким чином, є вірогідно протективним щодо стеатозу печінки та розвитку ЦД 2 типу, однак підвищує ризик ССЗ.

2) Показано, що найбільш часто у пацієнтів з НАЖХП зустрічається ожиріння з тривалістю 10-19 років та 1-2 попередніми спробами схуднути у пацієнтів більше 29 років.

3) Доведено, що використання піоглітазону в добовій дозі 15 мг протягом 12 тижнів в якості медикаментозного лікування було в 4 рази ефективнішим щодо лікування стеатозу печінки порівняно тільки з немедикаментозним лікуванням (ВШ 0,27, 95% ДІ 0,13 – 0,56; $p=0,001$).

4) Встановлено, що піоглітазон ефективно зменшує ступінь стеатозу печінки (згідно КПЗ) у пацієнтів з різними генотипами поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2. Виявлено, що відсутність піоглітазону в схемі лікування у пацієнтів з генотипом CC призводить до меншої втрати ваги (згідно ІМТ). Встановлено, що персоналізоване лікування хворих на ожиріння та НАЖХП піоглітазоном 15 мг на добу протягом 12 тижнів у носіїв мутантної алелі G поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 ефективніше знижує рівень С-пептиду натще та сечової кислоти. Зменшення рівня феритину між групами не відрізнялося.

5) Встановлено, що піоглітазон є менш ефективним у пацієнтів з генотипом CC порівняно з генотипом CG поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 у пацієнтів з ожирінням та супутнім НАЖХП (сВШ 92,9, 95% ДІ 7,4 – 1159; $p < 0,001$). Також визначено, що дієвість терапевтичних підходів у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП залежить від наявності в схемі лікування піоглітазону 15 мг на добу (сВШ 0,23, 95% ДІ 0,07 – 0,73; $p = 0,01$), контрольованого параметру згасання до лікування (сВШ 0,49, 95% ДІ 0,34 – 0,70; $p < 0,001$), кількості попередніх спроб схуднути (сВШ 2,51, 95% ДІ 1,76 – 3,58; $p = 0,002$) та тривалості ожиріння (сВШ 2,19, 95% ДІ 1,25 – 3,84; $p = 0,006$).

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено в практичну роботу лікувальних закладів: КНП «Київська міська клінічна лікарня № 18» КМДА (терапевтичне та гастроентерологічне відділення), ТОВ «ГАСТРОЦЕНТР», КНП ОРР «Обухівська центральна районна лікарня» Київської області, Центр первинної медико-санітарної допомоги № 2 м. Вінниці.

Основні положення дисертації використовуються науково-дослідній роботі, впроваджені у лікувальну роботу і навчальний процес (в навчальні плани лікарів-інтернів) на кафедрі внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та в навчальному процесі (використано в курсі лекцій і на практичних заняттях зі студентами IV і VI курсів) на кафедрі внутрішньої

та сімейної медицини Вінницького Національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Ключові слова: ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром, УЗ-стеатометрія, контрольований параметр згасання (КПЗ), піоглітазон, поліморфізм Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, тривалість ожиріння, кількість попередніх спроб схуднути, прихильність до лікування.

Annotation

Melnyk N. H. Clinical and genetic features of obese patients in combination with non-alcoholic fatty liver disease and optimization of their treatment. – Qualifying scientific work as a Manuscript Copyright.

The Thesis submitted for a Doctor of Philosophy degree in “Health care system”, department of knowledge 22, by “Medicine” speciality 222. – Bogomolets National Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

Abstract content

This thesis is devoted to the improvement of treatment of obese patients in combination with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by studying the clinical and genetic characteristics of patients and personification of treatment based on polymorphism Pro12Ala (rs1801282) in the PPAR- γ 2 gene and clinical data.

Investigation assignment:

1. To study the clinical and genetic characteristics (degree of hepatic steatosis, anthropometric parameters, indicators of arterial pressure and heart rate, biochemical parameters, lipid profile and oral glucose tolerance test (OGTT) with simultaneous determination of insulin and C-peptide, the genotype PPAR- γ 2 Pro12Ala (rs1801282) polymorphism) of obese patients in combination with non-alcoholic fatty liver
2. To investigate anamnestic data on obesity and adherence to treatment in patients with obesity in combination with non-alcoholic fatty liver disease
3. To evaluate the effectiveness of drug therapy of non-alcoholic fatty liver disease on the background of obesity in a daily dose of pioglitazone 15 mg during 12 weeks of treatment
4. To identify the dependence between indicators of the degree of hepatic steatosis, body mass index and OGTT with simultaneous determination of insulin and C-peptide, ferritin, uric acid and the dynamic of their reduction depending on the genotype PPAR- γ 2

Pro12Ala (rs1801282) polymorphism, during 12 weeks of treatment of obese patients and non-alcoholic fatty liver

5. To study the effectiveness of personalized treatment of patients with obesity and non-alcoholic fatty liver disease depending on pioglitazone in the treatment, PPAR- γ 2 rs1801282 polymorphism, primary indicators of ultrasound steatometry and features of the anamnesis of obesity.

123 patients with 1-3 class of obesity and NAFLD were examined. They were divided into two groups (based on the randomization method) according to age and sex. The main (1) group received the basic recommendations for thinning and took pioglitazone in a daily dose of 15 mg as the main treatment. The comparison (2) group followed only the principles of non-drug treatment. All patients were made molecular genetic testing of polymorphism Pro12Ala (rs1801282) in the PPAR- γ 2 gene, anthropometric analysis, laboratory and instrumental testing (including ultrasound steatometry) before and after 12 weeks of treatment. Also all patients were given the questionnaire for making their obesity history and level of adherence to treatment.

The clinical and genetic features of obese patients in combination with NAFLD were fully studied in the first stage. Among obese patients over 29 years, NAFLD was more common. Ultrasound testing in the B-mode revealed mainly grade 2 of hepatic steatosis, enlarged liver to 1 cm and diffuse hepatic steatosis in patients with obesity and NAFLD. The prevalence of moderate hepatic steatosis according to ultrasound steatometry was 72,3 % in patients with obesity and NAFLD. Metabolic syndrome occurred in 80,5 % of obese patients in combination with NAFLD. The morbidity of arterial hypertension (75,6 %) and gastroesophageal reflux disease (31,7 %) was leading among studied patients.

During complex clinical examination it was revealed that indicators of waist circumference (WC), hip circumference (HC), waist-to-hip ratio (WHR), body mass index (BMI), body fat percentage (BFP), visceral fat, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate (HR), uric acid and ferritin, liver enzyme activity (alanine

aminotransferase (ALT), aspartat aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), fasting insulin and C-peptide, insulin and C-peptide t=120 min, atherogenic coefficient (AC), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was significantly higher ($p < 0,05$) in patients with combined obesity and NAFLD compared to the control group. Controlled attenuation parameter (CAP) was much higher ($p < 0,0001$) in patients compared to the control group with the level of 2.61 (2.47–2.77) dB\cm in 1 group and 2.47 (2.28–2.69) dB\cm in 2 group. But there was significant difference in the average CAP before treatment between main groups ($p < 0,05$).

The analysis of patients' questionnaires of anamnestic data according Global Practice Guideline of World Gastroenterology Organisation on obesity (2011) showed a different number of attempts to lose weight in study groups. According to the results, it was found that the majority of 34 patients (27,64%) had 1 or 2 previous weight lose attempts, 25 patients of them was group 1. In total, 38 (62,2%) patients from group 1 had 0-2 previous weight lose attempts ($p = 0,005$) compared with group 2, where there were 43 (69,4 %) patients with more than 2 attempts.

Among patients of group 1, patients most often had a duration of obesity for 10-14 years (18 patients), group 2 - the duration of the disease in 21 patients was slightly longer (15-20 years), but the values probably did not differ between groups. Thus, the duration of obesity for 10-19 years was registered in 64 patients (52,03%).

The significantly higher indicators of BMI ($p = 0,03$), fasting glucose ($p = 0,02$) and insulin ($p < 0,0001$) and C-peptide ($p = 0,02$), ALT ($p = 0,04$), GGT ($p < 0,0001$), TC ($p = 0,03$), TG ($p = 0,002$), LDL-C ($p = 0,004$), VLDL-C ($p = 0,001$), AC ($p < 0,0001$) were in studied patients with combined obesity and NAFLD in carriers of the G allele (CG and GG genotypes according to dominant mode of inheritance) PPAR- γ 2 Pro12Ala (rs1801282) polymorphism ($n = 22$). But indicators of CAP ($p = 0,002$), insulin t=120 min ($p < 0,0001$), uric

acid ($p=0,008$), and HDL-C ($p <0,0001$) were significantly lower compared to the CC genotype ($n=101$).

There were an significant association between CG and GG genotypes PPAR- γ 2 Pro12Ala (rs1801282) polymorphism with a lower degree of hepatic steatosis (1st degree - 2,20–2,29 dB\cm) and a higher class of obesity (2nd class - 2,30 – 2,90 dB\cm and 3 class - more than 2,90 dB\cm), OR 0,33 (95% CI 0,13 – 0,90) and OR 3,77 (95% CI 1,45–9,78), respectively, compared with the CC genotype ($p <0,05$). In addition, the significant association between CG and GG genotypes with a higher rate of AC (>3) and ALT levels (>41 IU\L (m); > 31 IU\L (f)), OR 17,30 (95% CI 3,83 – 78,21) and OR 5,38 (95% CI 1,7–17,03), respectively, compared with the CC genotype ($p <0,05$). In addition, a significant association between CG and GG genotypes with higher fasting insulin values (> 12 mIU\L) and lower insulin values $t=120$ min (<41 mIU\L), OR 10,91 (95% CI 3,64 – 32,69) was established and OR 0,16 (95% CI 0,06 – 0,42), respectively ($p <0,05$). Less high degree hepatic steatosis (by CAP) and much higher rate of AC in carriers of the mutant G allele PPAR- γ 2 Pro12Ala (rs1801282) polymorphism may be associated with protection against the development of hepatic steatosis and type 2 diabetes, but at the same time they can increase the risk of cardiovascular disease (CVD).

Adjuvant therapy of NAFLD with pioglitazone in a daily dose of 15 mg significantly reduced the degree of hepatic steatosis ($p <0,001$), which was found in the second stage. Therefore, indicators of weight ($p <0,05$), WC ($p <0,0001$), HC ($p <0,0001$), BFP ($p <0,05$), TG ($p <0,05$), VLDL-C ($p <0,05$), AC ($p <0,05$), uric acid ($p <0,05$), fasting C-peptide ($p <0,05$), C-peptide $t=120$ min ($p <0,05$) and index HOMA-IR ($p <0,05$) significantly decreased in patients group 1. Also indicator of HDL-C was significantly increased compared with group 2 ($p <0,05$). The degree of hepatic steatosis had a high correlation with the HOMA-IR index ($r=0,6$) ($p <0,01$) and VLDL-C ($r=0,7$) ($p <0,05$).

According to the motivational questionnaire of adherence to treatment, the average level of adherence in patients was revealed. It was registered that the initial level of adherence to treatment according to the results of the motivational self-report of adherence

to treatment was 70 (65 – 80)% in group 1 and 70 (65 – 80)% in group 2, respectively ($p = 0,78$). After 12 weeks of treatment it was found that the final adherence in 1 group was probably higher and amounted to 65.0 (57,5 – 80)%, against 57,5 (50,0 – 70,0)% in group 2 ($p=0,002$).

The parameters of BMI, hepatic steatosis, OGTT with simultaneous determination of insulin and C-peptide, ferritin, uric acid before treatment and their dynamics during 12 weeks of treatment depending on the gene variant were compared in 2 groups (1 group CC $n=50$, 1 group CG ta GG $n=11$, 2 group CC $n=51$, 2 group CG ta GG $n=11$) in the third stage. Detailed analysis of the results of comparisons groups in carriers with different genotypes PPAR- γ 2 rs1801282 polymorphism revealed that 1 group with carriers of the mutant G allele (CG and GG genotypes) ($n=11$) PPAR- γ 2 Pro12Ala (rs1801282) polymorphism before treatment had significantly higher levels of fasting insulin ($p < 0,001$) compared to 1 ($n=50$) and 2 ($n=51$) group with carriers of CC genotype, 2 group ($n=11$) – levels of fasting C-peptide ($p=0,04$), respectively, compared to 2 group with carriers of CC genotype. In addition, 1 and 2 group with carriers of CG and GG genotypes had significantly lower rates of insulin values $t=120$ min ($p < 0,001$) compared to carriers of CC genotype in both groups. After 12-week treatment, in 2 group with carriers of CC genotype were observed significantly the lowest weight loss ($p < 0,001$) according to the BMI (-2,81 (-3,23; -2,39) $\text{kg}\backslash\text{m}^2$), and 1 group patients was preferred significantly the lowest hepatic steatosis according to the controlled attenuation parameter, regardless of the PPAR- γ 2 gene variant ($p < 0,001$). Also, in 1 group with carriers of the mutant G allele PPAR- γ 2 Pro12Ala (rs1801282) polymorphism were found the most significant difference in fasting C-peptide -1,31 (-1,50; -1,13) $\mu\text{g}\backslash\text{L}$ ($p < 0,001$) and uric acid -165,30 -147,80) $\mu\text{mol}\backslash\text{L}$ ($p < 0,001$) after treatment, respectively, compared to other groups, and the level of ferritin also (-107,47 (-157,38; -57,56) $\mu\text{g}\backslash\text{L}$) ($p=0,03$), respectively, but only compared to 1 group with carriers of CC genotype.

In the fourth stage, the prognostic factors of treatment effectiveness to improve the treatment of obesity and NAFLD were studied, determining the dependence of the target

reduction of CAP in the treatment of NAFLD on the presence of pioglitazone in a daily dose of 15 mg, the genotype PPAR- γ 2 Pro12Ala (rs1801282) polymorphism and other variables. There were 5 major factors associated with the risk of insufficient ($<0,33$ dB/cm) reduction of CAP during the treatment: pioglitazone, the genotype PPAR- γ 2 Pro12Ala (rs1801282) polymorphism, CAP before treatment, the duration of obesity, the number of previous weight lose attempts. The model based on selected factors is adequate and shows the area under the curve of the operational characteristics of the model $AUC = 0,92$ (95% CI 0,85 – 0,96).

It was observed decreased ($p=0,001$) risk of insufficient reduction of CAP in using pioglitazone, OR 0,27 (95% CI 0,13 – 0,56), in 5-factor mode the obtained result didn't differ (OR 0,23 (95% CI 0,07 – 0,73; $p=0,01$), It was revealed increased ($p <0,001$) risk of insufficient reduction of CAP for patients with the CC genotype PPAR- γ 2 rs1801282 polymorphism, OR 92,9 (95% CI 7,4 – 1159) comparing to patients with the CG genotype when it was adjusted. In a 5-factor model, a significant association between the target reduction in the degree of hepatic steatosis and the primary indicators of ultrasound steatometry was proved (for 0,1 dB/cm) (aOR 0,49, 95% CI 0,34 – 0,70; $p <0,001$), and the duration of obesity (for 5 years) (aOR 2,19, 95% CI 1,25 – 3,84; $p=0,006$), the number of previous weight lose attempts (for 2) (aOR 2,51, 95% CI 1,76 – 3,58; $p=0,002$).

A system for predicting of insufficient reduction of CAP during treatment in obese patients in combination with NAFLD based on the above factors was constructed, the sensitivity of which was 82,4 % (95% CI 71,2 %–90,5 %), and specificity was 89,1 % (95% CI 77,8 % –95,9 %).

Conclusions

The study presents a theoretical generalization and a new solution to the scientific and practical problem of improving the treatment of obese patients in combination with NAFLD, taking into account the clinical and genetic characteristics of patients and personification of

treatment based on polymorphism Pro12Ala (rs1801282) in the PPAR- γ 2 gene and clinical data.

1) It was found that 80,5 % obese patients in combination with NAFLD had MS. The prevalence of the mutant G allele PPAR- γ 2 Pro12Ala (rs1801282) polymorphism was 18 % in studied patients. Carrying of mutant G allele PPAR- γ 2 Pro12Ala (rs1801282) polymorphism was associated with higher class of obesity (by BMI), fasting insulin, ALT, AC and lower degree of hepatic steatosis (by CAP) during ultrasound steatometry and stimulated insulin (t=120 min) ($p < 0,05$). Therefore, it is probably protective against hepatic steatosis and the development of type 2 diabetes, but it has a higher risk of CVD.

2) It was shown that the duration of obesity for 10-19 years and 1-2 previous weight lose attempts were the most common in patients with NAFLD older than 29 years old.

3) It was proved that the use of pioglitazone in a daily dose of 15 mg during 12 weeks as drug treatment is 4 times more effective in the treatment of hepatic steatosis compared only with non-drug treatment (OR 0,27, 95% CI 0,13 – 0,56; $p = 0,001$).

4) Pioglitazone was found to be effective in reducing the degree of hepatic steatosis (by CAP) in patients with different genotypes PPAR- γ 2 Pro12Ala (rs1801282) polymorphism. It was found that the absence of pioglitazone in the treatment in patients with CC genotype led to less weight loss (by BMI). It was found that personalized treatment of obese patients and NAFLD with pioglitazone in a daily dose 15 mg during 12 weeks in carriers of the mutant G allele PPAR- γ 2 Pro12Ala (rs1801282) polymorphism more effectively reduced the level of fasting C-peptide and uric acid. The reduction in ferritin levels did not differ between groups.

5) Pioglitazone was revealed to be less effective in patients with the CC genotype compared to the CG genotype PPAR- γ 2 Pro12Ala (rs1801282) polymorphism in obese patients and concomitant NAFLD (aOR 92,9, 95% CI 7,4 – 1159; $p < 0,001$). It was also determined that the effectiveness of therapeutic approaches in patients with obesity in combination with NAFLD depends on the presence of pioglitazone in a daily dose of 15 mg

(aOR 0,23, 95% CI 0,07 – 0,73; p=0,01), the CAP before treatment (aOR 0,49, 95% CI 0,34 – 0,70; p <0,001), the number of previous weight lose attempts (aOR 2,51, 95% CI 1,76 – 3,58; p=0,002) and the duration of obesity (aOR 2,19, 95% CI 1,25–3,84; p=0,006) in treatment plan.

The main provisions and conclusions of the thesis are implemented in the practical work of medical institutions: KNP "Kyiv City Clinical Hospital № 18" KSCA (therapeutic and gastroenterological department), LLC "GASTROCENTER", Obukhiv Central District Hospital, Kyiv Region, Primary Health Care Center № 2, Vinnytsia.

The main provisions of the dissertation are used in research work introduced into the medical work and educational process (in the curricula of interns) at the Department of Internal Medicine №1 Bogomolets National Medical University and in the educational process (used in the course of lectures and practical classes with students of IV and VI courses) at the Department of Internal and Family Medicine of Vinnitsa National Medical University.

Key words: obesity, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, ultrasound steatometry, controlled attenuation parameter (CAP), pioglitazone, PPAR- γ 2 Pro12Ala (rs1801282) polymorphism, duration of obesity, number of previous weight lose attempts, adherence.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Шипулін ВП, Мельник НГ. Потенції ад'ювантної терапії піоглітазоном неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні ожиріння. *Медична наука України*. 2020;16(1):22–30. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).

2. Шипулін ВП, Руденко ММ, Коляда ОК, Мельник НГ. Клініко-генетичні особливості пацієнтів з ожирінням та неалкогольною жировою хворобою печінки. *Гастроентерологія*. 2020; 54(4):44–49. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).

3. Шипулін ВП, Мартинчук ОА, Коляда ОК, Мельник НГ. Прогностичні чинники ефективності лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння. *Сучасна гастроентерологія*. 2020; 115(5):7–14. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).

4. Shypulin V, Rudenko N, Martynchuk O, Koliada A, Guryanov V, Melnyk N. THE RS1801282 PPARG POLYMORPHISM DEPENDENT METABOLIC EFFECTS OF PIOGLITAZONE IN PATIENTS WITH OBESITY AND CONCOMITANT NAFLD. *Eureka: HS* [Internet]. 2020Sep.22 [cited 2020Nov.30];(6):15–23. (Автор провела збір матеріалу, аналіз літератури, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

1. Шипулін ВП, Чернявський ВВ, Мельник НГ. Метаболічні ефекти персоніфікованого лікування хворих на ожиріння та неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) PPAR- γ 2. *VIII наукова сесія інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології*: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 26-27 листопада 2020 р. м. Дніпро, 2020. *Гастроентерологія*. 2020; 54(4):120 (94 eng). (Автором проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

2. Шипулін ВП, Чернявський ВВ, Мельник НГ. Роль поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ у хворих на ожиріння та НАЖХП. *Academic research in multidisciplinary innovation: Abstracts of XI International Scientific and Practical Conference*. November 30 – December 03, 2020. Amsterdam, Netherlands 2020. 15-16 pp.: 232–237. Available at : DOI: 10.46299/ISG.2020.II.XI. URL: <https://isg-konf.com>. (Автором проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Шипулін ВП, Парунян ЛМ, Тіщенко ВВ, Коляда ОК, Пономарьов ОМ, Мельник НГ. Ефективність лікування піоглітазоном у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з супутнім метаболічним синдромом залежно від наявності rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ . *Медична наука України*. 2019; 15(1-2): 25–33. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів).
2. Шипулін ВП, Мельник НГ. Проблематика прихильності до лікування пацієнтів, хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Клінічна та профілактична медицина*. 2020; 12(2):62–70. (Автор провела збір матеріалу, аналіз літератури, виконала статистичне опрацювання даних, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з керівником).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	23
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	34
1.1 Абдомінальне ожиріння як основний патогенетичний фактор ризику неалкогольної жирової хвороби печінки та підвищеного ризику смерті	34
1.2 Генетичні та фізіологічні аспекти ожиріння та неалкогольної жирової хвороби печінки	43
1.3 Загальні принципи алгоритмів діагностики та лікування ожиріння та неалкогольної жирової хвороби печінки	47
1.4 Проблематика прихильності до лікування пацієнтів з ожирінням	56
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	61
2.1 Загальна клінічна характеристика обстежених хворих	61
2.2 Методи досліджень	74
2.2.1 Загальноклінічні та лабораторні методи дослідження	75
2.2.2 Анкетування щодо анамнезу ожиріння та прихильності до лікування	83
2.2.3 Медикаментозна та немедикаментозна терапія хворих	88
2.2.4 Статистичні методи дослідження	89
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ ОЖИРІННЯМ ТА НАЖХП	91
3.1 Аналіз даних ультразвукової стеатометрії та метаболічних показників у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП до лікування	91

3.2 Лабораторно-інструментальні особливості у носіїв різних генотипів поліморфізму C>G (rs1801282) гена PPAR- γ 2	98
--	----

РОЗДІЛ 4 ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ У ПОЄДНАННІ З НАЖХП З УРАХУВАННЯМ КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПАЦІЄНТІВ

110

4.1 Аналіз даних ультразвукової стеатометрії, антропометричних та метаболічних показників у пацієнтів на тлі 12-тижневого лікування	110
---	-----

4.2 Результати анкетування прихильності до лікування на тлі 12-тижневого лікування	118
--	-----

4.3 Кореляційні взаємозв'язки між метаболічними показниками та показниками ступеня стеатозу печінки	120
---	-----

4.4 Аналіз показників ступеня стеатозу, індексу маси тіла та перорального глюкозо-толерантного тесту з одночасним визначенням інсуліну та С-пептиду та їх динаміки на тлі 12-тижневого лікування у носіїв різних генотипів поліморфізму C>G (rs1801282) гена PPAR- γ 2	125
---	-----

4.5 Прогнозування ефективності лікування (згідно зменшення показника ступеня стеатозу печінки за даними УЗ-стеатометрії) з урахуванням ступеня стеатозу, методу лікування, поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 та клінічних даних	132
---	-----

РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

143

ВИСНОВКИ	166
----------	-----

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	168
------------------------	-----

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	169
----------------------------	-----

ДОДАТКИ	213
---------	-----

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АО – абдомінальне ожиріння

АСТ – аспартатамінотрансфераза

ВЖК – вільні жирні кислоти

ВШ – відношення шансів (с – скориговане)

ГЕРХ – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба

ГГТП – гаммаглутамілтрансфераза

ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДІ – довірчий інтервал

ДЛП – дисліпопротеїнемія

ЗХС – загальний холестерин

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – інсулінорезистентність

ІХС – ішемічна хвороба серця

КА – коефіцієнт атерогенності

КПЗ – контрольований параметр згасання

ЛФ – лужна фосфатаза

мРНК – матрична рибонуклеїнова кислота

МС – метаболічний синдром

НАЖДП – неалкогольна жирова дистрофія печінки

НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки

НАСГ – неалкогольний стеатогепатит

НІЗ – неінфекційні захворювання

ОС – окружність стегон

ОТ – окружність талії

ОЧП – органи черевної порожнини

ПГН – порушення глікемії натще

ПГГТ – пероральний глюкозо-толерантний тест

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

САТ – систолічний артеріальний тиск

ССЗ – серцево-судинні захворювання

СТС – співвідношення окружності талії до стегон

ТГ – тригліцериди

УЗД – ультразвукове дослідження

УЗ-стеатометрія – ультразвукова стеатометрія

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності

ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності

ЦД – цукровий діабет

ЧСС – частота серцевих скорочень

AASLD – Американська асоціація з вивчення захворювань печінки

ADA – Американська діабетична асоціація

AntiHCV – сумарні антитіла вірусу гепатиту С

АТР-III – третій звіт групи експертів NCEP (Національна освітня програма США по холестерину) з виявлення, оцінки та лікування гіперхолестеринемії у дорослих

CLIA – хемілюмінесцентний імуноаналіз

EASL-EASD-EASO – Європейська асоціація з вивчення захворювань печінки–
Європейська асоціація з вивчення діабету–Європейська асоціація з вивчення ожиріння

ESC\ESH – Європейське товариство кардіологів \ Європейське товариство кардіологів \ Європейське товариство гіпертензії

HBsAg – поверхневий антиген вірусу гепатиту В

HOMA-IR – гомеостатична модель оцінки інсулінорезистентності

IDF – Міжнародна діабетична федерація

MMAS-4 – шкала прихильності до лікування Моріскі з 4 запитань

PPAR- γ \- α – гамма\альфа-рецептор, який активується проліфераторами пероксисом

PPRE – елементи відповіді проліфераторів пероксисом

SREBP-1c – білок, що зв'язує стерол регуляторний елемент

WGO – Всесвітня гастроентерологічна організація

$^1\text{H-MPC}$ – ^1H -магнітнорезонансна спектроскопія

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Масштабний тягар хронічних неінфекційних захворювань (НІЗ), що охопив всі країни сучасного світу, демонструючи тенденцію до зростання, не обійшов і Україну. До найважливіших НІЗ відносять ССЗ, онкологічні захворювання, респіраторні захворювання та ЦД 2 типу. Фактором ризику більшості вищезгаданих НІЗ є ожиріння. Щорічно від НІЗ помирає 38 мільйонів людей, з них 1,5 мільйони від ЦД 2 типу [1,2].

Наразі глобально 463 мільйони осіб мають ЦД 2 типу та очікується, що до 2045 року захворюваність ним зросте до 700 мільйонів [3]. Відомо, що поєднання надмірної маси тіла або ожиріння з відсутністю фізичного навантаження є найважливішим фактором ризику ЦД 2 типу, водночас, залишаючись найбільш модифікованою складовою [4]. Так, зупинка приросту поширення ожиріння та ЦД 2 типу до 2025 року є однією з дев'яти глобальних цілей по профілактиці і контролю НІЗ щодо показників поширеності 2010 року [5].

З 1980 по 2014 рік приріст поширеності ожиріння склав більше 50 % [6]. Не є винятком і Україна. Згідно прогнозів в 2025 році в світі 18 % чоловіків і більше 21 % жінок буде страждати ожирінням [7,8]. Згідно результатів Global Health Observatory (2017), станом на 2016 рік в Україні надлишкову масу тіла мають 58,4 % населення (61,4 % чоловіків та 55,5 % жінок), ожиріння – 24,1 % населення (22 % чоловіків та 25,7 % жінок). Середній індекс маси тіла (ІМТ) мешканців України становить 26,6 кг/м². Серед дітей 6-18 років ожиріння і надмірну масу тіла мають 17,6 %, ожиріння – 4,2 % [9,10].

Ожиріння, зокрема, абдомінальне (АО) або ж вісцеральне є ключовою ланкою в ланцюзі майбутніх метаболічних розладів та НАЖХП [11]. Оскільки темпи приросту поширеності ожиріння набувають розмірів епідемії, пропорційно зростає розповсюдженість й НАЖХП [12,13]. Вагому частку серед хворих на НАЖХП займають особи з морбідним ожирінням [14].

НАЖХП найбільш часта патологія і серйозна глобальна проблема, що вражає до 20-30 % загальної популяції, з них 10-30 % мають неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [15]. У людей з ожирінням, насамперед морбідним та ЦД 2 типу, НАЖХП і НАСГ зустрічається значно частіше, досягаючи поширеності за результатами деяких досліджень 75-95 % і 40 % відповідно [16,17].

НАЖХП вражає архітекtonіку та функцію печінки, призводячи до цирозу, печінкової недостатності і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [18,19].

У своєму дослідженні, Ravazi (2017) [20] показує тенденції щодо поширеності НАЖХП та його наслідки. Так, він стверджує, що в країнах Європейського союзу в 2030 році очікується 5 мільйонів прогресуючого НАСГ, який будучи ключовою детермінантною щодо посилення фіброзу, підвищує ризик смертності від всіх причин та безпосередньо цирозу печінки [21,22]. НАЖХП наразі стає в західних країнах світу «тихою вбивцею» № 1, випереджаючи гепатит С, який власне першим отримав таку назву свого часу і, згідно прогнозів, буде найчастішим показанням до трансплантації печінки до 2030 року [23-27].

Лікування ожиріння і НАЖХП в даний час залишається складною медико-соціальною проблемою [28]. Адаптована клінічна настанова, що заснована на доказах для НАЖХП (2014) містить загальні орієнтовні рекомендації щодо гіпокалорійної дієти та\або помірної фізичної активності (200хв\тиждень), які мають найвищий рівень доказовості (сила рекомендацій – 1, доказовість – А) для зменшення жирової дистрофії печінки, а також медикаментозне лікування супутніх метаболічних захворювань [29].

Піоглітазон (агоніст PPAR- γ) наразі єдиний на фармацевтичному ринку препарат в світі для лікування НАСГ незалежно від діабетичного статусу [30]. Він зменшує ступінь стеатозу печінки та веде до розрішення НАСГ (з англ. resolution of NASH), однак вірогідно не зменшує фіброз [31].

Серед найбільш вивчених поліморфізмів, що є спільними для ожиріння та НАЖХП – звертає на себе увагу поліморфізм Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2,

оскільки він залучений як в патогенез, так і лікування [32]. Ген PPAR- γ є ядерним протеїном регуляції транскрипції, що впливає на диференціацію адипоцитів, метаболізм жирних кислот та чутливість до інсуліну [33,34].

Дослідження в Україні щодо ефективності лікування ожиріння у поєднанні з НАЖХП піоглітазоном з урахуванням поліморфізму rs1801282 (Pro12Ala) гена PPAR- γ 2 раніше не проводились. Тож, постійно триває пошук алгоритму оптимізації лікування НАЖХП та прогностичних факторів ефективності лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної теми «Оптимізація діагностики та лікування захворювань травної системи в умовах коморбідності» (№0119U100576 держреєстрації), що виконана на кафедрі внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Здобувач є співвиконавцем теми.

Мета дослідження:

Підвищення ефективності лікування хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки шляхом вивчення клініко-генетичних особливостей пацієнтів і персоніфікації лікування з урахуванням поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 та клінічних даних.

Завдання дослідження:

1) Вивчити клініко-генетичні особливості (ступінь стеатозу печінки, антропометричні дані, показники артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, біохімічні показники, показники ліпідограми та перорального глюкозо-толерантного тесту з одночасним визначенням інсуліну та С-пептиду, генотип поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2) хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки.

2) Дослідити анамнестичні дані щодо ожиріння та прихильність до лікування у хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки.

3) Оцінити ефективність медикаментозної терапії неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні ожиріння піоглітазоном в добовій дозі 15 мг на тлі 12-тижневого лікування.

4) Виявити залежність між показниками ступеня стеатозу печінки, індексу маси тіла та перорального глюкозо-толерантного тесту з одночасним визначенням інсуліну та С-пептиду, феритину, сечової кислоти та динамікою їх зменшення у носіїв різних генотипів поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 на тлі 12-тижневого лікування у пацієнтів з ожирінням та неалкогольною жировою хворобою печінки.

5) Вивчити ефективність персоніфікованого лікування хворих на ожиріння та неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням в схемі лікування піоглітазону, генотипу поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, первинних показників ультразвукової стеатометрії та особливостей анамнезу ожиріння.

Об'єкт дослідження: ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від генотипу поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2.

Предмет дослідження: показники вмісту жиру в печінці (згідно показника КПЗ під час УЗ-стеатометрії).

Методи дослідження:

Для вирішення завдань і досягнення поставленої мети будуть використані наступні методи дослідження: загальноклінічні – клініко-анамнестичні (збір анамнезу, даних об'єктивного дослідження), антропометричні (зріст, маса тіла, ІМТ, ОТ, ОС, та їх співвідношення (СТС)), функціональні (імпедансометрія, вимірювання САТ, ДАТ, ЧСС), інструментальні (мультипараметричне ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) зі стеатометрією), лабораторні –

біохімічний аналіз крові (загальний білок, альбуміни, загальний білірубін, прямий, АЛТ, АСТ, ГГТП, лужна фосфатаза (ЛФ), креатинін, сечовина, сечова кислота, феритин); ліпідограма (ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ); глюкоза крові натще; ПГТТ з одночасним визначенням глюкози, С-пептиду та інсуліну натще та через 2 год після навантаження 75 г глюкози; ТТГ, Т4 вільний та Т3 вільний; поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg), сумарні антитіла вірусу гепатиту С (AntiHCV); полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) HCV та HBV (якісне визначення, real-time), молекулярно-генетичні (ПЛР real-time визначення поліморфізму Pro12Ala (rs 1801282) гена PPAR- γ 2 та анкетування (мотиваційний опитувальник-самозвіт прихильності до лікування, додатково в основній групі – опитувальник MMAS 4 та опитувальник анамнестичних даних згідно Глобальних Практичних Рекомендацій WGO щодо ожиріння (2011)), щоденник харчування.

Наукова новизна одержаних результатів.

За результатами комплексного обстеження хворих встановлено особливості клінічного перебігу ожиріння в поєднанні з НАЖХП. Уточнено та доповнено наукові дані щодо діагностичної цінності дослідження поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 в поєднанні з метаболічними показниками (ліпідний спектр крові, активність печінкових трансаміназ, показники ПГТТ з одночасним визначенням інсуліну та С-пептиду натще та t=120 хв, сечова кислота, феритин) та ультразвукової стеатометрії у хворих на ожиріння та НАЖХП.

Встановлена поширеність поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП. Вперше визначено, що носійство мутантної алелі G (CG та GG генотипи) поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 асоційовано з проатерогенним профілем та нижчим ступенем стеатозу. Носії CG та GG генотипів визначають схильність до формування підвищеного ризику ССЗ та зниженого ризику ЦД 2 типу.

Визначено вплив поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 на

ефективність лікування піоглітазоном 15 мг на добу хворих на ожирінням в поєднанні з НАЖХП. Вперше доведено, що вищу ефективність застосування піоглітазону мають носії генотипу CG поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 порівняно з носіями генотипу CC.

Вперше доведено, що на досягнення ефекту від запропонованого лікування протягом 12 тижнів залежить від анамнестичних даних щодо ожиріння, динаміки прихильності до лікування, ступеня стеатозу печінки згідно показника контрольованого параметру згасання.

Практичне значення одержаних результатів.

Упроваджено з метою диференційованого та раннього впливу на ефективність лікування хворих на ожиріння в поєднанні з НАЖХП шляхом визначення кількості попередніх спроб схуднути, тривалості ожиріння пацієнта, контрольованого параметру згасання та генотипу поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 для попередження розвитку, прогресування та наслідків НАЖХП на тлі ожиріння.

Визначення носіїв генотипу CG поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 у обстежених пацієнтів дозволяє підвищити якість прогнозування та ранню оцінку ефективності комплексної терапії з застосуванням піоглітазону 15 мг на добу протягом 12 тижнів та може бути використано лікарями практичної ланки охорони здоров'я для розробки заходів індивідуальної профілактики та удосконалення комплексного лікування ожиріння у поєднанні з НАЖХП осіб молодого віку.

Обґрунтовано доцільність поглибленого обстеження хворих на ожиріння в поєднанні з НАЖХП з визначенням рівнів біохімічних маркерів (С-пептид натще, сечова кислота) у сироватці крові дозволяє лікарям-терапевтам та сімейним лікарям удосконалити клінічний моніторинг ранніх проявів прогресування ожиріння з супутньою НАЖХП, а також використовувати ці дані у якості індикатора ефективності лікування у системі індивідуального прогнозування перебігу захворювань.

Впровадження результатів дослідження у практику.

Одержані результати дослідження впроваджено в практичну роботу лікувальних закладів: КНП «Київська міська клінічна лікарня № 18» КМДА (терапевтичне та гастроентерологічне відділення), ТОВ «ГАСТРОЦЕНТР», КНП ОРР «Обухівська центральна районна лікарня» Київської області, Центр первинної медико-санітарної допомоги № 2 м. Вінниці.

Основні положення дисертації використовуються у науково-дослідній роботі, впроваджені у лікувальну роботу і навчальний процес (в навчальні плани лікарів-інтернів) на кафедрі внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та в навчальному процесі (використано в курсі лекцій і на практичних заняттях зі студентами IV і VI курсів) на кафедрі внутрішньої та сімейної медицини Вінницького Національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота виконана особисто автором на кафедрі внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Автором самостійно здійснено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано наукову літературу з обраної теми, проведено відбір хворих та сформовано групи, здійснено поглиблені клінічні спостереження та частково лабораторні обстеження пацієнтів, виконано первинну обробку результатів клінічних, біохімічних, ультразвукових, молекулярно-генетичних досліджень, особисто проведено лікування всіх хворих з наступним спостереженням. Самостійно створена комп'ютерна база даних, проведена статистична обробка та узагальнення результатів. Автором самостійно написаний і оформлений текст, таблиці, рисунки дисертаційної роботи, підготовлені статті до друку. Формулювання висновків та практичних рекомендацій роботи проведено сумісно з науковим керівником. Дисертантом не використані ідеї,

або розробки, що належать співавторам публікацій. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.

Апробація результатів дисертації.

Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на науково-практичних конференціях: «Сучасні досягнення науки в медичній практиці» (Київ, 2019, усна доповідь), науково-практична конференція з міжнародною участю «VIII наукова сесія інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (Дніпро, 2020, публікація тез), XI Міжнародна науково-практична конференція «Academic research in multidisciplinary innovation» (Амстердам, Нідерланди, 2020, публікація тез). Апробацію дисертації також проведено на засіданні кафедри внутрішньої медицини № 1 та фаховому семінарі Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (2020 р.).

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, зокрема 5 статей у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, 1 стаття у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу, 2 у матеріалах науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура дисертації.

Дисертація викладена на 227 сторінках, складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, розділу, який містить аналіз та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, що складається з 337 наукових праць, що займають 43 сторінки. Робота ілюстрована 32 таблицями та 17 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Абдомінальне ожиріння як основний патогенетичний фактор ризику неалкогольної жирової хвороби печінки та підвищеного ризику смерті

Основними чинниками, що призводять до розвитку ожиріння, є дисбаланс між надходженням енергії в організм та її витратами [35,36].

Ожиріння являється фактором ризику для значного числа несприятливих за прогнозом захворювань, таких як психологічні розлади, остеоартрит, ЦД 2 типу, артеріальна гіпертензія (АГ), рак, а в важких випадках – менша на 8-13 років прогнозована тривалість життя [37-43].

Так, вісцеральний жир, у порівнянні з загальним відсотком жиру в організмі, асоційований з появою метаболічних розладів, пов'язаних з ожирінням та смертністю відповідно [44]. Також ожиріння являє собою головний фактор ризику НАЖХП [45]. Пацієнти з гіпертригліцеридемією або дисліпопротеїнемією (ДЛП) мають в 5-6 разів вищий ризик виникнення НАЖХП порівняно з популяцією з нормальними показниками [46]. МС – основний синтропічний стан та фактор посилення метаболічних розладів, який збільшує ризик позапечінкових ускладнень, включаючи ССЗ. [47,48].

Обов'язковим при встановленні діагнозу первинної НАЖХП є також виключення вторинних причин для НАЖХП: алкогольна жирова хвороба печінки, медикаментозно-індукована жирова хвороба печінки, гепатит С, асоційований з жировою дистрофією печінки (генотип 3) та інші захворювання (гемохроматоз, аутоімунний гепатит, целиакія, хвороба Коновалова-Вільсона, А / гіпобеталіпопротеїнемія ліпоатрофій, гіпопітуїтаризм, гіпотиреоз, голодування, парентеральне харчування, вроджені дефекти обміну речовин (хвороба Вольмана [дефіцит лізосомальної кислої ліпази])). Отже, згідно керівництва Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки – Європейської асоціації з вивчення діабету

– Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASL-EASD-EASO, 2016) для встановлення діагнозу НАЖХП потрібно виключати вищеперелічені конкурентні захворювання, а також ускладнення основного захворювання, які також можуть бути складовими коморбідної патології [49].

Диференційна діагностика між НАЖХП і алкогольною жирною хворобою печінки може бути утрудненою, адже встановити факт вживання безпечних доз пацієнтом є доволі делікатним завданням для лікарів і дискусійним для інтерпретації у зв'язку з дещо різними рекомендаціями в гайдлайнах Європейських (відсутність надмірного вживання алкоголю \ етанолу менше 20 г/добу для жінок і 30 г/добу для чоловіків) та Американських асоціацій (< 21 дози чоловікам та < 14 доз жінкам в тиждень протягом останніх 2 років) [50,51].

В гістологічній класифікації первинної НАЖХП виділяють два окремі патологічні стани з різним прогнозом відповідно: неалкогольна жирова дистрофія печінки (НАЖДП) і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [52]. Вона охоплює широкий спектр захворювань печінки, починаючи від простого стеатозу (вміст ТГ в печінці > 5%) через стеатогепатит (стеатоз, запалення і гепатоцелюлярна балонна дистрофія) до фіброзу і цирозу, та на останньому етапі ГЦК, яка розглядається, як результат «вигорання» НАСГ при можливій відсутності цирозу та гістологічних ознак НАСГ [53-55].

НАСГ прогресує до фіброзу 3 і цирозу печінки в загальній популяції людей до 15 років – у 1% випадків, а у пацієнтів з ЦД 2 типу більше 21 року – 7,1 % [56]. Загалом, НАЖХП є повільно прогресуючим захворюванням, як у дорослих так і у дітей, але в 20% випадків фіброз швидко прогресує. Відомо, що швидкість прогресування 1 стадії фіброзу відповідає кожним 14 рокам у хворих на НАЖДП і кожним 7 рокам – у випадку НАСГ, та подвоюється знов-таки у випадку присутності АГ [57]. Фіброз зустрічається в 37-84% пацієнтів з НАСГ [58]. НАСГ асоціюється зі збільшеним стандартизованим коефіцієнтом смертності порівняно з загальною популяцією, а

захворювання печінки є третьою за частотою причиною смерті після ССЗ та раку [59,60].

НАЖХП – це мультисистемне захворювання печінки, яке вражає також позапечінкові органи та регуляторні шляхи, а клінічний внесок НАЖХП не обмежується лише самою печінкою та смертністю від прогресування захворювання [61]. Поки що НАЖХП пов'язують з позапечінковими захворюваннями, де є найсильніші докази можливого причинно-наслідкового зв'язку між НАЖХП та патологією позапечінкових органів (а саме ЦД 2 типу, ССЗ та хронічною хворобою нирок) [62,63]. Також з'явилися і нові дані, які показують зв'язок НАЖХП з іншими хронічними хворобами такими, як апное уві сні, колоректальні рак, остеопороз, псоріаз та різні ендокринопатії (наприклад, синдром полікістозних яєчників) [64,65].

Насамперед у пацієнтів з НАЖХП на тлі ожиріння спостерігають порушену експресію транскрипційних факторів, що контролюють метаболізм жирів. Це можна пояснити наступними фактами:

1) посиленням експресії матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) SREBP-1c (білок, що зв'язує стерол регуляторний елемент), яка активує ліпогенні гени, таких як FASN (синтаза жирних кислот) [66]

2) зменшенням мРНК експресії PPAR- α (альфа-рецептор, який активується проліфераторами пероксисом), яка контролює процеси окислення і секреції жирних кислот [67]

3) з наступним збільшенням співвідношення SREBP-1c \ PPAR- α , що є детермінуючим фактором посилення ліпогенезу в печінці, перевищуючи реакції окислення жирних кислот, призводить врешті-решт до стеатозу печінки.

Отже, акумуляція жирів печінкою є результатом дисбалансу між надходженням та їх виведенням і є першочергово захисним механізмом для захисту гепатоцитів від токсичного впливу вільних жирних кислот (ВЖК), що надходять в надмірній кількості

в печінку [68]. Багаточисленні результати досліджень підтримують гіпотезу, що більша частина ВЖК, що зберігаються у формі ТГ під час стеатозу, утворюються в результаті периферичного ліполізу, який має відношення до інсулінорезистентності (ІР) жирової тканини з послідуочим посиленням ліпогенезу *de novo*, індукованого гіперінсулінемією та дієтою [69-71]. Точний внесок кожного в стеатоз печінки був визначений Donnelly та співавторами ще в 2005 р. Показано, що 59 % печінкового жиру утворюються з циркулюючих ВЖК (переважно ліполіз), 26 % – з ліпогенезу *de novo* та 15 % – з дієти [72]. Визначено, що при надмірному вмісті внутрішньопечінкового жиру при проведенні ПГТТ або під час внутрішньовенної інфузії інсуліну гальмується пригнічення викиду ВЖК в плазму крові [73]. Більш того, порівняльні дослідження зі здоровими людьми показали, що у хворих з НАСГ в значній мірі порушується стимульована інсуліном супресія ліполізу, тоді як інтенсивність ліполізу в стані натще у здорових осіб та хворих зіставна. Приведені факти дають можливість зробити висновок, що послаблення стимульованої інсуліном супресії ліполізу може бути основним фактором ризику розвитку НАЖХП. Крім цього саме ступінь ІР, а також показники OGIS (Oral Glucose Insulin Sensivity) під час ПГТТ прогнозують стеатогепатит та фіброз ($\geq F2$) відповідно, що було підтверджено в когортному дослідженні на пацієнтах з надмірною вагою та ожирінням без діабету [74,75].

Головними факторами ризику НАЖХП можна вважати підвищене печінкове захоплення ВЖК, інтенсивний печінковий ліпогенез *de novo*, що індукований гіперглікемією та гіперінсулінемією, що не компенсуються підвищенням як печінкової секреції в кровотік тригліцерид-вміщуючих частинок ХС ЛПДНЩ, так і печінковою оксидизацією ТГ в мітохондріях [76,77].

Загальновідомим є факт, що як ожиріння, так і НАЖХП напряму пов'язані з активацією запалення, а при НАСГ воно призводить до продовження пошкодження клітин та активації фіброгенезу [78]. Зокрема, активація його в вісцеральній жировій тканині при АО викликає дисрегулятивні зміни адипоцитокінів: зниження чутливості

до інсуліну та кількості протизапальних адипоцитокінів, таких як, адипонектин та збільшення прозапальних цитокінів – TNF- α (туморнекротичний фактор- α), інтерлейкінів та резистинів [79-81]. Переїдання – це другий основний фактор, що підтримує хронічне запалення та IP завдяки експресії гена печінкового SOCS3 (супресору цитокінового сигналу) та активації ізоформ PKC (протеїнкінази C). Безконтрольна активація PKC та IGF1 (інсуліноподібного фактору росту-1) збільшує кількість IRS1 (інсулінового рецептору субстрату-1) та наступну активацію сигнального шляху PI3K/Akt (фосфатидилінозитол-3-кіназа \ протеїнкіназа B) та SREBP-1c, які врешті сприяють накопиченню жиру та прогресуванню до стеатогепатиту [82]. Резистентність до інсуліну сприяє накопиченню жирів в печінці за допомогою посередників, зокрема для поглинання печінкою ВЖК, через «сміттєвих скевенджерів» рецептора CD36, вільного холестеринового-рецептора CD36 і окислених ЛПНЩ. Накопичення жиру також відбувається за допомогою посередника LXR (ядерного печінкового X рецептора), який є найголовнішим транскрипційним активатором ліпогенезу та представляє собою метаболічний рецептор. LXR регулює SREBP-1c та збільшує експресію ChREBP (білку, що зв'язує регуляторні елементи вуглеводів), SCD-1 (стеароіл-CoA десатураза-1), та синтази жирних кислот, кожен з яких приймає участь в *de novo* біосинтезі жирних кислот [83]. Кишковий FXR (фарнесоїдний X рецептор, який є рецептором ядерної мембрани клітин печінки) є адипомедіатором, що може підвищувати ліпогенез та підвищує експресію гена SREBP-1c в печінці через посилення синтезу церамідів [84]. До того ж цераміди внаслідок блокування активації анаболічного ензиму PI3K/Akt є антагоністами чутливості інсулінових рецепторів та призводять до прогресування НАЖХП [85-87].

В своєму дослідженні, Sanchez-Lozada та співавтори (2019) [88] запропонували нову гіпотезу щодо патогенезу НАЖХП через гіперактивацію поліолового шляху внаслідок гіперурикемії, формуючи врешті-решт «*circulus vitiosus*». Згідно їх гіпотези два найбільш розповсюджені цукри: столовий цукор (сахароза) та збагачений фруктозою кукурудзяний сироп спричиняють жирову дистрофію у тварин [89,90].

Саме фруктоза посилює ІР та підвищує рівень сечової кислоти, призводячи до мітохондріального оксидативного стресу та пошкодження синтезу АТФ. Вона асоційована не тільки з гіпертригліцеридемією і НАЖХП, а й прогнозує прогресування НАЖХП [91-95]. Відомо, що саме фруктоза призводить до підвищення рівня сечової кислоти, яка вже прискорює опосередкований ксантин оксидоредуктазою розвиток НАЖХП. Гіперурекемія, сприяючи безпосередньо надмірній експресії проліпогенного SREBP, спричиняє накопичення ТГ в печінці. Наприклад, часто можна спостерігати при МС її особливо значну оксидативну активність.

В патогенезі НАЖХП маємо різні теорії розвитку НАСГ. Згідно класичної теорії *«подвійного удару»* НАСГ з фіброзом є результатом прогресування НАЖХП внаслідок активації запалення при вираженому печінковому стеатозі [96]. Проте в концепції *«множинних паралельних ударів»* «другий удар» розглядається швидше за все як комбінація ударів, маючи пряме відношення до печінкової токсичності ВЖК, гепатоцелюлярного оксидативного стресу внаслідок утворення вільних радикалів під час β - а та ω -окислення ВЖК, запалення спричиненого ендотоксинами, які впливають на TLR-4 рецептори купферовських клітин та гепатоцитів в результаті підвищеної тонкокишкової проникливості, синдрому надмірного бактеріального росту та зміненої кишкової мікрофлори, вивільнення цитокінів та стресу ендоплазматичного ретикулума [97,98]. Існує і третя точка зору, теорія *«відмінна від ударної»*, згідно якої стеатоз і НАСГ – це все ж різні захворювання з різним прогнозом і патогенезом. В якості основних причин, що призводять до розвитку НАСГ, тут розглядаються генетичні та імунологічні фактори [99].

Апоптоз гепатоцитів є запрограмованою формою загибелі клітини та одним з результатів пошкодження печінки при НАСГ, хоча і некроз також зустрічається. Обсяг апоптичної загибелі клітин тісно пов'язаний з важкістю НАСГ, обумовлюючи появу печінкових маркерів цитолізу, що відображають цей процес. НАЖХП, і особливо НАСГ, пов'язаний із підвищенням рівня сироваткових маркерів

оксидативного пошкодження та некрозу, таких як малодіальдегід та цитокератин 18 (СК18), а також зниженням рівня антиоксиданту тіоредоксину-1 [100]. Клітини Купфера відіграють роль у процесах запалення печінки та фіброзу НАЖХП через вивільнення цитокінів та протеолітичних ферментів, залучення нейтрофілів та природних клітин-кілерів та ендоцитоз клітинних уламків [101]. Розчинний CD163 (pCD163), який є сироватковим маркером активації клітин Купфера, асоціюється з вираженістю фіброзу при НАЖХП і незалежно асоціюється з СК18, вказуючи на те, що апоптоз може сприяти активації макрофагів. Хоча цей запальний каскад не пов'язаний з перевантаженням залізом при НАЖХП, відомо, що маркери перевантаження залізом пов'язані з pCD163 при важкому алкогольному гепатиті [102]. Так, рівень феритину часто підвищений у пацієнтів з НАЖХП та вважається додатковим маркером стеатогепатиту, крім АЛТ, АСТ та ГГТП. Накопичення в надмірній кількості заліза (гіперферитинемія) призводить до активації вільнорадикальних процесів та в результаті оксидативного стресу – запалення в клітинах печінки. Крім цього залізо впливає на метаболізм глюкози – регулює секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози [103-106]. Вітамін D безпосередньо регулює метаболізм ВЖК завдяки дії на PPAR- γ , тим самим покращуючи спровоковану ВЖК IP *in vitro*. Крім того, вітамін D пригнічує периліпін 2 та PPAR- γ та запобігає накопиченню ліпідів у м'язах [107].

Аутофагія також залучена до патогенезу НАСГ через вплив на регуляцію метаболізму жирів [108], інсулінорезистентність [109], запалення [110], та стресу ендоплазматичного ретикулула [111]. Знижена аутофагічна функція асоційована з прогресуванням стеатозу до стеатогепатиту [112,113]. Отже, пацієнти з НАСГ вже мають порушену аутофагічну функцію [114-116]. Так, в якості потенційних терапевтичних цілей для контролю НАСГ при порушеній аутофагії та посиленому апоптозі розглядається саме попередження пошкодження клітин.

Так, PPAR грають основну роль в захворюваннях печінки, PPAR- γ , зокрема в фіброзі. Відомо, що активовані зірчасті клітини (міофібробласти) є ключовими

ефекторами фіброзу печінки. Під час активації зірчасті клітини втрачають ретиноїди та зовнішньо перетворюються на міофібробласти. Останні дані свідчать про те, що адипогенна програма транскрипції у зірчастих клітинах регулюється типовими факторами транскрипції на цьому шляху, включаючи PPAR- γ , SREBP-1c та C/EBP α (ССААТ-підсилювач зв'язування білків альфа); ця програма схоже сприяє підтримці зірчастих клітин у стані спокою. Зірчасті клітини порівняно з гепатоцитами і клітинами Купфера, мають високого рівня експресію PPAR- γ , однак коли вони стають активованими, то експресія PPAR- γ пригнічується [117,118]. Дослідження *in vivo* та *in vitro* показали критичну роль рецептору PPAR- γ в регуляції диференціації адипоцитів та накопиченні ліпідів в жировій тканині, в підтриманні життєздатності та нормального функціонування диференційованих адипоцитів. Наприклад, у мишей у випадку надмірної ектопічної експресії печінкових PPAR- γ посилюється утворення ТГ печінкою, хоча наразі і не доведено у людей [119]. Активація PPAR- γ індукує експресію багатьох генів ліпогенезу, інгібування ліполізу та пригнічує фіброз при стеатогепатиті своєю антипроліферативною, проапоптичною та антифібротичною дією на активовані зірчасті клітини печінки. Адипонектин контролює плазмовий рівень ВЖК, збільшуючи процеси гліцеронеогенезу та реестерифікації ВЖК зі збереженням в підшкірному жировому депо. Це в свою чергу зменшує не тільки ектопічне відкладення ТГ в м'язах та печінці, зокрема, стеатоз печінки, а й опосередковане ВЖК запалення [120].

Отже, основним фактором ризику розвитку НАЖХП є ожиріння, зокрема АО, якому притаманна системна ІР та активація запалення через послаблення стимульованої інсуліном супресії ліполізу та вивільненням в кров надмірної кількості ВЖК. Супутня гіперурекемія, сприяючи безпосередньо надмірній експресії проліпогенного SREBP, призводить до накопичення ТГ в печінці. До того ж свій внесок в розвиток НАСГ має гіперферитинемія, за рахунок активації вільнорадикальних процесів та як наслідок оксидативного стресу, призводить до

запалення в клітинах печінки. МС – основний синтропічний стан та фактор посилення метаболічних розладів, який збільшує ризик позапечінкових ускладнень, включаючи ССЗ.

Хоча сучасні концепції «*подвійного удару*», «*множинних паралельних ударів*» та «*відмінної від ударної*» різним чином пояснюють механізми розвитку НАСГ в патогенезі НАЖХП, розуміння тісного зв'язку PPAR- γ з метаболізмом глюкози та ліпідів, зі стеатогепатитом та фіброзом, спонукає науковців до проведення багаточисленних клінічних досліджень з вивчення ефективності медикаментозного лікування НАЖХП різними агоністами PPAR.

1.2 Генетичні та фізіологічні аспекти ожиріння та НАЖХП

Ожиріння являє собою мультифакторіальне захворювання внаслідок поєднаної дії негативних наслідків урбанізації в результаті нераціонального харчування та низької фізичної активності, а також «ощадливого» генотипу [121].

У класифікації ожиріння розглядаються два основні генетичні варіанти: моногенне та полігенне (звичайне) ожиріння. Моногенне ожиріння асоційоване з мутацією в одному гені або місці в хромосомі та зустрічається достатньо рідко. Звісно схильність до звичайного ожиріння є найбільш складним питанням, адже кожна окрема алель асоційована з огрядним фенотипом буде нести незначний вплив, а комбінація їхніх варіантів – додатковий вплив. Так, поєднаний ефект дії множинних варіантів різних генів буде кількісною характеристикою полігенного успадкування. Наразі знайдено більше 120 генів, які беруть участь в регуляції маси тіла [122-126]. Серед них особливе місце займають одонуклеотидні поліморфізми, що знаходяться в або біля генів FTO, MC4R, MC3R, POMC, LEP, LEPR, PLIN1, APOA5, LIPC, FABP2, IN-SIG2, IRS1, GIPR, ADRB2, ADRB3, UCP1, RETN, ADIPOQ, IL6, PPAR- γ , TCF7L2 та CLOCK і стосуються зниження маси тіла [127,128]. Так, вивчення причин звичайного ожиріння, що зустрічається у дорослих людей (>19 років) займає особливе місце в профілактиці і лікуванні НІЗ з огляду на складність ідентифікації генетичного впливу різних генів при полігенному успадкуванні та модифікації відповідно дієти та фізичного навантаження у кожному конкретному випадку звичайного ожиріння [129].

Також добре відомо, що поява НАЖХП визначається не тільки факторами зовнішнього середовища. Зрозуміло, що генетичні фактори сприяють і кардинально визначають, як індивідуум відповідає на навантаження надмірним калоражем і наступними метаболічними стресовими агентами. Так, наприклад, в своєму дослідженні, Loomba та співавтори (2015) [130] стверджує, що приблизно половина вмісту внутрішньопечінкового жиру зумовлена генетичними причинами, тому пошук факторів ризику фіброзу звернений до генетичних в першу чергу. З підтверджених в

багаточисленних дослідженнях, носії мутантних алелей поліморфізмів TM6SF2 E167K та PNPLA3 I148M мають більший вміст жиру в печінці та підвищений ризик НАСГ. Однак, ці генетичні варіанти НАЖХП не мають систематичного зв'язку з ознаками ІР у пацієнтів [131-139].

За результатами дослідження генів претендентів для НАЖХП та супутніх метаболічних розладів викладені з деякими розбіжностями та протилежними думками. Це поліморфізми генів, що пов'язані з метаболізмом жирів в печінці PEMT, MTPP, APOC3, FABP2, DGAT, ACSL4, ADRB3, ADRB2, LIPC, APOE, CLOCK, ENPP1, IRS1, ADIPOQ, а також гени, що пов'язані з чутливістю до інсуліну PPAR- α , PPAR- γ 2, PPAR γ C1A, TCF7L2, GSKR, MC4R, SPINK1, LEPR, LEP, поліморфізми генів, що також причетні до НАЖХП та сприяють оксидативному стресу або гени, що кодують цитокіни TNF, IL6, CD14, SOD2, HFE, ABCB11, CFTR\MRP [140-143].

Вищезгадані PPAR є представниками ядерного суперсімейства рецепторів, запускають транскрипційні фактори, зв'язуючись з ДНК та регулюючи транскрипцію через ліганд-опосередкований механізм. В організмі людини вони представлені трьома основними ізоформами: PPAR- α , PPAR- β (δ) та PPAR- γ [144,145]. Так, усі три підтипи PPAR можуть сприяти активації оксиду азоту ендотелію. До того ж PPAR- β / δ та PPAR- γ регулюють продукцію оксиду азоту ендотелію через шлях PI3K-Akt. Крім того інші проміжні продукти також сприяють стимулюючій дії PPAR- γ на активацію та стабільність оксиду азоту ендотелію, включаючи білок теплового шоку 90 (Hsp90), адипонектин та Src-гомологічний домен, який містять протеїн-тирозин-фосфатазу (SH-PTP2) [146]. Так само можна спостерігати транспресію генів запальної відповіді через ліганд-залежну SUMO-модифікацію (з англ. SUMOylation- «сумоїлювання», білки SUMO з англ. – малі убіквітин-пов'язані модифікатори) PPAR- γ . Така пост-трансляційна модифікація PPAR- γ , підсилюючи комплекси ядерного рецептора PPAR- γ -гістон-деацетилази-3, стабілізує, у такий спосіб, NF- κ B в його репресованому стані, пов'язаному з промотором [147]. Крім того у дендритних клітинах ген PPAR- γ бере участь у регуляції різних процесів, таких як: поглинання антигенів, клітинна

активація та дозрівання, продукція цитокінів та представлення ліпідних антигенів на клітині [148]. Активація PPAR- γ в макрофагах може інгібувати гени, які кодують прозапальні молекули, що активізує при цьому експресію протизапальних медіаторів, сприяючи протизапальному ефекту та є корисним при НАСГ та атеросклерозі.

З іншого боку, PPAR- γ , що активований лігандом, полегшує термінальну диференціацію клітин, сприяє зупинці клітинного циклу та апоптозу ракових клітин. Якщо ж біологічна функція PPAR- α та - γ щодо протипухлинних властивостей є відомою та вивченою, то PPAR- β / δ у пухлиногенезі залишається складною та суперечливою [149].

Нині важливе значення в патогенезі ожиріння і неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) займає ген PPAR- γ , що є біомолекулярною мішенню медіаторного інсулінсенситайзора піоглітазону та застосовується в якості другої лінії лікування пацієнтів з ЦД 2 типу [150]. PPAR- γ 1 і PPAR- γ 2 – є двома ізоформами PPAR- γ , які існують завдяки мРНК сплайсингу та наявності 28 додаткових амінокислот на NH₂-кінці білка PPAR- γ 2, що і обумовлює його транскрипційну активність в 5-10 разів вищою від PPAR- γ 1. PPAR- γ 2 переважно експресується в жировій тканині і макрофагах, значно менше – в печінці, склетних м'язах та в великій кількості в плаценті, тоді як PPAR- γ 1 експресується в багатьох тканинах.

Серед мутацій гена PPAR- γ найбільш розповсюджений поліморфізм Pro12Ala (rs1801282) PPAR- γ 2. У європеїдів відмічена найбільш висока частота поліморфізму rs1801282 – 12-20 %. Поліморфізм Pro12Ala (C>G) гена PPAR- γ 2 являє собою мононуклеотидну заміну цитозину (C) на гуанін (G) в результаті чого виникає заміна амінокислоти проліну на аланін у положенні 12. Фенотипові варіанти поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, які утворюються в результаті алельного поліморфізму: Pro/Pro – гомозигота за дикою (80 %) алеллю (CC), Pro/Ala – гетерозигота (CG), Ala/Ala – гомозигота за мутантною алеллю (GG) [151,152]. Так, Deeb та співавтори (1998) [153] першим повідомив зв'язок мутантної алелі G вищезазначеного поліморфізму з підвищеною чутливістю клітин до інсуліну.

Носійство дикої алелі С поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 пов'язано з ризиком розвитку ЦД 2 типу, що підтверджений в дослідженнях на європейській і російській популяціях [154]. Носійство мутантної алелі G гена PPAR- γ 2 асоційовано зі збільшеним ІМТ у європеїдів, крім цього, у випадку з більш низькою масою тіла в деяких популяціях має протективні властивості щодо розвитку ЦД 2 типу. Внаслідок появи мутантної алелі G синтезується продукт зі зниженою афінністю щодо PPRE (з англ. елементи відповіді проліфераторів пероксисом) та його транскрипційною активністю, що асоційований з покращеною чутливістю до інсуліну та своєрідним захистом від розвитку ЦД 2 типу через невивчений до кінця механізм [155,156,157]. Пацієнти більш чутливі до надмірної кількості насичених жирів та простих вуглеводів в дієті [158]. Цікавим є також факт, що ризик появи ЦД 2 типу у пацієнтів з ожирінням з супутнім НАЖХП є безсумнівним для всіх варіантів гена PPAR- γ 2. Однак саме особливості харчування, а саме регулярне споживання транс-ненасичених та насичених жирних кислот, призводить до збільшення ризику ЦД 2 типу і порушення толерантності до глюкози частіше у носіїв алелі G, ніж у носіїв алелі С [159].

Отже, вищезгадані факти свідчать, що поліморфізм Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 має значення в розвитку НАЖХП та супутніх метаболічних змін і асоційованих захворювань, проте спектр метаболічних наслідків даного поліморфізму залишається вивченим недостатньо. В Україні дані щодо ефективності піоглітазону у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП з урахуванням поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 відсутні.

1.3 Загальні принципи алгоритмів діагностики та лікування хворих на ожиріння та неалкогольну жирову хворобу печінки

Наразі в світі триває пошук простих та недорогих неінвазивних методів як для первинної діагностики стеатозу, стеатогепатиту, так і його наступного контролю під час лікування [160]. Для діагностики і оцінки прогресування НАСГ використовують інвазивні та неінвазивні методи досліджень, які можуть бути якісними і кількісними, але мають суттєві недоліки з огляду на потребу суб'єктивної людської оцінки при проведенні певної методики та відсутності валідації [161,162,163].

Так, згідно актуальних рекомендацій керівництва EASL-EASD-EASO (2016) всі пацієнти з IP та метаболічними факторами ризику (наприклад, ожиріння або МС) мають рутинно обстежуватися за допомогою методу ультразвукової діагностики (можливий варіант використання також біомаркерів стеатозу – Fatty Liver Index, SteatoTest, NAFLD Fat score) чи потребують визначення активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТП) на предмет наявності НАЖХП та НАСГ відповідно [164-166]. В групах високого ризику (вік > 50 років; ЦД 2 типу, МС) стає також доцільним виявлення випадків прогресування хвороби (напр., НАСГ з фіброзом) за допомогою одного з відомих сироваткових маркерів оцінки фіброзу (доступних також у вигляді онлайн-калькуляторів – NAFLD Fibrosis Score, FIB-4), а також комерційних тестів (FibroTest, FibroMeter, ELF) [167-171]. Пацієнти з ЦД 2 типу мають беззаперечно високий ризик прогресування НАЖХП, тож у даній категорії хворих обов'язково необхідно виключати НАЖХП незалежно від показників активності печінкових ферментів [49].

Найбільш точними, обговорюваними та вивченими методами діагностики НАЖХП є пункційна біопсія печінки і 1H-магнітнорезонансна спектроскопія (1H-MPC) [172]. 1H-MPC являє собою єдиний метод, який точно визначає кількісний вміст жиру в печінці. Біопсія вважається «золотим стандартом» діагностики НАЖХП, згідно якої можна відрізнити стеатогепатит від неалкогольного стеатозу печінки,

оскільки НАСГ і НАЖДП являють собою різні патоморфологічні діагнози [173]. Інвазивність процедури з усіма її ризиками, неможливість виконання біопсії гастроентерологами та відсутність спеціальності лікаря-гепатолога в Україні, як і недоліки варіабельності самих зразків призводять до призначення медикаментозного лікування попри обов'язкове гістологічне підтвердження стеатогепатиту [174-176]. Враховуючи інвазивність біопсії та дороговартісність ІН-МРС, у великих епідеміологічних дослідженнях, наприклад, коли методи візуалізації не є доступними або прийнятними, можливою альтернативою для діагностики НАЖХП стають неінвазивні методи досліджень, зокрема серологічні маркери та шкали [177,178]. У пацієнтів з сумнівними результатами серологічних маркерів, а також високим ризиком прогресуючого НАСГ рекомендовано додаткове проведення еластометрії, що зменшує потребу в біопсії, а саме як методу «ціна-якість» [179-181]. Останні дослідження вмісту СК-18 підтверджують їхнє значення для встановлення діагнозу НАСГ, проте метод досі не валідний [182, 183].

УЗД ОЧП вважається кращим первинним методом діагностики НАЖХП, як дослідження, що також дає додаткову діагностичну інформацію та має доказову базу А1 згідно керівництва EASL-EASD-EASO (2016). Визначення КПЗ за допомогою апарату Фіброскан (Echosens, Франція) може діагностувати стеатоз, але має лімітовану здатність щодо гістологічної оцінки та ніколи не порівнювався з ІН-МРС. Дані досліджень, які порівнюють КПЗ з ультразвуковою діагностикою вмісту жиру в печінці є непереконливими, у зв'язку з впливом таких факторів як підшкірна жирова клітковина [184,185]. В Україні групою вчених розроблений метод УЗ-стеатографії і стеатометрії за 2D-технологією кількісного виміру концентрації жирових крапель у режимі реального часу за допомогою КПЗ. (Patent UA №20141111234 Динник О.Б., Баранник Є.О., Марусенко А.І., Лінська Г.В., Кобиляк Н.М., Пупченко В.І). УЗ-стеатометрія – доступний та вірогідний метод для кількісного визначення вмісту жиру в печінці за допомогою показника КПЗ в рамках проведення мультипараметричного УЗД ОЧП [186-189].

Для оцінки та лікування ожиріння доступні останні клінічні рекомендації, зокрема: Європейського суспільства ендокринологів (2020) [190,191] та Європейських практичних та орієнтованих на пацієнта рекомендацій щодо управління ожирінням у дорослих на первинній ланці надання медичної допомоги (первинна медико-санітарні допомога) (2019) [192]. Згідно всіх доступних нині рекомендацій для первинного ведення пацієнтів з ожирінням обов'язковими є: дієта, фізична активність та поведінкова терапія, а для пацієнтів з супутньою коморбідною патологією та ЦД 2 типу додатково може розглядатися медикаментозне лікування і/або баріатрична хірургія [193-197].

Застаріла *vice versa* інтерпретація НАЖХП як печінкового прояву МС, основними компонентами якого є ІР, атерогенна дисліпідемія, АО та АГ, спонукає зосередитись на лікуванні НАЖХП більше як *ab ovo* [198-200].

Питання медикаментозного лікування НАЖХП є широко дискусійним через відсутність етіотропного препарату для лікування. Також воно має недоліки у його ефективності та орієнтованості на НАСГ [201-210]. Найімовірніше, недостатня ефективність піоглітазону під час лікування НАЖХП пов'язана з ефектом плейотропії транскрипційного фактору PPAR- γ гена та його агоністів. Вони отримали визнання важливого плейотропного регулятора в процесах: протизапальних, антиоксидантної регуляції та фагоцит-опосередкованого очищення [211]. Так, лікування генетично схильних до ожиріння осіб або НАЖХП\НАСГ, спричиненого дієтою за допомогою лігандів PPAR- γ – зменшує печінковий стеатоз [212-218]. Типовим лігандом класу тіазолідиндіонів є розиглітазон, однак він не може призначатися лікарями через відому побічну реакцію у вигляді підвищення рівня ХС ЛПНЩ та відповідно ризику серцево-судинних подій [219]. Іншим представником є піоглітазон, який є також частковим агоністом PPAR- α , тому для нього такі побічні реакції не є характерними, як і зниження показників ХС ЛПНЩ у пацієнтів з ЦД 2 типу. Проте важливим у даного препарату є зниження рівня ТГ і підвищення рівня ХС ЛПВЩ, хоч і без зміни рівня ЗХС. Неоднакова ефективність різних агоністів PPAR- γ при лікуванні НАЖХП

та НАСГ підкреслює те, що активація одного і того ж підтипу PPAR різними агоністами не обов'язково призводить до таких самих результатів.

Так, в адипоцитах також містяться гени, які є відповідальними за поглинання глюкози залежно від інсуліну (GLUT4, IRS-1, IRS-2 та c-Cbl, білок) та гени адипокінів (адипонектин, резистин, лептин та фактор некрозу пухлини- α), що є залежними від PPAR- γ також. Ці адипокіни впливають на інсулінову сигналізацію. Піоглітазон призводить до збільшення рівня циркулюючого адипонектину в 2-3 рази, який покращує засвоєння глюкози периферичними тканинами та окислення ВЖК через фосфориляцію АМПК (5'AMP-активована протеїнкіназа) і АСС (CoA-карбоксилаза), а отже покращує чутливість клітин до інсуліну, і у такий спосіб зменшує ліпогенез *de novo*. Також піоглітазон сприяє зменшенню «ліпотоксичності» ВЖК і «глюкозотоксичності» в результаті хронічної постпрандіальної гіперглікемії [220]. Отже, активація PPAR- γ в адипоцитах є достатньою для посилення системної чутливості до інсуліну, що і робить агоністи PPAR- γ потужними гіпоглікемічними засобами при ЦД 2 типу. Тобто характерним є екстрагепатичний механізм зниження рівня ТГ в печінці. Звідси стає зрозумілим, що PPAR- γ малоімовірно є головною мішенню при лікуванні НАЖХП через їх експресію та функціональну активність, орієнтовану виключно на адипоцити. Однак наразі, за іронією долі, саме піоглітазон – єдиний фармакологічний препарат, рекомендований Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD) для лікування пацієнтів з підтвердженого біопсією НАСГ, незалежно від діабетичного статусу [221]. Згідно керівництва EASL-EASD-EASO (2016), ахіллесовою п'ятою є також медикаментозне лікування. Наразі доказову базу відносно ефективності лікування хворих на НАСГ мають тільки вітамін Е та піоглітазон. Незважаючи на профіль безпеки та переносимості, піоглітазон може бути використаний для окремих пацієнтів з НАСГ після біопсії, головним чином при наявності супутнього ЦД 2 типу, для якого ліки є зареєстрованими. Показаннями щодо медикаментозного лікування НАЖХП є: прогресуючий НАСГ (фіброз 3 і цироз печінки), а також рання стадія НАСГ з підвищеним ризиком прогресування фіброзу

(вік >50 років; ЦД 2 типу, МС, підвищена АЛТ) або активний НАСГ з високою некрозапальною активністю [49]. В країнах Європи на цей час немає жодного препарату, який пройшов би фазу III випробувань і схвалений для лікування НАСГ регулюючими органами незалежно від наявності ЦД 2 типу. Відомо, що PPAR-γ агоністи можуть впливати на фіброз через обмеження проліферації зірчастих клітин та апоптоз вже активованих зірчастих клітини, проте поліпшення показників фіброзу є невірогідним ($p > 0,05$) (PIVENS, 2010). Поліпшення піоглітазоном показників стеатозу печінки, запалення, гістопатології та функції печінки доведено багатьма рандомізованими контрольованими дослідженнями, завдяки чому піоглітазон може бути корисним при лікуванні раннього (F0-F2) НАСГ, незважаючи на слабку антифібротичну активність. Побічні ефекти піоглітазону: збільшення ваги, переломи кісток у жінок і, рідше, застійна серцева недостатність [222].

У дослідженні PIVENS (2010) при ретроспективних аналізах у пацієнтів з підгрупи з чітко визначеним НАСГ піоглітазонова індукція розриву стеатогепатиту відбулася у 47 % пацієнтів (21% для плацебо; $p = 0,001$), а спровокована прийомом вітаміну Е – у 36% ($p = 0,05$). Однак, вітамін Е може підвищувати ризик геморагічного інсульту та раку передміхурової залози у осіб чоловічої статі старше 50 років.

Зокрема піоглітазон може бути корисним при лікуванні НАЖХП з метою вторинної профілактики прогресування ССЗ та розвитку ЦД 2 типу, і навіть у лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу [223-226]. В дослідженні IRIS (2016) піоглітазон також знизив ризик розвитку ЦД 2 типу на 52 % (ВР 0,48, 95% ДІ 0,33-0,69; $p < 0,0001$) та порівняно з плацебо, знизив ризик інсульту або інфаркту міокарда на 24% (ВР 0,76, 95% ДІ 0,62–0,93; $p=0,007$) [227]. В іншому дослідженні 2016 року він також показав зниження ризику розвитку ЦД 2 типу та повторних ішемічних подій [228].

Знаючи про ефективність деяких агоністів PPAR, а саме фібратів та тіазолідиндіонів, наразі актуальною стає розробка препаратів для лікування НАЖХП з одночасною активацією різних PPAR. Існує також багато фармакологічних

відмінностей між агоністами PPAR, які можуть вплинути на їх ефективність, тому важко зробити висновок, який PPAR найкращий для поліпшення НАСГ. Однак, мабуть, саме подвійні агоністи PPAR або пан-PPAR наступного покоління є нині найбільш перспективними щодо вирішення цієї складної задачі. Крім того, тісний зв'язок між PPAR, метаболізмом та функцією печінки також визначає PPAR як потенційну мішень для лікування захворювань печінки: НАЖХП, НАСГ та первинний біліарний холангіт. Завдяки впливу на різні PPAR, вважається, що одночасна активація декількох PPAR викликає кращу терапевтичну ефективність. Така ситуація призводить до створення подвійних і пан-PPAR-агоністів, які діють на дві або всі ізоформи PPAR. Наразі нові класи регуляторів PPAR, активно досліджуються для лікування ССЗ, ЦД 2 типу, дисліпідемії, НАСГ первинного біліарного холангіту та МС [208, 217].

Нині препаратом для лікування НАСГ може стати елафібранор (GFT505, 120мг) – подвійний агоніст PPAR- α / - δ , який з першого кварталу 2016 року почав RESOLVE-IT: III фазу клінічних досліджень, якщо він призведе до розрешення НАСГ за 72 тижні [229]. Однак в останніх дослідженнях піднімається питання щодо клінічного ефекту та безпеки агоністів PPAR- β / δ , оскільки активація PPAR- β / δ має проонкогенну дію, якої не має PPAR- γ [149].

Отже, випробування препаратів в III фазі клінічних досліджень дозволять оцінити відповідь на ефективність лікування НАЖХП, але вже зараз стає зрозумілим факт, що для більшості пацієнтів скоріше за все цього буде недостатньо, тому і потрібні додаткові стратегії для оптимізації лікування НАЖХП згідно нинішніх рекомендацій.

Метформін, маючи доказову базу в комплексній терапії інсулінорезистентності, для лікування НАСГ має сумнівні докази гістологічної ефективності, однак ще й досі призначається лікарями. Ефективність метформіну щодо зменшення внутрішньопечінкового жиру низька, через його нездатність відновлювати рівні адипонектину в сироватці крові, а отже і знижувати рівень церамідів [49].

Невелике пілотне дослідження щоденних ін'єкцій ліраглутиду отримало результати гістологічної ремісії НАСГ без погіршення фіброзу [230].

Додаткове використання статинів при НАЖХП є безпечним, оскільки значно знижує рівень амінотрансфераз без збільшення ризику гепатотоксичності [231].

Перспективними досі залишаються дослідження езетімібу [232]. Також, відомо, що омега-3 жирні кислоти можуть знижувати вміст жиру в печінці, проте їх вплив на гістологічні зміни незначний [233].

Обетихолева кислота пройшла 3 фази досліджень, однак має побічні реакції, через що цільове призначення препарату для лікування НАЖХП стає неможливим [234].

Беззаперечні докази зупинки прогресування НАЖХП має бариатрична хірургія щодо супутнього ожиріння, однак без первинних показів щодо ожиріння використання як методу лікування НАЖХП *per se* не є рекомендованим [235-238]. У пацієнтів, що потребують бариатричної хірургії через ожиріння ($IMT \geq 40$ кг\м², або ≥ 35 кг\м² з коморбідною патологією), а хірургічне лікування неможливе (з матеріальних чи інших причин), медикаментозне лікування можна розглядати як основний метод [192].

Вагомий слід залишило нехтування рекомендацій щодо здорового способу життя, відсутність державної цільової програми зі зменшення кількості нездорового харчування та недостатність фізичної активності населення України, що є базовими потребами для зменшення захворюваності на НАЖХП [239].

Згідно адаптованої клінічної настанови, що заснована на доказах для НАЖХП (2014) для лікування пацієнтів з НАЖХП рекомендовано зменшити і \ або стабілізувати дією масу тіла пацієнтів, а згідно керівництва EASL-EASD-EASO (2016) – також виключити технологічно оброблену їжу, а також їжу та напої з високим вмістом фруктози. Цим вимогам макронутрієнтного складу відповідає середземноморська дієта, що має доказову базу B1, проте враховуючи можливі погрішності при проведенні таких досліджень та негативний вплив соціокультурних

дієтологічних звичок на довготривалу прихильність в багатьох популяціях світу, вона не може бути рекомендованою однозначно всім [240-242]. Отже, оптимальна дієта для лікування НАЖХП остаточно не визначена у зв'язку з відсутністю рандомізованих контрольованих досліджень з великою кількістю досліджуваних осіб, погану контрольованість і низьке використання гістології в якості первинної кінцевої точки [243-245]. Так, в своєму дослідженні, Gerber [246] (2019) протиставив дієту в середземноморському стилі з низьковуглеводним складом проти низькожирової, довівши ефективність низьковуглеводних дієт, які зменшують вміст жиру в печінці, ймовірно, за рахунок зниження ІР. В цілому в дієті слід звернути увагу на зменшення кількості рафінованих вуглеводів, м'ясної продукції та харчових продуктів з високим вмістом натрію та транс-жирів; помірному вживанні необробленого червоного м'яса, птиці, яєць та молока; збільшення споживання фруктів, горіхів, риби, овочів, рослинних олій; мінімальній кількості технологічно обробленої продукції з цільного зерна, бобових культур та йогурту [247]. Доведеним є вплив тваринного білку, значної кількості червоного м'яса та м'ясних виробів на розвиток НАЖХП, однак точних механізмів їх зв'язку з поширеністю захворювання досі немає [248].

Нині популярною стає кетогенна дієта, і хоча кетони знижують апетит, бажано використовувати її в якості короткотривалої стратегії покращення прихильності, так як довготривала прихильність до неї низька, а результати схуднення через 12 місяців співставні з результатами гіпокалорійної дієти [249,250].

Допоміжним механізмом у цьому питанні могла б стати розробка власних мобільних додатків аналогічних «Change4life» у Великобританії, де можливим є також оцінка калорійності страви в режимі онлайн [251].

Схуднення пацієнта лише на 5 % від початкової маси тіла вже вважається успішним, оскільки допомагає зменшити вплив більшості факторів ризику ССЗ, як-от ДЛП та АГ, а також знизити ризик розвитку ЦД 2 типу. Причому досягнути його можуть 70 % пацієнтів, у такому разі регрес фіброзу відбувається вже в 45 % випадків,

однак для розрішення НАСГ і значного покращення ступеня стеатозу такого схуднення в більшості випадків буває недостатньо [252].

Схуднення та підтримка ваги ускладняється зменшенням витрат енергії унаслідок зниження основного обміну в результаті схуднення. Найважчим вважається утримання втраченої ваги, що вимагає тривалих поведінкових змін від пацієнта. На жаль, лише 20 відсотків пацієнтів харчуються гіпокалорійно і паралельно займаються фізичною активністю протягом 150 хвилин кожного тижня. Рецидив у вигляді повернення втраченої ваги є загальною проблемою при лікуванні ожиріння. Деякі результати досліджень вказують на те, що пацієнти не можуть підтримувати вагу, якої досягли під час участі в будь-якій з програм схуднення [254]. Тож, зазнаючи чергової невдачі у спробі схуднути, – пацієнти втрачають мотивацію, а внаслідок цього знижується прихильність. Характеристиками ж вдалого схуднення є: частий самоконтроль, втрата ваги більше 2 кг протягом чотирьох тижнів, часта і регулярна відвідуваність програми схуднення, а також віра пацієнта, що вага може бути «під контролем» [255,256].

Так, для діагностики НАЖХП можна використовувати УЗ-стеатометрію з визначенням ступеня стеатозу за допомогою показника КПЗ, однак визначення показника КПЗ поки не рекомендовано документами EASL-EASO-EASD (2016) та AASLD (2017) для альтернативної неінвазивної оцінки стеатозу.

Отже, маючи сукупність доказів ефективності піоглітазону щодо лікування НАСГ, вторинної профілактики прогресування ССЗ та ЦД 2 типу та з огляду на те, що активність даного агоністу PPAR-γ щодо фіброзу невірогідна, викинає науково-практичне питання щодо можливості використання половинних доз з метою зменшення стеатозу печінки. Хоча оптимальної дієти наразі не існує, найкращу доказову базу щодо немедикаментозного лікування НАЖХП має дієта зі зменшенням калорійності раціону та обмеженням кількості фруктози з солодкими напоями, технологічно обробленої їжі.

1.4 Проблематика прихильності до лікування пацієнтів з ожирінням

Немедикаментозне лікування, хворих на ожиріння потребує високого ступеня комплаєнса з пацієнтом. Прихильність до лікування (англ. Adherence) дещо відрізняється від терміна «комплаєнс з пацієнтом» безпосереднім відношенням пацієнта до дотримання рекомендацій. Так, вона може бути визначена, як міра відповідності поведінки пацієнта згідно узгоджених з лікарем для виконання рекомендацій [257].

Згідно рекомендацій щодо ведення хворих на ожиріння забороненою для лікаря є стигматизація пацієнта з ожирінням на будь-якому етапі консультації, як засобу протидії первинній низькій прихильності через лікаря. З метою комунікації з пацієнтом та підтримки прихильності пропонується використання мотиваційного інтерв'ювання під час візитів до лікаря. Також рекомендованим Глобальними Практичними Рекомендаціями WGO (2011) та іншими керівництвами щодо ведення ожиріння є збір анамнестичних даних пацієнта [192,258]. Анамнез ожиріння допомагає встановити вторинні причини ожиріння, його спадковий характер в сім'ї та визначити загалом тривалість захворювання та кількість спроб схуднути, а також рівень усвідомленості пацієнтом причин, що заважають контролювати вагу.

Нині оцінювати дотримання рекомендацій пацієнтом з ожирінням надзвичайно складно, оскільки немає затвердженого та об'єктивного стандарту для оцінки прихильності до лікування. Це питання вже було обговорено в документі під назвою «*Measuring and reporting attrition from obesity treatment programs: A call to action*». Так, повідомляється, що дорослі пацієнти з ожирінням, являючи собою вразливу групу, мають надзвичайно низькі показники прихильності до лікування та гіршу готовність дотримуватися рекомендацій відносно здоров'я [259].

Результати лікування хворих на ожиріння залежать від довготривалої прихильності в програмах по зміні способу життя [260]. Дотримання будь-якої дієти, що знижує споживання калорій нижче витрат, призведе до втрати ваги, пов'язаної з

дефіцитом енергії. Нині відомо, що високий рівень прихильності до дієти, є більш важливим фактором для схуднення, аніж тип дієти [261]. В дослідженнях переважно повідомляється часто низький та середній, проте рідко високий рівень прихильності у пацієнтів, крім цього прихильність до однієї лише дієтичної програми переважно є вищою, аніж прихильність тільки до фізичних вправ [262,263].

На початку програм по зміні способу життя, мотивація, яку також можна охарактеризувати, як силу волі або рішучість, переважно буває достатньо високою у пацієнтів з ожирінням, проте саме підтримка мотивації є досить складною задачею [264]. У пацієнтів з ожирінням визначальними предикторами відносно прихильності вважаються: рання втрата маси тіла, нижчий базовий ІМТ, базовий кращий настрій, чоловіча стать, старший вік. Також пророкує прихильність вищий рівень готовності до змін фізичної активності та краща фізична вправність. Предикторами недотримання рекомендацій є: поточне куріння, попередня участь у дієтичних програмах, низькі показники попереднього схуднення та молодий вік при першій спробі схуднення [265-268].

Довготривала модифікація поведінки (або поведінкова терапія) є одним із наріжних каменів у лікуванні НАЖХП, асоційованої з ожирінням, оскільки більшість пацієнтів з ожирінням в теперішній час мають так званий «фенотип поведінки з потрійним ударом», складовими якого є: сидячий спосіб життя, низька фізична активність та нераціональна дієта з технологічно обробленою їжею [269]. Метою поведінкової терапії є допомога пацієнтам довготривало змінювати поведінку щодо їжі, модифікуючи та контролюючи їхнє споживання їжі, підвищуючи фізичну активність та керуючи сигналами і стимулами з навколишнього середовища, які спонукають вживати їжу. Як правило, цим займаються психологи або інший спеціально підготовлений персонал щодо навчання в програмах схуднення, а також групи самопомоги (на жаль, в Україні для хворих на ожиріння таких немає) [270].

Важливість прихильності в поведінковій терапії хворих на ожиріння показало нещодавнє дослідження Long-Term Follow-up of the Mind Your Health Project (2019) де

приймало участь 190 чоловіків і жінок, які дотримувалися стандартної поведінкової терапії або поведінкової терапії, заснованої на прихильності. В групі поведінкової терапії, заснованої на прихильності пацієнти з ожирінням вдвічі частіше досягали 10% втрати ваги та утримали результат через 2 роки після її закінчення, також у них виявлено в цілому кращу якість життя [271].

Програми по зміні способу життя можуть відрізнятися залежно від місцевості, клінічних та досліджуваних параметрів, однак вони часто дають невтішні результати та недостатню ефективність через низький рівень відвідуваності та виконання рекомендацій [272].

Рутинне обстеження пацієнтів з груп ризику на предмет НАЖХП покращує діагностику, однак не впливає на ефективність лікування. Так, сучасною проблемою лікування НАЖХП є недостатня обізнаність щодо наслідків та недостатнє усвідомлення пацієнтами необхідності лікування через практично безсимптомний перебіг захворювання та відсутність видимих ускладнень НАЖХП. Хоча саме відчуття підвищеної втомлюваності найчастіше описують пацієнти з НАЖХП як основну скаргу. Причому втому можна розділити на центральну (ментальну) та периферичну (фізичну). Ментальна розглядається як недостатність мотивації, а фізична – внаслідок нервово-м'язової дисфункції та м'язової слабкості [273]. Ймовірно, пацієнтам, хворим на ожиріння у поєднанні з НАЖХП властиве сприйняття себе як «метаболічно здорових», тому це може негативно впливати на первинний рівень мотивації [274]. Результати лікування у хворих на ожиріння в поєднанні з НАЖХП безпосередньо залежать від належного виконання пацієнтами даних лікарем рекомендацій. Порушення рекомендацій по гіпокалорійній дієті часто являється іншою причиною отримання незадовільних результатів по зниженню ваги та, як результат, відсутності позитивної динаміки зменшення стеатозу печінки. Тому складнощі комплаєнсу з хворими на ожиріння у поєднанні з НАЖХП стосуються як первинної мотивації, так і підтримання прихильності до лікування протягом тривалого часу.

Більшість досліджень в сфері нутриціології мають значну кількість погрішностей. Основною проблемою в дослідженнях з вивчення дотримання рекомендацій є вірогідність отриманих результатів через значну кількість методологічних обмежень, що безпосередньо впливають на результати та оцінку факторів, які мають вплив на прихильність [275]. Іншу проблему маємо внаслідок досліджень, які спираються винятково на показники прихильності зі самозвітністю, такі як опитувальники частоти споживання їжі та фізичної активності, які є відомими через недостатню та надмірну звітність [276].

Основою індивідуального ведення пацієнта з ожирінням має бути сприяння лікарем до самостійного управління процесом схуднення: підтримання здорового способу життя, боротьба з підвищеним апетитом та стимулами до її споживання, самозважування. Додатково в групах ризику низької прихильності можуть бути використані стратегії для покращення дотримання рекомендацій: розробка дієт, які допоможуть контролювати збільшений апетит, викликаний втратою ваги, використання дієт схожих до дієтичних уподобань (в той час харчових потреб), а також сприяння споживання їжі з самоконтролем [277].

Так, довготривала прихильність до лікування, як предиктор ефективності терапії – є власне основним медіатором для модифікації способу життя.

Аналіз літературних джерел показав значну поширеність ожиріння в світі та зокрема, в Україні, яке є основним патогенетичним фактором в розвитку НАЖХП. Протікаючи переважно без клінічних симптомів аж до розвитку ускладнень, в результаті як прогресування НАСГ до цирозу печінки, так і позапечінкових захворювань як-от: ЦД 2 типу, ССЗ та хронічної хвороби нирок. Зважаючи на вищевикладене доцільним стає вчасне виявлення наявності первинної НАЖХП у хворих на ожиріння або МС та оцінка щодо можливостей персоніфікованого їх ведення. Крім того дослідження та аналіз анамнезу ожиріння у пацієнтів з підтвердженою НАЖХП на фоні ожиріння та їх прихильності до лікування є

безсумівно актуальним для визначення груп високого ризику щодо НАЖХП у хворих на ожиріння та наступного прогнозування ефективності терапії. З огляду на відсутність зареєстрованого фармакологічного препарату для лікування НАЖХП незалежно від діабетичного статусу, крім піоглітазону, що являє собою агоніст PPAR- γ для лікування ЦД 2 типу та в рекомендаціях EASL-EASO-EASD (2016) та AASLD (2017) зазначений як медикаментозний засіб для лікування НАСГ після біопсії печінки, актуальним питанням стає використання половинної дози піоглітазону (15 мг на добу) як засобу ад'ювантної терапії НАЖХП. До того ж в Україні роль поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 у хворих на ожиріння та НАЖХП залишається невстановленою як для метаболічної оцінки пацієнтів, так і для ефективності лікування агоністами PPAR- γ у пацієнтів з різними генотипами.

Отже, на сучасному етапі вивчених даних, з практичної точки зору при виявленні НАЖХП на тлі ожиріння, постає питання щодо корекції медикаментозної терапії, ґрунтуючись на генотипі поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 та враховуючи ступінь стеатозу печінки, рівень прихильності та анамнестичні дані щодо ожиріння у пацієнта.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених хворих

Дисертаційна робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Оптимізація діагностики та лікування захворювань органів травної системи в умовах коморбідності» (№ держреєстрації 0119U100576).

За дизайном проведене дослідження – експериментальне клінічно-генетичне з втручанням відкрите когортне одноцентрове рандомізоване дослідження (рис.2.1).

Відповідно до мети та завдань дослідження, за період 2016-2020 роки, проведено комплексне дослідження обстежили та пролікували 123 пацієнтів у віці від 18 до 60, у яких діагностували ожиріння у поєднанні з НАЖХП. Обстеження, лікування та наступне спостереження хворих (протягом 3 місяці – 1-10 день, 1-3 місяць) проводили за допомогою комплексного клініко-анамнестичного, лабораторного методу дослідження в амбулаторних умовах на базі кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Шляхом рандомізації хворі були розподілені на дві групи. Середній вік обстежених хворих склав 42 (34-52) роки. В основній (1) групі (n=61) було 29 чоловіків і 32 жінки, які дотримувалися програми схуднення і приймали піоглітазон 15 мг на добу. В групу порівняння (2) (n=62) було включено 35 чоловіків і 27 жінок, які дотримувалися тільки програми схуднення. Групу контролю склали 25 практично здорових осіб.

Всім пацієнтам була запропонована комплексна програма схуднення, що складалася з 12-тижневого спостереження за пацієнтом та включала модифікацію способу життя пацієнта: зменшення енергетичного раціону харчування пацієнта на 500 ккал від фізіологічних добових витрат енергії та його помірну фізичну активність 150-200 хв на тиждень, додатково обговорювались проблеми прихильності до

рекомендацій при візитах. Вона також включала детальне інформування пацієнта по програмі: приклади дієтичного харчування у вигляді гіпокалорійного меню на 7 днів, запропоновано ведення щоденника харчування, фіксування показників крокоміру кожен день. Наступний візит до лікаря відбувався через 10 днів від початку програми для оцінки комплаєнсу: аналізу щоденнику харчування та показників крокоміру за 3-4 дні в тиждень.

Всіх хворих розподілили методом рандомізації на основі випадкових чисел, які були отримані за допомогою генератора випадкових чисел електронної таблиці MS Excel на 2 групи за умови повної співставності ($p > 0,05$) між ними демографічних та основних анамнестичних даних, а також вихідних значень показників комплексного клінічного, інструментального та лабораторного досліджень.

В дослідження включали хворих лише за умови їх добровільної згоди з метою та об'ємом запланованих обстежень, необхідністю призначення лікування та ризиком виникнення її побічних ефектів. Протокол дослідження було схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень (експертний висновок від 29.05.2019 № 122).

Верифікація патологічних станів та соматичної патології здійснювалась згідно з класифікацією МКХ–10. Всі обстежені хворі не мали гепатитів іншої етіології, а також захворювань з боку інших органів і систем, що могли б вплинути на результати обстеження. Усім пацієнтам проводили обов'язкові клініко-лабораторні та інструментальні дослідження.

Основними критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік: 18-60 років; ІМТ (індекс маси тіла): 30-44,99 кг/м²; НАЖХП, визначена методом УЗ–стеатометрії; підвищення АЛТ менше 2,5 разів верхньої межі норми; маса тіла стабільна за останні 2 місяці; можливість і придатність брати участь в вимірюваннях і призначеннях в період дослідження; для покращення узагальнення дослідження – хворі, які не виключені подальшими критеріями виключення; відсутність психічних захворювань; можливість і готовність на інформовану письмову згоду.

Критеріями виключення із дослідження були: гепатити: токсичної етіології (алкогольна хвороба печінки та алкогольна жирова інфільтрація печінки, як наслідок надмірного споживання алкоголю – самозвіт, більше 3 доз алкоголю в день для чоловіків і 2 доз для жінок), вірусної етіології (гострі та хронічні вірусні гепатити – ПЛР HBV та HCV, HBsAg, AntiHCV); медикаментозно-індукована жирова хвороба печінки (оральні контрацептиви, аміодарон, метотрексат, тамоксифен); ГЦК; аутоімунний гепатит; хвороба Вільсона- Коновалова; пацієнти з цукровим діабетом 1 і 2 типу; неконтрольовані гіпертиреозидизм та гіпотиреозидизм (клінічні форми з показниками ТТГ, Т3 та Т4 не в межах норми); статини; препарати, що зможуть вплинути на вагу чи витрату енергії; вагітність і годуючі матері; ішемічна хвороба серця (ІХС); серцева недостатність (2-4 клас за NYHA); рак сечового міхура в анамнезі у пацієнта та родичів 1 лінії рідства; інші важкі супутні захворювання; відмова пацієнта на будь-якому етапі дослідження.

Верифікацію діагнозу ожиріння проводили на підставі клініко-анамнестичного та лабораторно-інструментального досліджень з використанням критеріїв і класифікації ІМТ, рекомендованих експертами ВООЗ та Європейськими практичними та орієнтованими на пацієнта рекомендаціями щодо управління ожирінням у дорослих на первинній ланці надання медичної допомоги (первинна медико-санітарні допомога), поєднання з НАЖХП – на підставі клініко-лабораторних та інструментальних критеріїв відповідно Адаптованої клінічної настанови, що заснована на доказах для НАЖХП (МОЗ України, 2014), та користуючись рекомендаціями EASL-EASD-EASO (2016) та AASLD (2017).

Дизайн дослідження погоджено з Комісією з питань з біоетики при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (експертний висновок від 29.05.2019 № 122)(рис. 2.1).

Дизайн дослідження зображено на рисунку 2.1.

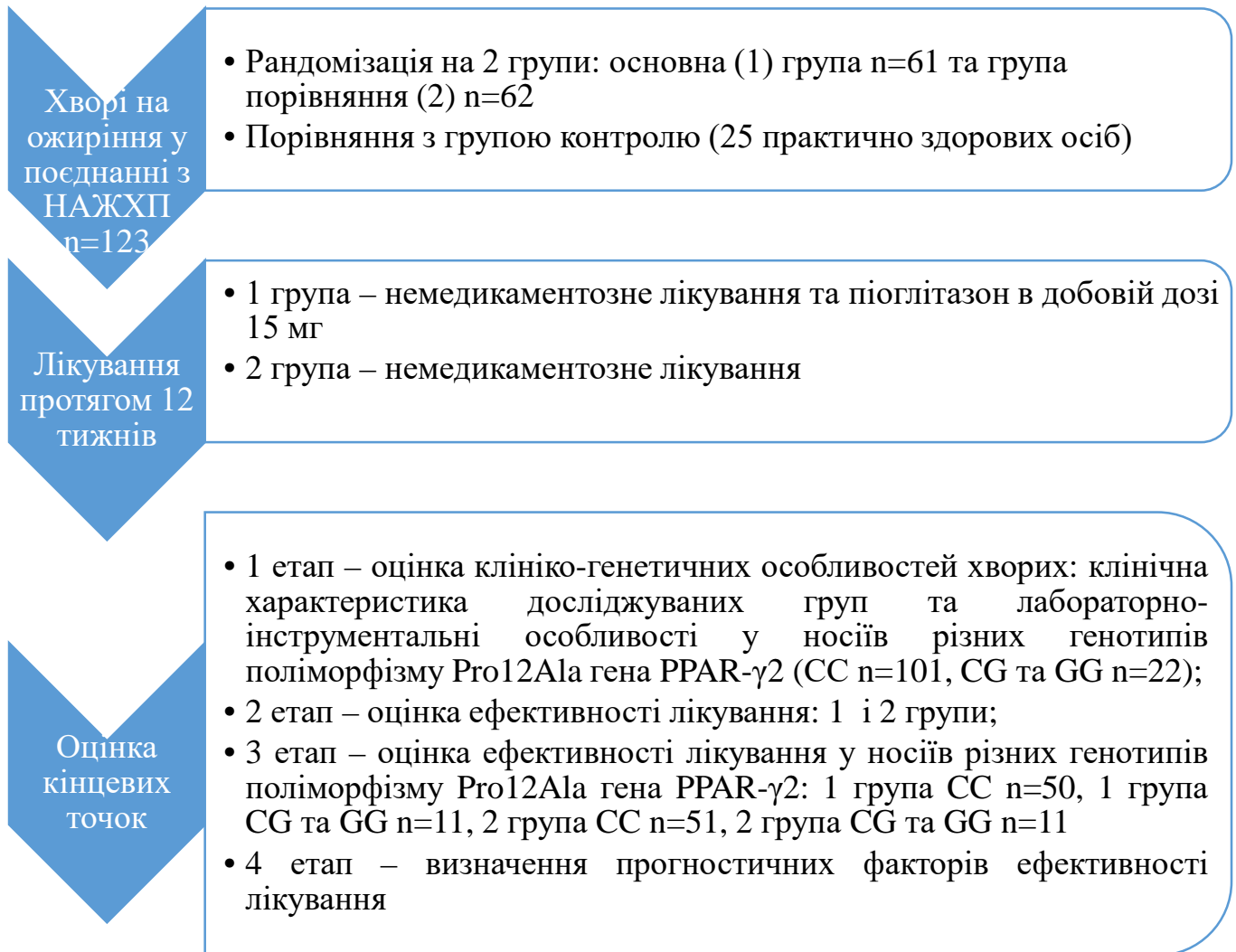


Рисунок 2.1. Дизайн дослідження

Групи були практично співставні за статтю і віком. Віковий та статевий розподіл хворих наведено в таблиці 2.1.

В 1 групі 23 (37,7 %) хворих мали вік від 50 до 60 років, від 40 до 49 років – 11 (18,3 %) хворих, у вікових групах від 30 до 39 років – 20 (32,79 %) хворих, від 19 до 29 років – 7 (11,48 %) хворих.

У 2 групі 16 (25,8 %) хворих мали вік від 50 до 60 років, від 40 до 49 років – 22 (35,48 %) хворих, від 30 до 39 років – 14 (22,58 %) пацієнтів та від 19 до 29 років – 10 (16,13 %) хворих.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП за статтю і віком

Вік	1 група (n = 62)			2 група (n = 62)		
	Чоловіки	Жінки	Разом, n (%)	Чоловіки	Жінки	Разом, n (%)
19–29 років	3 (4,91 %)	4 (6,56 %)	7 (11,48 %)	5 (8,06 %)	5 (8,06 %)	10 (16,13 %)
30–39 років	10 (16,39 %)	10 (16,39 %)	20 (32,79 %)	7 (11,29 %)	7 (11,29 %)	14 (22,58 %)
40–49 років	7 (11,48 %)	4 (6,56 %)	11 (18,03 %)	15 (24,19 %)	7 (11,29 %)	22 (35,48 %)
50–60 років	9 (14,75 %)	14 (22,95 %)	23 (37,70 %)	8 (12,90 %)	8 (12,90 %)	16 (25,8 %)
Разом, n (%)	29 (47,54 %)	32 (52,46 %)	61 (100 %)	35 (56,45 %)	27 (43,55 %)	62 (100 %)

Згідно таблиці 2.2 наведено розподіл супутньої патології у пацієнтів та виявлено, що АГ зустрічалася в 48 (78,7 %) пацієнтів 1 групи та в 45 (72,58 %) хворих 2 групи, ГЕРХ в 18 (29,5 %) хворих 1 групи та 21 (33,9 %) пацієнтів 2 групи.

Інша патологія зустрічалася рідко (<15%), вірогідної різниці у розподілі супутньої патології у хворих на ожиріння та НАЖХП між групами відмічено не було ($p < 0,05$).

Так, у обстежених хворих встановлено найбільшу частоту АГ (75,6 %) та ГЕРХ (31,7 %), трохи меншу частоту виявлення хвороб жовчного міхура та жовчовивідних шляхів (жовчно-кам'яна хвороба та холецистектомія, холестероз жовчного міхура, дисфункція жовчного міхура та сфінктера Одді) (24,4 %) та аутоімунного тиреоїдиту та сечокам'яної хвороби (20,3 %).

Таблиця 2.2

Розподіл супутньої патології у хворих на ожиріння та НАЖХП згідно МКХ-10, абс. %

Патологія	Група хворих	
	Пацієнти 1 групи (n=61)	Пацієнти 2 групи (n=62)
Хвороби системи кровообігу:		
АГ	48 (78,7 %)	45 (72,6 %)
Ішемічний інсульт	1 (1,6 %)	0 (0 %)
Хвороби органів дихання:		
Хронічне обструктивне захворювання легень	8 (13,1 %)	5 (8,1 %)
Бронхіальна астма	3 (4,9 %)	4 (6,5 %)
Хвороби органів травлення:		
ГЕРХ	18 (29,5 %)	21 (33,9 %)
Хвороби жовчного міхура та жовчовивідних шляхів	16 (26,2 %)	14 (22,6 %)
Синдром подразненого кишечника	10 (16,4 %)	9 (14,5 %)
Хронічний гастрит, асоційований з інфекцією <i>H. pylori</i>	4 (6,6 %)	6 (9,7 %)
Токсокароз (вісцеральний)	3 (4,9 %)	1 (1,6 %)
Хвороби ендокринної системи, розлади харчування та порушення обміну речовин:		
Аутоімунний тиреоїдит з субклінічним гіпотиреозом	12 (19,7 %)	13 (21,0 %)
Синдром полікістозних яєчників	7 (11,5 %)	5 (8,1 %)
Хвороби сечо-статевої системи:		
Мікроальбумінурія	1 (1,6 %)	2 (3,2 %)
Гіперплазія передміхурової залози	2 (3,3 %)	3 (4,8 %)
Сечо-кам'яна хвороба	13 (21,3 %)	12 (19,4 %)
Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини:		
Подагра	7 (11,5 %)	9 (14,5 %)

Примітка. * – $p < 0,05$ щодо 2 групи.

Показники умовної норми встановлювалися на підставі обстеження 25 практично здорових осіб того ж віку (від 20 до 60 років) і статі, що і в вищевказаних групах. В контрольну групу включались особи за умови відсутності скарг при опитуванні та відсутності патологічних змін при фізикальному обстеженні. Показники лабораторних та інструментальних методів дослідження відповідали середнім цифрам, характерним для здорових людей.

Одним з основних методів діагностики стеатозу печінки є УЗД ОЧП. Для уточнення ступеня стеатозу додатково проведено УЗ-стеатометрія в рамках мультипараметричного УЗД ОЧП.

Дані про ультрасонографічні ознаки різних ступенів жирової інфільтрації печінки у хворих обох груп наведено в таблиці 2.4.

Як видно з таблиці 2.3 при оцінці стану печінки за даними УЗД у більшості – 46 (75,4 %) хворих 1 групи виявлений помірний стеатоз (2 ст.), у 12 (19,7 %) пацієнтів мали м'який стеатоз печінки (1 ст.), тяжкий ступінь стеатозу печінки (3 ст.) – 3 (4,9 %) хворих. Збільшення печінки до 1 см мало місце у 44 (72,1 %) хворих, збільшення печінки від 1 см до 2 см було наявне у 8 (13,1 %) хворих, ураження печінки без збільшення її розмірів виявлено у 3 (4,9 %) пацієнтів та у 6 (9,8 %) хворих печінка була збільшена більше 2 см. У переважного числа 50 (82,0 %) хворих був виявлений дифузний стеатоз печінки, вогнищевий стеатоз – у 11 (18,0 %) пацієнтів.

Аналізуючи зміни печінки у хворих 2 групи за даними УЗД виявлено, що у переважної кількості пацієнтів – 43 (69,4 %) мав місце стеатоз печінки 2 ст., стеатоз 1 ст. спостерігався у 15 (24,2 %) хворих, у 4 (6,5 %) пацієнтів був виявлений 3 ст. стеатоз печінки. Збільшення печінки до 1 см було виявлено у 44 (71,0 %) хворих, збільшення розмірів органу до від 1 см до 2 см було наявне у 10 (16,1 %) хворих, у 4 (6,5 %) пацієнтів печінка була збільшена більше 2 см та ураження печінки без зміни її розмірів спостерігалось у 4 (6,5 %) пацієнтів. Дифузні зміни печінки були виявлені у більшості – 54 (87,1 %) обстежених, вогнищевий стеатоз – у 8 (12,9 %) хворого.

Таблиця 2.3

Ультрасонографічні ознаки стеатозу печінки у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП, абс. %

Дані УЗ-стеатометрії	Пацієнти 1 групи (n = 61)	Пацієнти 2 групи (n = 62)
1. Ступінь жирової інфільтрації:		
– стеатоз 1 ст.	12 (19,7 %)	14 (22,6 %)
– стеатоз 2 ст.	46 (75,4 %)	43 (69,4 %)
– стеатоз 3 ст.	3 (4,9 %)	5 (8,1 %)
2. Збільшення печінки:		
– печінка не збільшена	3 (4,9 %)	4 (6,5 %)
– збільшення печінки до 1 см	44 (72,1 %)	44 (71,0 %)
– збільшення печінки від 1 до 2 см	8 (13,1 %)	10 (16,1 %)
– збільшення печінки більше 2 см	6 (9,8 %)	4 (6,5 %)
3. За поширеністю та формою інфільтрації:		
– дифузний стеатоз	50 (82,0 %)	54 (87,1 %)
– вогнищевий стеатоз	11 (18,0 %)	8 (12,9 %)

Примітка. * – $p < 0,05$ щодо 2 групи.

Отже, за даними УЗД печінки у хворих обох груп виявлено, що у переважній кількості пацієнтів – 89 (72,4 %) мав місце стеатоз печінки 2 ст., стеатоз 1 ст. спостерігався у 26 (21,1 %) хворих, у 8 (6,5 %) пацієнтів був виявлений 3 ст. стеатоз печінки. Збільшення печінки до 1 см було виявлено у 88 (71,5 %) хворих, збільшення розмірів органу до від 1 см до 2 см було наявне у 18 (14,6 %) хворих, у 10 (8,1 %) пацієнтів печінка була збільшена більше 2 см та ураження печінки без зміни її розмірів спостерігалось у 7 (5,7 %) пацієнтів. Дифузні зміни печінки були виявлені у більшості – 104 (84,6 %) обстежених, вогнищевий стеатоз – у 19 (15,4 %) хворого.

При вивченні частоти розподілу ступеня стеатозу у 123 хворих на ожиріння та НАЖХП (рис. 2.2) виявлено, що помірний ступінь стеатозу мав місце у 57 (69,5 %) пацієнтів з 1 ст. ожиріння, у 22 (73,3 %) пацієнтів – з 2 ст. та у 10 (90,9 %) хворих – з 3 ст.

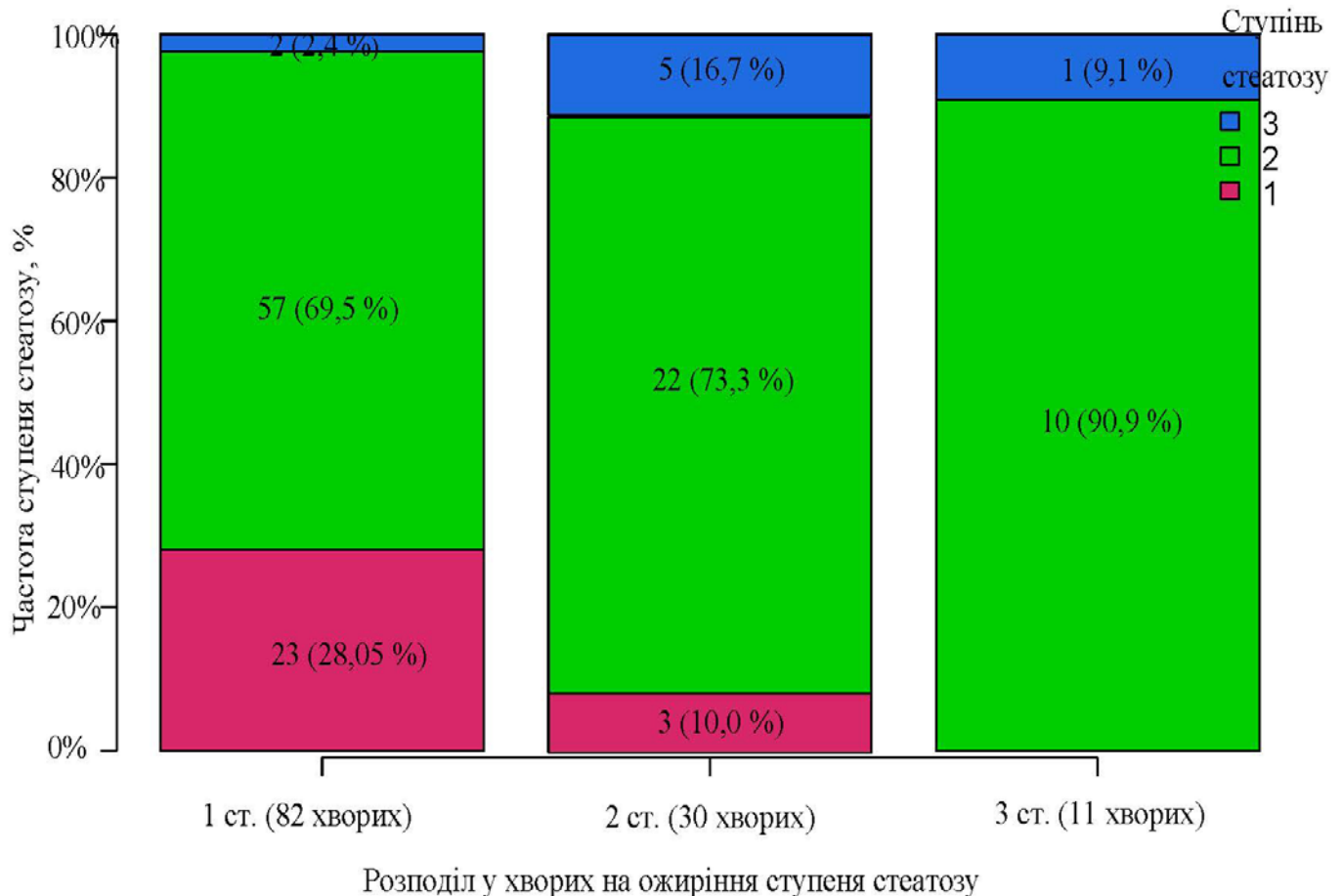


Рис. 2.2 Частота розподілу ступеня стеатозу у хворих на ожиріння 1, 2, 3 ступенів у поєднанні з НАЖХП

При порівнянні статистичних показників після проведеної антропометрії (табл. 2.4) хворих двох груп встановлено, що показники ваги тіла та ІМТ були вірогідно підвищені щодо групи контролю ($p < 0,0001$), в 1 групі склали 100 (91,5 – 108,5) кг і 33,4 (31,2 – 36,0) кг/м² відповідно, а в 2 групі 100 (91,0 – 109,0) кг та 32,6 (31,4 – 35,5) кг/м² відповідно, вірогідної різниці між групами відмічено не було ($p > 0,05$). Значення

ОТ були вірогідно вищі порівняно з групою контролю ($p < 0,0001$), в 1 групі пацієнтів – 108,78 (105,97 – 111,33) см та 2 групі складала 108,78 (106,48–111,33) см. Вірогідної відмінності між показниками 1 і 2 груп виявлено не було ($p > 0,05$). Також у 1 групі і 2 групі спостерігали вищі показники ОС ($p < 0,0001$), які складала 111,93 (110,76 – 112,9) см та 111,77 (110,76 – 112,8) см відповідно, вірогідної різниці не відмічено ($p > 0,05$).

Таблиця 2.4

Середні значення показників антропометричних даних у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП, Ме (QI–QIII)

Показники, од. вимірювання	Група хворих		
	Пацієнти 1 групи (n = 61)	Пацієнти 2 групи (n = 62)	Контрольна група (n = 25)
Стать, чоловіки\жінки	29\32	35\27	11\14
Вік, роки	42 (35 – 53,25)	42 (34 – 50)	44 (37 – 56)
Вага, кг	100 (91,5 – 108,5)*	100 (91,0 – 109,0)*	74 (67,7 – 83,4)
ІМТ, кг\м ²	33,4 (31,2 – 36,0)*	32,6 (31,4 – 35,5)*	24,68 (23,14 – 26,03)
ОТ, см	108,78 (105,97 – 111,33)*	108,78 (106,48 – 111,33)*	82 (75 – 87)
ОС, см	111,93 (110,76 – 112,9)*	111,77 (110,76 – 112,8)*	100 (95 – 104)
СТС	0,97 (0,954 – 0,98)*	0,97 (0,96 – 0,99)*	0,84 (0,77 – 0,87)
Відсоток жирової маси в організмі, %	34,6 (32,13 – 38,89)*	35,97 (33,67 – 41,34)*	27,1 (24,2 – 30,7)
Вісцеральний жир	12 (10,0 – 15,0)*	12 (11,0 – 14,0)*	7 (3 – 8)

Примітки:

- * – $p < 0,0001$ щодо групи контролю;
- # – $p < 0,05$ 1 групи щодо 2 групи.

Значення СТС був вірогідно підвищені ($p < 0,0001$) (табл. 2.4), порівняно з групою контролю, у 1 групі – 0,97 (0,954 – 0,984) ($p > 0,05$) та в 2 групі пацієнтів – 1,31 (1,23 – 1,40) ммоль/л ($p > 0,05$). Відсоток жирової маси в організмі та показники вісцерального жиру в організмі у пацієнтів обох груп були вірогідно підвищені ($p < 0,0001$), в 1 групі фіксувався на рівні 34,6 (32,13 – 38,89) % та 12 (10,0 – 15,0) відповідно, 2 – 35,97 (33,67 – 41,34) % та 12 (11,0 – 14,0) відповідно, вірогідної різниці не відмічено ($p > 0,05$). При аналізі отриманих даних гендерних відмінностей виявлено не було.

При порівнянні статистичних показників артеріального тиску та ЧСС (табл. 2.5) хворих двох груп встановлено, що показники САТ та ДАТ були вірогідно підвищені щодо групи контролю ($p < 0,0001$), в 1 групі складала 150,0 (140,00 – 172,00) мм.рт.ст. і 90 (86 – 95) мм.рт.ст. відповідно, а в 2 групі 146,5 (135,75 – 175,75) мм.рт.ст. та 89 (85 – 92,75) мм.рт.ст. відповідно, вірогідної різниці між групами відмічено не було ($p > 0,05$). Значення ЧСС були вірогідно вищі порівняно з групою контролю ($p < 0,0001$), в 1 групі пацієнтів складала 76,0 (68 – 82) \хв та 2 групі – 73,5 (68 – 80) \хв.

Таблиця 2.5

Середні значення показників артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП, Me (QI–QIII)

Показники, од. вимірювання	Група хворих		
	Пацієнти 1 групи (n = 61)	Пацієнти 2 групи (n = 62)	Контрольна група (n = 25)
САТ, мм.рт.ст.	150,0 (140,00 – 172,00)*	146,5 (135,75 – 175,75)*	114 (101 – 124)
ДАТ, мм.рт.ст.	90 (86 – 95)*	89 (85 – 92,75)*	73 (66 – 82)
ЧСС, \хв	76,0 (68 – 82)*	73,5 (68 – 80)*	68 (64 – 72)

Примітки:

1. * – $p < 0,0001$ щодо групи контролю;

2. # – $p < 0,05$ 1 групи щодо 2 групи.

В таблиці 2.6 відображено розподіл хворих за наявністю критеріїв МС згідно рекомендацій Міжнародної діабетичної федерації (IDF, 2005) та третього звіту групи експертів NCEP з виявлення, оцінки та лікування гіперхолестеринемії у дорослих (АТР-III, 2001). За результатами обстеження пацієнтів – найчастішим асоційованим станом був МС. Відповідно до отриманих нами даних (табл. 2.6), в 1 групі МС мали 51 (77,27 %) пацієнт, а 2 групі – 48 (71,64 %) осіб. Так, МС мали 80,5 % пацієнтів, порушення глікемії натще (ПГН)– 13,82 %. Показники вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$) між групами.

Таблиця 2.6

Розподіл хворих на ожиріння та НАЖХП за наявністю критеріїв метаболічного синдрому згідно рекомендацій IDF (2005) та АТР-III (2001), абс. %

Критерії	Групах хворих	
	Пацієнти 1 групи (n = 61)	Пацієнти 2 групи (n = 62)
1) АО (ч >102 см; ж >88 см)	61 (100 %)	62 (100%)
2) ТГ $\geq 1,7$ ммоль\л:	41 (67,2 %)	43 (69,35 %)
3) ХС ЛПВЩ (ч <1,03 ммоль\л; ж <1,29 ммоль\л)	12 (19,67 %)	10 (16,13 %)
4) АТ ≥ 130 \ ≥ 85 мм. рт. ст.	61 (100 %)	62 (100 %)
5) Глюкоза натще $\geq 5,6$ ммоль\л	13 (21,31 %)	12 (19,35 %)
Наявність МС (≥ 3 критеріїв)	51 (77,27 %)	48 (71,64 %)

Примітка. * – $p < 0,05$ щодо 2 групи.

Загальноклінічне обстеження хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП продемонструвало, що у хворих на ожиріння більше 29 років НАЖХП зустрічається частіше. Так, АГ зустрічалася в 48 (78,7 %) пацієнтів 1 групи та в 45 (72,6 %) хворих

2 групи, ГЕРХ в 18 (29,5 %) хворих 1 групи та 21 (33,9 %) пацієнтів 2 групи. Ультразвукове дослідження в В-режимі виявило у хворих на ожиріння та НАЖХП переважно стеатоз 2 ступеня, збільшення до 1 см печінки та дифузний характер стеатозу. Також виявлено, що помірний ступінь стеатозу мав місце у 57 (69,5 %) пацієнтів з 1 ст. ожиріння, у 22 (73,3 %) пацієнтів – з 2 ст. та у 10 (90,9 %) хворих – з 3 ст. В 1 групі МС мали 51 (77,27 %) пацієнт, а 2 групі – 48 (71,64 %) осіб.

На основі аналізу показників антропометричних даних, показників САТ, ДАТ та ЧСС у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП виявлено вірогідно вищі показники ваги, ІМТ, ОТ, ОС, СТС, відсотку жиру в організмі, вісцерального жиру, САТ, ДАТ, ЧСС порівняно з групою контролю ($p < 0,0001$).

2.2. Методи досліджень

Пацієнтам основної групи, групи порівняння і контролю проведено комплексне клінічне обстеження згідно з наказом МОЗ України № 751 від 28 09 2012 р. «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313 УКУМД «Неалкогольний стеатогепатит» та НАЖХП. Адаптована клінічна настанова заснована на доказах, 2014р.

Комплексне дослідження включало такі методи обстеження: загальноклінічні–клініко-анамнестичні (збір анамнезу, даних об'єктивного дослідження), антропометричні (зріст, маса тіла, ІМТ, ОТ, ОС, СТС), функціональні (імпедансометрія, вимірювання САТ, ДАТ, ЧСС), інструментальні (мультипараметричне УЗД ОЧП зі стеатометрією), лабораторні – біохімічний аналіз крові (загальний білок, альбуміни, загальний білірубін, прямиий, АЛТ, АСТ, ГГТП, лужна фосфатаза (ЛФ), креатинін, сечовина, сечова кислота, феритин); ліпидограма (ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ); глюкоза крові натще; ПГТТ з одночасним визначенням глюкози, С-пептиду та інсуліну натще та через 2 год після навантаження 75 г глюкози; ТТГ, Т4 вільний та Т3 вільний; HBsAg, AntiHCV; ПЛР HCV та HBV (якісне визначення, real-time), молекулярно-генетичні (ПЛР real-time визначення поліморфізму Pro12Ala (rs 1801282) гена PPAR- γ 2 та анкетування (мотиваційний опитувальник-самозвіт прихильності до лікування, додатково в основній групі – опитувальник MMAS 4 та опитувальник анамнестичних даних згідно Глобальних Практичних Рекомендацій WGO щодо ожиріння (2011)), щоденник харчування.

2.2.1 Загальноклінічні та лабораторні методи дослідження

Пацієнтам з ожирінням та НАЖХП шляхом опитування проводили ретельний збір скарг, анамнезу захворювання та життя, аналізували дані об'єктивного обстеження. Також проводили загальноприйняті фізикальні та лабораторні дослідження.

Маса тіла, оцінка стану компонентного складу тіла пацієнтів здійснювалася за допомогою біоімпедансного аналізатору фірми OMRON BF-511 (Японія, 2016). Індекс маси тіла (ІМТ) обраховувався за допомогою загальноприйнятої формули Кетле – поділ маси тіла в кілограмах на квадрат зросту в метрах (кг/м²). При перевищенні вісцеральної жирової тканини більше 8 у жінок і більше 10 у чоловіків діагностували АО. За результатами показників рівня вісцерального жиру виділяли: нормальний (1 – 9), високий (10 – 14), дуже високий (15 – 30).

Окружність талії та окружність стегон вимірювали металевим або пластмасовим, стрічковим вимірювальним засобом згідно методик описаних в звіті ВООЗ [278]. Співвідношення ОТ/ОС вивчали шляхом поділу ОТ в см на ОС в см. Значення ОТ більше 102 см для чоловіків та 88 см для жінок у європейців згідно документу для лікування дорослих (АТР-III, 2001) та відношення ОС до ОС більше 0,85 для жінок та більше 0,9 для чоловіків верифікували, як АО [279].

Згідно Європейське товариство кардіологів Європейське товариство кардіологів \ Європейське товариство гіпертензії (ESH/ESC, 2018) рівень офісного АТ вимірювали вранці у положенні сидячи на одній і тій же руці з інтервалом 2 хв. тричі з використанням стандартного сфігмоманометра та манжети відповідного розміру й розраховували середнє значення з трьох вимірювань.

ЧСС визначали після другого вимірювання [280].

Розрахунок рівня основного обміну проводився за допомогою рівняння Харріса-Бенедикта:

$$РОО (\text{чоловіки}) = 66,5 + (13,7 \times \text{маса тіла, кг}) + (5 \times \text{зріст, см}) - (6,8 \times \text{вік в роках}), \quad (2.1)$$

$$POO \text{ (жінки)} = 665 + (9,5 \times \text{маса тіла, кг}) + (1,8 \times \text{зріст, см}) - (4,7 \times \text{вік в роках}), \quad (2.2)$$

де POO – рівень основного обміну (ккал/добу).

Розрахунок дійсної енергетичної потреби хворого проводився за наступною формулою.

$$ДЕП = POO \times \Phi A \times \Phi П \times T\Phi, \quad (2.3)$$

де ДЕП – дійсна енергетична потреба, POO – рівень основного обміну (ккал/добу), ΦA – фізична активність, $T\Phi$ – температурний фактор, $\Phi П$ – фактор пошкодження. Останні показники вводились в вигляді коефіцієнтів.

ΦA – фактор активності (постільний режим – 1,1, напівпостільний – 1,2, ходячий – 1,3);

$T\Phi$ – температурний фактор (38,0° C – 1,1, 39,0° C – 1,2, 40,0° C – 1,3, 41,0° C – 1,4);

$\Phi П$ – фактор пошкодження (після невеликих операцій – 1,1, великі операції – 1,3, перитоніт – 1,4, сепсис – 1,5, політравма – 1,6, черепно-мозкова травма – 1,7).

Біохімічний аналіз крові: для визначення загального рівня білка в сироватці крові використовували колориметричний біуретовий метод та дослідження білкових фракцій у сироватці крові із застосуванням методу фракціонування з використанням електрофорезного поділу білків, нормою вважали 57-82 г\л. Альбумін визначали колориметричним методом, нормою вважали 35-55 г\л. Для дослідження стану пігментного обміну використовувався метод Йендрашика, Клеггорна і Гроффа, що дає можливість фракційного визначення вмісту білірубіну. Амінотрансферази (АСТ – аспартатамінотрансфераза, АЛТ – аланінамінотрансфераза) сироватки крові визначали колориметричним методом Райтмана і Френкеля. Середніми нормальними значеннями АЛТ вважали 4-31 Од\л у жінок, у чоловіків – 0-41 Од\л, АСТ у жінок 0-31 Од\л, у чоловіків – 0-37 Од\л. Рівень ЛФ в сироватці крові визначали

колориметричним методом ферментативного гідролізу *p*-нітрофенілфосфату за Боданські, референтні значення 35-104 Од\л. Рівень визначали ГГТП спектрофотометричним методом, нормальними значеннями ГГТП у чоловіків вважали 8-61 Од\л, жінок – 5-36 Од\л. Рівень сечової кислоти вивчали колориметричним методом Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія), нормальними значеннями сечової кислоти для чоловіків вважали 210-420 мкмоль\л, жінок – 150-350 мкмоль\л. Рівень креатиніну визначали колориметричним методом, нормальними значеннями вважали – 61-108 мкмоль\л для чоловіків та 48-77 мкмоль\л для жінок відповідно.

Верифікацію МС проводили згідно рекомендацій IDF, 2005 та АТР-III (2001) – наявності 3 критеріїв [279,281].

Для оцінювання обміну вуглеводів була визначена глюкоза крові натще глюкозооксидазним методом. У разі відсутності у хворого цукрового діабету і за отримання інформованої згоди проводили ПГТТ за методикою, рекомендованою Американською діабетичною асоціацією (ADA) [282]. Для підтвердження інсулінорезистентності всім пацієнтам був проведений ПГТТ з 75 г глюкози та одночасним визначенням інсуліну, С-пептиду натще та через 2 год (стимульований, $t=120$ хв) до і через 12 тижнів лікування з метою оцінки ІР.

Верифікація предіабету і ЦД 2-го типу здійснювалася на підставі рекомендацій ВООЗ 2016 року та Уніфікованого протоколу надання медичної допомоги «Цукровий діабет», наказу МОЗ України від 21.12.2012 №1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2» [283].

Нормоглікемією вважали концентрацію глюкози в венозній плазмі від рівня 3,9 (відповідає критеріям ADA від 2005 по 2019 рік) до 6,0 ммоль\л (відповідає критеріям ВООЗ від 1999 року) та наказу МОЗ України №1118, однак ця верхня межа не збігається з настановами жодної міжнародної організації, де маємо нормальний рівень до 5,5 ммоль\л [284,285]. Тож з метою скринінгу груп високого ризику щодо ЦД 2

типу та раннього виявлення переддіабету у хворих на ожиріння та НАЖХП нормальними вважали значення до 5,5 ммоль\л.

З метою оцінювання ІР та активності β -клітин підшлункової залози визначали індекс інсулінорезистентності НОМА-ІР за формулою [286]:

$$\text{НОМА-ІР} = \text{глюкоза натще (ммоль\л)} * \text{інсулін (мкОд\л)} \backslash 22,5, \quad (2.4)$$

Для визначення вірогідного показника ІР було обрано поріг НОМА-ІР 3,0, оскільки ця величина представляла собою найвищий кuartиль значень серед популяцій без діабету.

Інсулін, С-пептид визначали методом хемілюмінесцентного імуноаналізу (СІА) У здорових осіб плазмова концентрація інсуліну та С-пептиду натще становить менше 25 (бажано 3-8) мОд\л та 0,9-4 (бажано 0,91-1,91) мкг\л відповідно, з постпрандіальним підвищенням до 16-166 мОд\л (бажано до 41) та 3,02-9,06 мкг\л. ІР вважали легкою при значенні показника інсуліну натще >8 мОд\л, >10 мОд\л – середньою, >12 мОд\л – важкою. Крім цього для прогнозування ЦД 2 типу в останніх дослідженнях використовують рівні стимульованих проінсуліну, інсуліну і С-пептиду як більш точні показники інсулінової чутливості та секреторних резервів, аніж базовий рівень інсуліну натще, що більше залежить від ІМТ [287]. До того ж на отримані лабораторні показники периферичного інсуліну мають вплив такі фактори: зв'язування інсуліну з периферичними рецепторами, тип секреції інсуліну (нормальний тип, пізній інсуліновий тип, пізній інсуліновий та глюкозний тип, дуже пізній інсуліновий тип) та швидкий період напіврозпаду інсуліну під час першого проходження через печінку (3-5 хв). Отже, С-пептид більш точно характеризує рівень портального інсуліну, аніж периферичне визначення інсуліну, адже він має триваліший період напіврозпаду 20-30 хв та наполовину нирковий шлях виведення. Однак відсутність стандартизованого методу визначення С-пептиду і його референтних значень також може вносити плутанину при інтерпретації даних досліджень [288,289,290].

В сумнівних випадках і необхідності додаткового уточнення діагнозу ЦД 2 типу визначали глікозильований гемоглобін (HbA1c) за допомогою високопродуктивної рідиної хроматографії згідно рекомендацій ADA, 2020. Референтні значення 6,5 % і більше вважали ЦД 2 типом. В той же час потрібно враховувати інші клініко-лабораторні дані пацієнта, наприклад, гемоглобінопатії, анемію, стан після переливання еритроцитарної маси, алкоголізм, гіпербілірубінемію, ниркову недостатність, прийом саліцилатів, гіпертригліцеридемію, оскільки можуть збільшувати чи зменшувати рівень HbA1c [291].

Дослідження параметрів ліпідного профілю включало визначення рівня ЗХС, ХС ЛПВЩ спектрофотометричним методом і ТГ колориметричним методом, використовуючи стандартні набори. Рівень ХС ЛПДНЩ визначали за формулою:

$$\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ}/2,2, \quad (2.5)$$

Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислювали за формулою:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ХС ЛПДНЩ}), \quad (2.6)$$

КА визначали за формулою Клімова:

$$\text{КА} = (\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}, \quad (2.7)$$

Нормальними вважали значення КА 2-3, ЗХС до 5,2 ммоль\л, ТГ до 1,7 ммоль\л, ХС ЛПВЩ вище 1,45 ммоль\л та 1,68 ммоль\л для чоловіків та жінок відповідно, ХС ЛПНЩ до 2,6 ммоль\л, ХС ЛПДНЩ до 1,04 ммоль\л. Феритин, тиреотропний гормон, тироксин (Т4) вільний та трийодтиронін (Т3) вільний визначали за допомогою методу СІА. Нормою феритину у чоловіків вважали 20-300 нг\мл, у жінок – 20-120 нг\мл, ТТГ – 0,4-4 мкОд\мл, Т3 вільний – 0,23-0,42 нг\дл, Т4 вільний – 0,89-1,76 нг\дл. Гіперферитинемією прийнято називати показники більше 300 мкг\л у жінок і 400 мкг\л у чоловіків відповідно [292].

HBsAg, AntiHCV визначали за допомогою методу електро CLIA на аналізаторі Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія). Референтні значення, COI (коефіцієнт позитивності): до 0,9 – негативний результат; 0,9-1,0 – "сіра зона"; більше або рівно 1,0 – позитивний результат.

ПЛР HCV та HBV (якісне визначення, real-time) визначали на аналізаторі-детекційний ампліфікатор ДТ-96 (ДНК-технологія, Росія), детекційний ампліфікатор Rotor-Gene («Corbett Research», Австралія). Тест система -АмпліСенс (Росія). Референтні значення: Виявлений / Не виявлений. Аналітична чутливість тест-системи ПЛР HCV: 100 МЕ/мл (400 копій РНК/мл). Аналітична чутливість тест-системи ПЛР HBV: 50 МЕ/мл (85 копій ДНК/мл).

Пацієнти пройшли анкетування AUDIT Score, що дозволяло віднести їх до НАЖХП та відповідало критеріям включенням [293,294].

Молекулярно-генетичне дослідження (визначення поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 виконано лабораторією ТОВ «Діаген». Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з букального епітелію, що був зібраний методом зішкрібу за допомогою комерційної тест – системи «АмпліПрайм ДНК-сорб-АМ» (ТОВ« Некст-Біо», Росія). Зберігати виділену ДНК можна протягом року при температурі не більше мінус 16 °С або при температурі від 2 °С до 8 °С – 1 тиждень. Поліморфні варіанти аналізованих генів вивчали із використанням діагностичного набору для виявлення поліморфізмів в геномі методом ПЛР «SNP-ЕКСПРЕС-SHOT» в режимі реального часу виробництва ТОВ НПФ «Літех» (Росія). Система «SNP-ЕКСПРЕС-SHOT» складається з реакційної суміші алель-1 і алель-2, розчинника та Taq-полімерази. Реакційна суміш являє собою суміш праймерів, що необхідні для ампліфікації поліморфних ділянок і двох алель-специфічних гідролізних зондів, що вміщують поліморфних сайт. В реакційній суміші знаходилися праймери, що необхідні для ампліфікації ділянки, що містить поліморфізм, і два алельспецифічних гідролізних зонди, що містять поліморфний сайт. Зонд, що містить поліморфізм Алель 1 (С), мічений флуорофором HEX, Алель 2 (G) – флуорофором

FAM. Дискримінація алелей здійснювалася за рахунок різної ефективності руйнування Taq-полімеразою повністю і не повністю комплементарного зонда. Отримані результати дозволяли зробити три типи заключень: гомозигота по алелі 1, гетерозигота, гомозигота по алелі 2.

Ампліфікацію і детекцію послідовностей проводили на аналізаторі ROTOR GENE 6000 (Corbett, Австралія). ПЛР праймери для ампліфікації: прямий 5'-GCCAATTCAAGCCCAGTC-3' та оборотний : 5'-CGTCCCCAATAGCCGTATC-3'. Режим ампліфікації: 94 °C, 3 хв; 40 циклів: 94 °C, 15 с; 64 °C, 40 с. Pro\Pro (CC) – гомозигота по дикому варіанту алелі, Pro\Ala (CG) – гетерозигота, Ala\Ala (GG) – гомозигота по мутантному варіанту алелі.

Для встановлення діагнозу НАЖХП у пацієнтів з ожирінням використовували мультипараметричний УЗ-прилад Sonius P7 фірми ULTRASIGN (Україна, 2016 р. випуска), являючи собою одночасно 5-компонентний засіб для оцінки печінки з покроковим алгоритмом: В-режим; стеатографія з виміром коефіцієнту затухання для кількісної оцінки стеатозу печінки; зсувнохвильова еластографія з визначенням ступеня цирозу/фіброзу за шкалою METAVIR; розрахунок гепаторенального індексу; доплерографія і доплерометрія (діаметр і лінійна швидкість кровотоку ворітної вени) [295,296,297,298,299,300].

У В-режимі оцінювали положення печінки (відношення її до краю реберної дуги, доступність акустичних вікон). Досліджували обидві частки печінки і проводили біометрію їх передньозаднього розміру при спокійному диханні пацієнта; описували контур (рівний чи нерівний) і передньонижній кут печінки (гострий чи заокруглений); ехогенність печінки (нормальна, знижена, підвищена); ехоструктуру дрібно - (1-2 мм), середньо - (3-4 мм) і крупнозернисту (5 і більше мм). У В-режимі за критеріями Namaguchi M. (2007) оцінювали звукопровідність паренхіми печінки або згасання УЗ по товщині печінки у передньозадньому напрямку [301].

Стадіювання стеатозу визначали за допомогою УЗ-стеатометрії у відповідності шкали затухання ультразвуку, запропонованої Sasso M. та співавторами і

валідизованої за морфологічною шкалою жирової інфільтрації NAS (2011). Шкала одиниці затухання в дБ/см калібрується фантомом стеатометрії з вираженістю стеатозу:

1.S0- відсутність, 1,0-2,19 дБ\см (частка гепатоцитів з жировою інфільтрацією від 0-5%)

2.S1- легкий, 2,20-2,29 дБ\см (частка гепатоцитів з жировою інфільтрацією від 5-33%)

3.S2- помірний, 2,30-2,90 дБ\см (частка гепатоцитів з жировою інфільтрацією від 33-66%)

4.S 3- тяжкий, більше 2,90 дБ\см (частка гепатоцитів з жировою інфільтрацією більше 66 %)

За поширеністю та формою жирової інфільтрації виділяють дифузний та вогнищевий стеатоз.

2.2.2 Анкетування анамнестичних даних щодо ожиріння та прихильності до лікування

В дослідженні проводилося одноразово анкетування анамнезу ожиріння згідно Глобальних Практичних Рекомендацій WGO щодо ожиріння (2011) (Додаток А) [258], додатково приймаючи до уваги рекомендації з мотиваційного інтерв'ювання та збору анамнезу ожиріння згідно Європейських практичних та орієнтованих на пацієнта рекомендацій щодо управління ожирінням у дорослих на первинній ланці надання медичної допомоги (первинна медико-санітарні допомога) (2019) [192], та двічі анкетування прихильності до лікування за допомогою мотиваційного опитувальника-самозвіту прихильності до лікування (самостійно розроблена анкета), що складалася з трьох частин з метою оцінки прихильності до зміни способу життя, медикаментозного лікування за допомогою – опитувальника MMAS-4, яка є шкалою прихильності до лікування Моріскі з 4 запитань (Morisky Medication Adherence Scales 4) та медичного супроводу) (Додаток Б). Сума відповідей опитувальника MMAS-4 в 4 бали була оцінена як висока прихильність, 2 бали – середня, 0-1 бали – низька [302]. Для оцінки початкової прихильності до лікування опитування пацієнтів проводили через 10 днів від початку дослідження, кінцевої прихильності – через 12 тижнів лікування. Для показників сумарної прихильності до модифікації способу життя та медичного супроводу в інтервалі до 50% інтерпретували як «низька», від 51% до 75% – «середня», більше 75% – «висока». Результати анкетування прихильності до лікування на тлі 12-тижневого лікування відображені відповідно у розділі 4.2. Щомісяця всі пацієнти звітували на контрольних візитах щодо щоденників харчування, показників крокоміру за 3-4 дні в тиждень. Щоденник харчування за 3-4 дні в тиждень щомісячно та аналізувався для корекції дієтичних рекомендацій.

Результати опитувальника анамнестичних даних згідно Глобальних Практичних Рекомендацій WGO щодо ожиріння (2011) наведені в таблиці 2.7 та графічно зображено на рисунках 2.3 та 2.4.

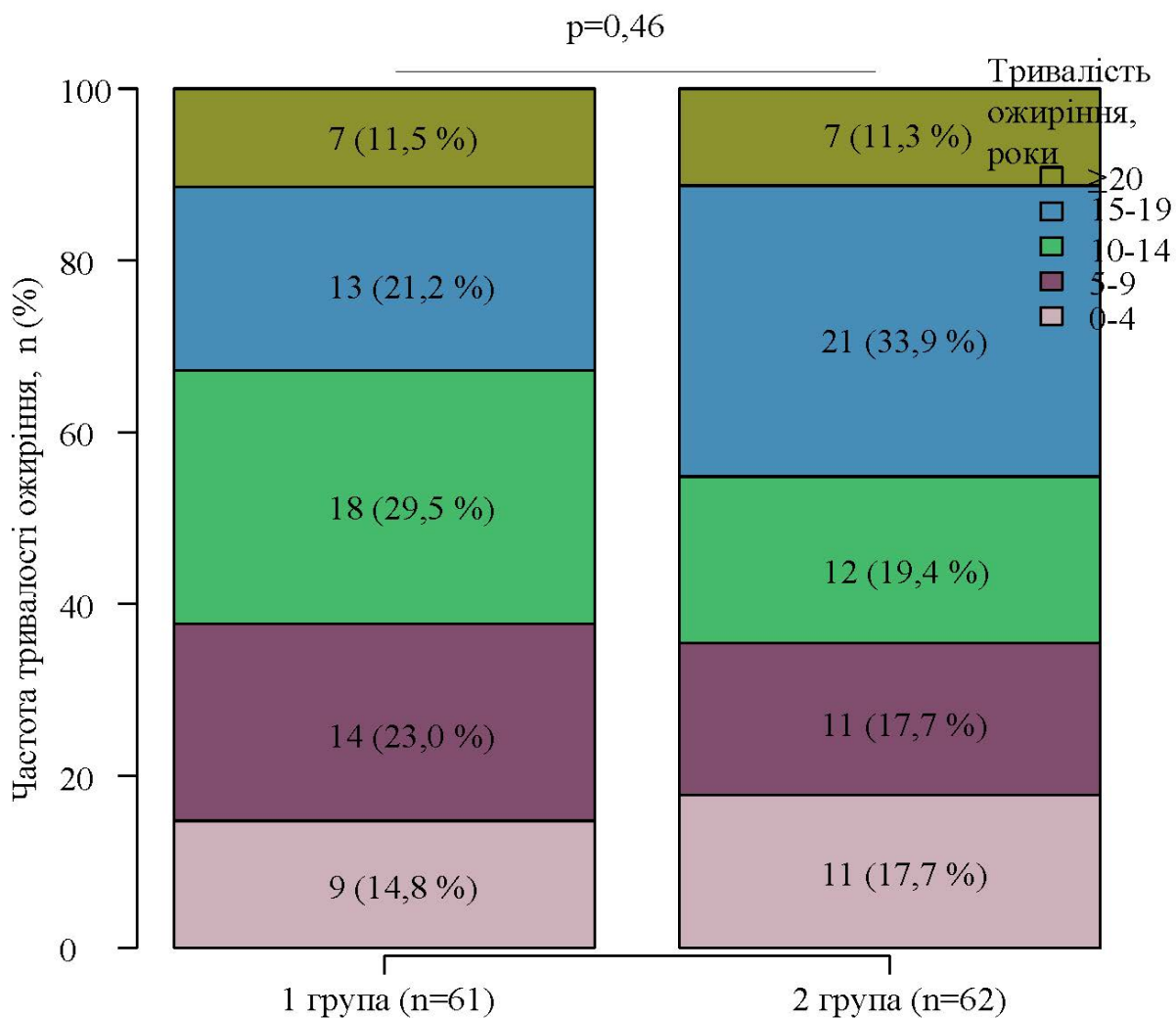
Таблиця 2.7

Розподіл анамнестичних даних опитувальника згідно Глобальних Практичних Рекомендацій WGO щодо ожиріння (2011) у пацієнтів обох груп, абс. %

Анамнестичні дані	Група хворих	
	Пацієнти 1 групи (n=61)	Пацієнти 2 групи (n=62)
1) Наявність в сім'ї членів першої лінії рідства з надлишковою масою тіла або ожирінням 0 – ні 1 – так 2 – не знаю	30 (72 %)	36 (76,6 %)
2) Захворювання у членів першої лінії рідства ССЗ у віці до 55 у чоловіків і до 65 років у жінок (інфаркт міокарду або раптова смерть) 0 – ні 1 – так 2 – не знаю	11 (23,9 %)	13 (27,7 %)
3) Усвідомлені причини, що заважають контролювати вагу:		
соціальний тиск - прийом їжі з сім'єю, друзями, колегами	25 (54,4 %)	30 (63,8 %)
тяга та/або бажання приємних відчуттів, пов'язаних зі споживанням їжі (наприклад, шоколаду, пива)	27 (58,7 %)	31 (66,0 %)
стрес-індуковані негативні емоційні стани (депресія, злість, тривога)	15 (32,6 %)	11 (23,4 %)
низький рівень мотивації, відсутність віри в себе	29 (63,0 %)	25 (53,2 %)
проблеми з організацією режиму дня і харчування	38 (82,6 %)	35 (74,5 %)

Примітка. * – $p < 0,05$ щодо групи порівняння.

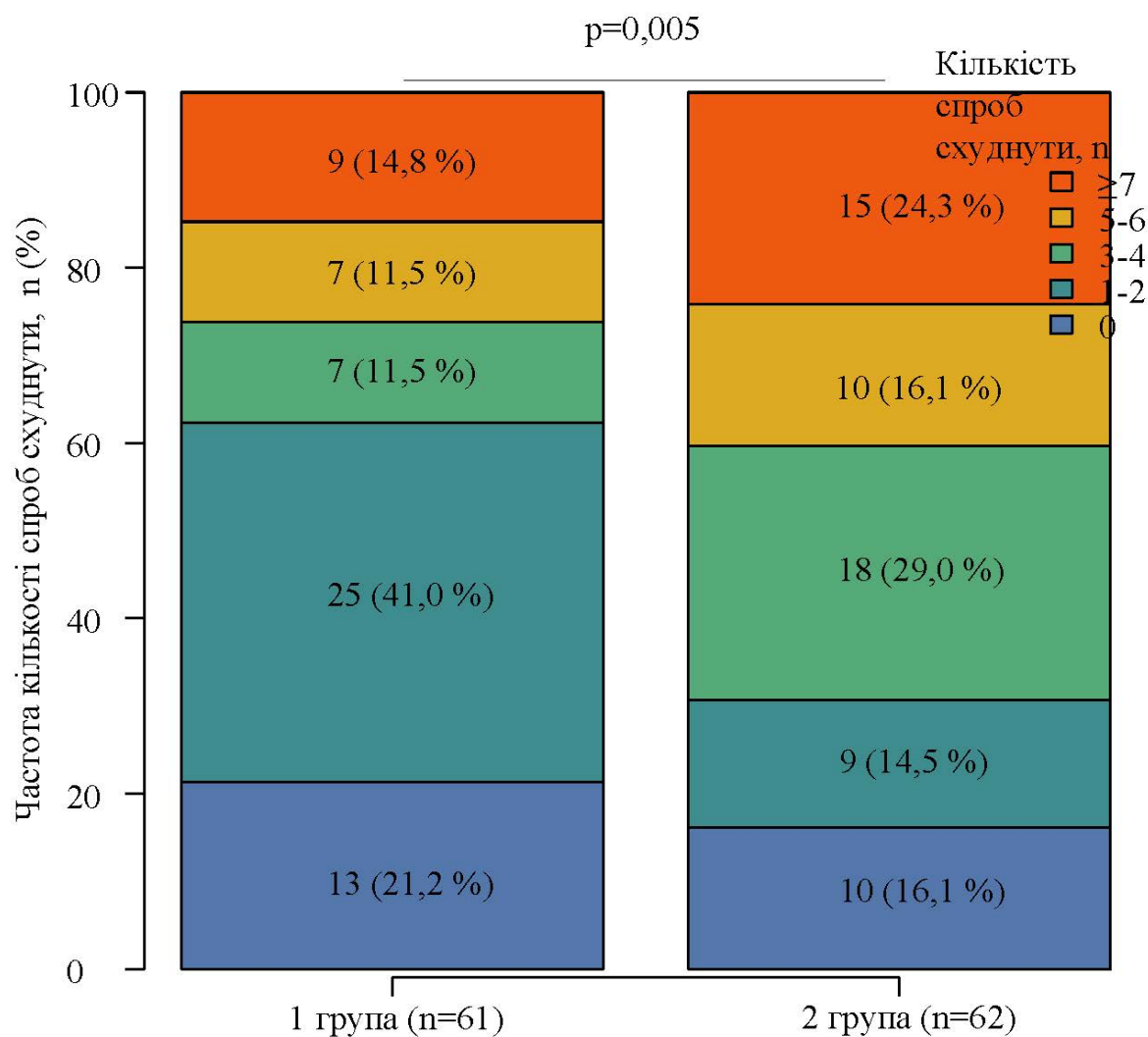
В результаті порівняльного аналізу (табл. 2.7) виявлено в 30 (72 %) осіб 1 групи та в 36 (76,59 %) пацієнтів 2 групи членів сім'ї, що мали надлишкову вагу. З усвідомлених причин, що заважають контролювати вагу найчастіше зустрічали проблеми з організацією режиму дня і харчування: в 38 (82,61 %) хворих 1 групи та в 35 (74,47 %) пацієнтів 2 групи. Дещо рідше зареєстровано соціальний тиск, тягу та\або бажання приємних відчуттів, пов'язаних зі споживанням їжі; низький рівень мотивації, відсутність віри в себе в обох групах (до 30 осіб).



Розподіл у хворих на ожиріння частоти тривалості ожиріння, n (%)

Рисунок 2.3. Результати опитувальника щодо тривалості ожиріння у хворих на НАЖХП в досліджуваних групах

Згідно рисунку 2.3 більшість хворих 1 групи – 18 (29,5 %) хворих мали тривалість захворювання 10-14 років, від 5 до 9 років – 14 (23,0 %) хворих, 15-19 років – 13 (21,2 %) хворих, до 5 років – 9 (14,8 %) хворих, 7 (11,5 %) хворих – більше 20 років. При обстеженні хворих 2 групи виявилось, що більшість хворих – 21 (33,9 %) мали стаж захворювання 15-19 років, 12 (19,4 %) хворих 10-14 років, до 5 років та від 5 до 9 років по – 11 (11,7 %) хворих відповідно, більше 20 років – 7 (11,3%) хворих.



Розподіл у хворих на ожиріння частоти кількості спроб схуднути, n (%)

Рисунок 2.4. Результати опитувальника щодо кількості спроб схуднути у хворих на НАЖХП в досліджуваних групах

Кількість попередніх спроб схуднути протягом життя вірогідно відрізнялася між групами ($p=0,005$), де 38 (62,2 %) пацієнтів 1 групи мали 0-2 попередні спроби, а з 2 групи 43 (69,4 %) пацієнти – > 2 спроб (рис. 2.4).

Так, згідно рисунків 2.3 та 2.4 серед пацієнтів 1 групи найчастіше хворі мали тривалість ожиріння протягом 10-14 років (18 пацієнтів), 2 групи – тривалість захворювання у 21 пацієнта була дещо довшою (15-19 років), вірогідної різниці не відмічено ($p=0,46$), кількість попередніх спроб схуднути була різною в групах ($p < 0,05$).

Отже, в результаті анкетування анамнезу ожиріння згідно Глобальних Практичних Рекомендацій WGO щодо ожиріння (2011) у хворих виявлено в 30 (72 %) осіб 1 групи та в 36 (76,59 %) пацієнтів 2 групи членів сім'ї, що мали надлишкову вагу. З усвідомлених причин, що заважають контролювати вагу найчастіше зустрічали проблеми з організацією режиму дня і харчування: в 38 (82,61 %) хворих 1 групи та в 35 (74,47 %) пацієнтів 2 групи. Дещо рідше зареєстровано соціальний тиск, тягу та/або бажання приємних відчуттів, пов'язаних зі споживанням їжі; низький рівень мотивації, відсутність віри в себе в обох групах (до 30 осіб). Також виявлено вірогідно різну кількість спроб схуднути в досліджуваних групах. Згідно результатів виявлено, що 34 пацієнти (27,64 %), хворі на ожиріння та НАЖХП мали 1-2 попередні спроби схуднути, при чому з них 25 пацієнтів були з 1 групи. В цілому 38 (62,2 %) пацієнтів 1 групи мали 0-2 попередні спроби схуднути ($p=0,005$) порівняно з 2 групою, де було 43 (69,4 %) пацієнти з більше ніж 2 спробами. Серед пацієнтів 1 групи найчастіше хворі мали тривалість ожиріння протягом 10-14 років (18 пацієнтів), 2 групи – тривалість захворювання у 21 пацієнта була дещо довшою (15-19 років), вірогідної різниці між групами не відмічено ($p=0,46$), тож тривалість ожиріння протягом 10-19 років зареєстровано у 64 пацієнтів обох груп (52,03 %).

2.2.3 Медикаментозна та немедикаментозна терапія хворих

Лікування пацієнтів з ожирінням у поєднанні з НАЖХП тривало 3 місяці (12 тижнів) та включало загальні рекомендації у вигляді гіпокалорійної дієти – 500 ккал від раціону\добу та помірну фізичну активність протягом 150-200 хв \тиждень. Методом рандомізації пацієнти були розподілені на 2 однакові групи. Перша група пацієнтів отримувала додатково до комплексної програми схуднення медикаментозне лікування у вигляді глітазону (піоглітазон) 15 мг (номер реєстраційного посвідчення UA/11871/01/01; термін дії посвідчення від 24.11.2016 р.; від 12.02.2020р. виробник: ОВ "Кусум Фарм" Україна, м. Суми. Друга група дотримувалась тільки комплексної програми схуднення.

Додатково до модифікації способу життя у пацієнтів основної групи використовували для лікування НАЖХП без попередньої біопсії половинну дозу піоглітазону – 15 мг на добу. Можливі ризики і побічні явища використання повної дози піоглітазону включають: можливе дозозалежне збільшення маси тіла, ризик затримки рідини при серцевій недостатності, рак сечового міхура, переломів, ризик яких зростає з віком, набряк макули, ризик гіпоглікемії, зменшення гемоглобіну і гематокриту внаслідок збільшення плазми крові, підвищення показників активності печінкових ферментів. При вагітності у жінок слід відмінити препарат. З огляду на наявні обмеження, використовували половинну дозу піоглітазону як запобіжний засіб щодо виникнення можливих побічних реакцій [303-306].

В якості критеріїв вивчали динаміку біохімічних (зниження або нормалізації рівнів АЛТ, АСТ, ГГТП, сечової кислоти, феритину, зниження гіперліпідемії, показників ПГТТ: глюкози, інсуліну, С-пептиду натще та глюкози, інсуліну, С-пептиду t=120 хв) і ультразвукових (зменшення розмірів печінки, покращення ехоструктури, зниження показника КПЗ) показників, а також антропометричних даних (зменшення ваги тіла та відповідно ІМТ, ОТ, ОС, відсотку жиру в організмі, вісцерального жиру).

2.2.4 Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку одержаних результатів виконували (проведено за допомогою) з використанням стандартного пакета програм IBM SPSS Statistics Base v.22 та програми EZR v. 1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Відень, Австрія) [307] з визначенням медіанного значення (Me) та значень першого та третього кватилів (Q1-Q3) за відмінності закону розподілу від нормального. Проведено статистичний аналіз отриманих даних, були застосовані методи непараметричної статистики. При порівнянні показників у групах використано параметричні та непараметричні критерії із визначенням рівня вірогідності (p). Порівняння результатів кількісних показників проведене в 1, 2 групі та групі контролю використовували критерій Крускал-Уолліса з поправкою Бонфероні. Для аналізу кількісних показників у двох групах для порівняння використано U-критерій Манна-Уїтні, якісних показників – критерій χ^2 . Для множинних порівнянь показників у 2 групах у носіїв різних генотипів поліморфізму rs1801282 гена PPAR- γ 2 (1 група CC n=50, 1 група CG та GG n=11, 2 група CC n=51, 2 група CG та GG n=11) використано критерій (рангового дисперсійного аналізу) Крускала-Уолліса. Для проведення постеріорних порівнянь використано критерій Данна. Для оцінювання міри кореляційного зв'язку застосовувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Відкидання нульової гіпотези проводилося при рівні значущості $p < 0,05$. Для розрахунку рівноваги Харді-Вайнберга був використаний онлайн-калькулятор за посиланням: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg>. Частоти генотипів перевіряли на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга за допомогою критерію χ^2 . Алелеві частоти визначали шляхом підрахунку генів. Багатоваріантний логістичний регресійний аналіз (ROC-аналіз) був використаний для оцінки залежності досягнення цільового зменшення КПЗ (середнє зменшення серед пацієнтів $\geq 0,33$ дБ\см) від лікування піоглітазоном, генотипу поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, статі, віку, значення ІМТ та КПЗ, початкового рівня

прихильності, кількості попередніх спроб схуднення, тривалості ожиріння в роках. За допомогою ROC-аналізу було кількісно визначено площі під ROC-кривою показником AUC (area under ROC curve). Ступінь асоціації ступеня стеатозу визначали шляхом розрахунку коефіцієнта ВШ та його ДІ. Результати аналізу у вибірках з непараметричним розподілом даних представлені у вигляді Me (QI–QIII), де Me – медіана (50-й перцентиль), QI та QIII – 25-й і 75-й перцентилі відповідно (верхній і нижній кuartилі), \bar{X} (95% ДІ) – середнє значення зменшення показника для динаміки показників.

Результати дослідження, подані у цьому розділі, опубліковані у наступних наукових працях:

1. Шипулін ВП, Мартинчук ОА, Коляда ОК, Мельник НГ. Прогностичні чинники ефективності лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння. *Сучасна гастроентерологія*. 2020; 115(5):7–14. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку)[308].
2. Шипулін ВП, Мельник НГ. Проблематика прихильності до лікування пацієнтів, хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Клінічна та профілактична медицина*. 2020; 12(2):62–70. (Автор провела збір матеріалу, аналіз літератури, виконала статистичне опрацювання даних, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з керівником)[309].

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ ТА НАЖХП

У цьому розділі наукової праці наведені результати лабораторно-інструментальних і молекулярно-генетичних досліджень 123 пацієнтів з ожирінням та НАЖХП.

3.1 Аналіз даних ультразвукової стеатометрії та метаболічних показників у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП до лікування

Як видно з таблиці 3.1, показник КПЗ у хворих 1 і 2 групи був вірогідно підвищений щодо групи контролю ($p < 0,0001$) і складав 2,61 (2,47 – 2,77) дБ\см і 2,47 (2,28 – 2,69) дБ\см відповідно, проте медіанне значення показника КПЗ вірогідно відрізнялося в 1 групі щодо 2 групи ($p < 0,05$).

Таблиця 3.1

Показники ультразвукової стеатометрії у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП,
Me(QI–QIII)

Показники, од. вимірювання	Група хворих		
	Пацієнти 1 групи (n = 61)	Пацієнти 2 групи (n = 62)	Контрольна група (n = 25)
КПЗ, дБ\см	2,61 (2,47–2,77)*#	2,47 (2,28–2,69)*	2 (1,81–2,1)

Примітки:

1. * – $p < 0,0001$ щодо групи контролю;
2. # – $p < 0,05$ 1 групи щодо 2 групи.

Проведення біохімічних аналізів крові показали, що середні значення показників, що відображують функціональний стан печінки – рівень загального білка та альбуміну, рівень загального білірубіну та його фракцій, лужної фосфатази у хворих обох груп не перевищували показників норми (табл. 3.2).

Зміни показників біохімічного аналізу крові наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Середні значення показників біохімічного аналізу крові у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП, Me (QI–QIII)

Показники, од. вимірювання	Група хворих		
	Пацієнти 1 групи (n = 61)	Пацієнти 2 групи (n = 62)	Контрольна група (n = 25)
Загальний білок, г\л	72,9 (68,1 – 77,7)	73,7 (69,2 – 75,95)	72 (70,1 – 77,3)
Альбуміни, г\л	44,0 (41,69 – 48,38)	45,43 (42,45 – 49,0)	46 (41,21 – 51,98)
Загальний білірубін, мкмоль\л	11,90 (8,80 – 17,9)	11,85 (9,85 – 16,2)	9,2 (7,50 – 15,9)
Прямий білірубін, мкмоль\л	3,50 (1,7 – 4,94)	3,0 (1,6 – 4,50)	2,6 (1,6 – 3,64)
АЛТ, Од\л	35,30 (24,80 – 49,90)**	38,25 (27,53 – 51,13)**	19,48 (11,83 – 26,89)
АСТ, Од\л	27 (24,50 – 31,0)*	28 (24,85 – 33,4)**	18,4 (14,36 – 20,7)
ЛФ, Од\л	74,20 (59,60 – 102,50)	81,75 (61,13 – 108,25)	77,41 (57,45 – 118,41)
ГГТП, Од\л	49,8 (41,8 – 60,50)**	56,05 (43,93 – 69,03)**	27,15 (20,56 – 34,45)
Креатинін, мкмоль\л	78,4 (69,4 – 89,0)	79,5 (68,5 – 87,48)	79,8 (73,44 – 88,39)
Сечова кислота, мкмоль\л	367,7 (341,4 – 384,4)*	378,65 (361,2 – 387,0)*	303,43 (257 – 347,73)
Феритин, мкг\л	161,50 (109,5 – 273,0)**	170,65 (130,1 – 275,33)**	72,33 (22,35 – 103,46)

Продовж. табл. 3.2

Примітки:

1. * – $p < 0,001$ щодо групи контролю;
2. ** – $p < 0,0001$ щодо групи контролю;
3. # – $p < 0,05$ 1 групи щодо 2 групи.

При порівнянні біохімічних показників (табл. 3.2) виявлено, що рівні АЛТ та АСТ були підвищені порівняно з контрольною групою, у 1 групі – 35,30 (24,80 – 49,90) ($p < 0,0001$) та 27 (24,50 – 31,0) ($p < 0,001$) Од/л та в 2 групі пацієнтів – 38,25 (27,53 – 51,13) ($p < 0,0001$) та 28 (24,85 – 33,4) ($p < 0,0001$) Од/л відповідно. Вірогідної відмінності між показниками 1 і 2 груп виявлено не було ($p > 0,05$). Показник ГГТП був вірогідно підвищений, у 1 групі – 49,80 (41,80 – 60,50) Од/л ($p < 0,0001$) та в 2 групі пацієнтів – 56,05 (43,93 – 69,03) Од/л ($p < 0,0001$), вірогідної різниці не відмічено ($p > 0,05$). Вміст феритину в сироватці крові у хворих 1 групи фіксувався на рівні 161,50 (109,5 – 273,0) мкг/л ($p < 0,0001$), 2 – 170,65 (130,1 – 275,33) мкг/л ($p < 0,0001$), вірогідно різниці не відмічено ($p > 0,05$). Також рівень сечової кислоти був вірогідно підвищений, у 1 групі – 367,70 (341,4 – 384,4) мкмоль/л ($p < 0,001$) та в 2 групі пацієнтів – 378,65 (361,2 – 387,0) мкмоль/л ($p < 0,001$), вірогідної різниці не відмічено ($p > 0,05$). Вірогідної відмінності між іншими показниками не було виявлено ($p > 0,05$).

Зміни показників гормонів щитоподібної залози наведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Середні значення показників гормонів щитоподібної залози у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП, Me (QI–QIII)

Показники, од. вимірювання	Група хворих		
	Пацієнти 1 групи (n = 61)	Пацієнти 2 групи (n = 62)	Контрольна група (n = 25)
1	2	3	4
ТТГ, мкОд\мл	2,70 (0,9 – 4,27)	2,75 (1,6 – 3,90)*	1,6 (0,7 – 2,8)

Продовж. табл. 3.3

1	2	3	4
Т3 вільний, нг\дл	0,31 (0,25 – 0,35)	0,30 (0,24 – 0,38)	0,31 (0,23 – 0,36)
Т4 вільний, нг\дл	1,31 (1,19 – 1,45)	1,46 (1,22 – 1,63)	1,37 (1,23 – 1,56)

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ щодо групи контролю;
2. # – $p < 0,05$ 1 групи щодо 2 групи.

Рівень показник ТТГ в сироватці крові у хворих 1 групи фіксувався на рівні 2,70 (0,9 – 4,27) мкгОд\мл ($p < 0,05$), в 2 групі був вірогідно вищий порівняно з групою контролю ($p > 0,05$) та склав 2,75 (1,6 – 3,90) мкгОд\мл. Вірогідної різниці між 1 і 2 групами не було відмічено ($p > 0,05$) (табл. 3.3). Вірогідної відмінності між іншими показниками не було виявлено ($p > 0,05$).

Дисліпопротеїнемія мала місце у хворих досліджуваних груп (табл. 3.4). У хворих 1 і 2 групи ЗХС був вірогідно підвищений щодо групи контролю і складав 5,81 (5,49 – 6,06) ммоль/л ($p < 0,001$) і 5,92 (5,51 – 6,09) ммоль/л ($p < 0,0001$) відповідно, вірогідної різниці між групами відмічено не було ($p > 0,05$). Також у 1 групі і 2 групі були вищими показники ТГ, які складали 1,79 (1,65 – 2,15) ммоль/л ($p < 0,0001$) та 1,94 (1,63 – 2,08) ммоль/л ($p < 0,0001$) відповідно, вірогідної різниці між групами відмічено не було ($p > 0,05$). Рівень ХС ЛПВЩ був знижений, однак невірогідно: у 1 групі – 1,33 (1,25 – 1,39) ммоль/л ($p > 0,05$) та в 2 групі пацієнтів – 1,31 (1,23 – 1,40) ммоль/л ($p > 0,05$), вірогідної різниці між групами відмічено не було ($p > 0,05$). Вміст ХС ЛПНЩ в сироватці крові у хворих був вірогідно підвищений та фіксувався на рівні 3,55 (3,25 – 3,92) ммоль/л ($p < 0,001$) в 1 групі та 3,73 (3,275 – 3,93) ммоль/л ($p < 0,001$) в 2 групі, вірогідної різниці не відмічено ($p > 0,05$). Рівень ХС ЛПДНЩ в 1 групі пацієнтів – 0,81 (0,75 – 0,97) ммоль/л ($p < 0,0001$) та 2 групі складав 0,9 (0,75 – 0,9675) ммоль/л ($p < 0,0001$) відповідно. Вірогідної відмінності між показниками 1 і 2 груп виявлено не було ($p > 0,05$). Коефіцієнт атерогенності у хворих 1 групи складав 3,37 (3,04 – 3,72) (p

<0,001), у пацієнтів 2 групи – 3,39 (3,16 – 3,68) ($p < 0,0001$), вірогідно різниці між групами відмічено не було ($p > 0,05$). Хоча показники ХС ЛПВЩ були знижені невірогідно ($p > 0,05$) в двох групах, що ймовірно зумовлено підвищеними показниками ТГ в сироватці крові.

Так, в результаті ІР в печінку надходить надмірна кількість ВЖК внаслідок периферичного ліполізу, які є джерелом для синтезу ТГ, які накопичуються в гепатоцитах.

Таблиця 3.4

Середні значення показників ліпідного спектру крові у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП, Me (QI–QIII)

Показники, од. вимірювання	Група хворих		
	Пацієнти 1 групи (n = 61)	Пацієнти 2 групи (n = 62)	Контрольна група (n = 25)
ЗХС, ммоль/л	5,81 (5,49 – 6,06)*	5,92 (5,51 – 6,09)**	4,46 (4,23 – 5,13)
ТГ, ммоль/л	1,79 (1,65 – 2,15)**	1,94 (1,63 – 2,08)**	1,44 (0,61 – 1,55)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,33 (1,25 – 1,39)	1,31 (1,23 – 1,40)	1,45 (1,34 – 1,53)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,55 (3,25 – 3,92)*	3,73 (3,275 – 3,93)*	2,57 (2,45 – 3,28)
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,81 (0,75 – 0,97)**	0,9 (0,75 – 0,97)**	0,44 (0,36 – 0,49)
КА	3,37 (3,04 – 3,72)*	3,39 (3,16 – 3,68)**	2,21(2,05 – 2,52)

Примітки:

1. * – $p < 0,001$ щодо групи контролю;
2. ** – $p < 0,0001$ щодо групи контролю;
3. # – $p < 0,05$ 1 групи щодо 2 групи.

Згідно результатів ПГТТ з одночасним визначенням інсуліну та С-пептиду, ІР мала місце у хворих двох груп (табл. 3.5). Показники глюкози натще та глюкози

t=120хв вірогідно не відрізнялися порівняно з групою контролю (p >0,05). Рівень інсуліну натще був вірогідно підвищений (p <0,0001) порівняно з контрольною групою, у 1 групі – 9,76 (7,67 – 12,53) мОд/л та в 2 групі пацієнтів – 10,70 (9,59 – 12,39) мОд/л, вірогідної різниці між групами відмічено не було (p >0,05). Також вміст інсуліну t=120 хв в сироватці крові у хворих був вірогідно вищий (p <0,0001) порівняно з контрольною групою, в 1 групі фіксувався на рівні 54,89 (44,29 – 69,30) мОд/л, 2 – 57,08 (39,90 – 68,19) мОд/л, різниця була невірогідною (p >0,05). Рівень С-пептиду натще був вірогідно вищий, в 1 групі пацієнтів – 2,70 (2,45 – 3,06) мг/л (p <0,0001) та 2 групі складав 2,73 (2,52 – 2,94) мг/л (p <0,0001) відповідно, вірогідної різниці між групами відмічено не було (p >0,05). Показник С-пептиду t=120 хв у хворих 1 групи складав 6,89 (5,65 – 7,93) мг/л (p <0,001), у пацієнтів 2 групи – 7,55 (6,41 – 8,40) мг/л (p <0,001), однак різниця була вірогідною (p=0,04). У хворих 1 і 2 групи індекс НОМА-IR був вірогідно вищий щодо групи контролю (p <0,0001) і складав 2,78 (2,11 – 3,41) і 2,84 (2,23 – 3,29) відповідно, вірогідної різниці між групами відмічено не було (p >0,05).

Таблиця 3.5

Середні значення показників перорального глюкозо-толерантного тесту з одночасним визначенням інсуліну та С-пептиду у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП, Me (QI–QIII)

Показники, од. вимірювання	Група хворих		
	Пацієнти 1 групи (n = 61)	Пацієнти 2 групи (n = 62)	Контрольна група (n = 25)
1	3	3	4
Глюкоза натще, ммоль/л	4,89 (4,54 – 5,40)	5,09 (4,63 – 5,37)	4,8 (4,5 – 5,3)
Глюкоза t=120хв, ммоль/л	5,0 (4,70 – 5,80)	5,1 (4,89 – 5,78)	5,4 (4,9 – 5,6)

Продовж. табл. 3.5

1	3	3	4
Інсулін натще, мОД/л	9,76 (7,67 – 12,53)**	10,70 (9,59 – 12,39)**	4 (3,3 – 5,2)
Інсулін t=120хв, мОД/л	54,89 (44,29 – 69,30)**	57,08 (39,90 – 68,19)**	13,6 (10,6 – 15)
С-пептид натще, мг/л	2,70 (2,45 – 3,06)**	2,73 (2,52 – 2,94)**	1,66 (1,29 – 1,88)
С-пептид t=120хв, мг/л	6,89 (5,65 – 7,93) *#	7,55 (6,41 – 8,40)*	5,87 (4,48 – 6,63)
Індекс НОМА-IR	2,78 (2,11 – 3,41)**	2,84 (2,23 – 3,29)**	0,79 (0,69 – 1,13)

Примітки:

1. * – $p < 0,001$ щодо групи контролю;
2. ** – $p < 0,0001$ щодо групи контролю;
3. # – $p < 0,05$ 1 групи щодо 2 групи.

Отже, у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП виявлено підвищену активність печінкових ферментів зумовлену цитолітичним синдромом, вищі рівні сечової кислоти та феритину, ДЛП, а за допомогою проведеного ПГТТ з одночасним визначенням інсуліну та С-пептиду – гіперінсулінемію як натще, так і стимульовану (t=120хв), що підтверджувалося вищими рівнями С-пептиду натще та С-пептиду t=120хв.

Комплексне клінічне обстеження хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП продемонструвало вірогідно вищі ($p < 0,05$) показники ОТ, ОС, СТС, ІМТ, відсоток жирової маси в організмі, вісцерального жиру, КПЗ, САТ, ДАТ, ЧСС, сечової кислоти та феритину, активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТП), ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА, інсуліну та С-пептиду натще, інсуліну t=120 хв та С-пептиду t=120 хв, індексу НОМА-IR порівняно з групою контролю.

3.2 Лабораторно-інструментальні особливості у носіїв різних генотипів поліморфізму C>G (rs1801282) гена PPAR- γ 2

За результатами генетичного тестування 123 хворих на ожиріння та НАЖХП СС генотип виявлено у 101 (82,11 %), CG – у 19 (15,45 %), GG – 3 (2,44 %) осіб. Розподіл генотипів і алелей поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 відповідав рівновазі Харді-Вайнберга. Розподіл алелей поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 досягнуто з очікуваними результатами рівноваги Харді-Вайнберга ($\chi^2=2,92$; $p_{HWE} = 0,09$). Згідно таблиці 3.6 розповсюдженість генотипів даного поліморфізму не відрізнялась в досліджуваних групах та складала: СС – 81,97 та 82,26 %, CG – 16,39 та 14,52 %, GG – 1,64 та 3,23 % відповідно в 1 та 2 групах.

Таблиця 3.6

Розподіл генотипів і алелей поліморфізму C>G (rs1801282) гена PPAR- γ 2, абс. %

Варіант	Пацієнти 1 групи (n=61)		Пацієнти 2 групи (n=62)		p_{HWE}	p
	n	%	n	%		
Генотип						
CC	50	81,97	51	82,26	–	0,82
CG	10	16,39	9	14,52		
GG	1	1,64	2	3,23		
Алель						
C	110	90,16	111	89,52	0,09	0,97
G	12	9,84	13	10,48		

Примітка. p_{HWE} – вірогідний рівень відхилення частот алелей від закону Харді-Вайнберга.

Внаслідок низької частоти зустрічаємості у обстежених хворих генотипу GG (n=3) поліморфізму C>G (rs1801282) PPAR- γ 2, для можливості порівняння груп з

різними генотипами використали модель домінантного типу успадкування для мутантної алелі G, об'єднавши CG та GG генотипи в одну групу (n=22).

На рисунках 3.1 і 3.2 зображено відмінності медіанних значень показників стеатозу печінки та ІМТ у носіїв різних генотипів поліморфізму C>G (rs1801282) гена PPAR- γ 2.

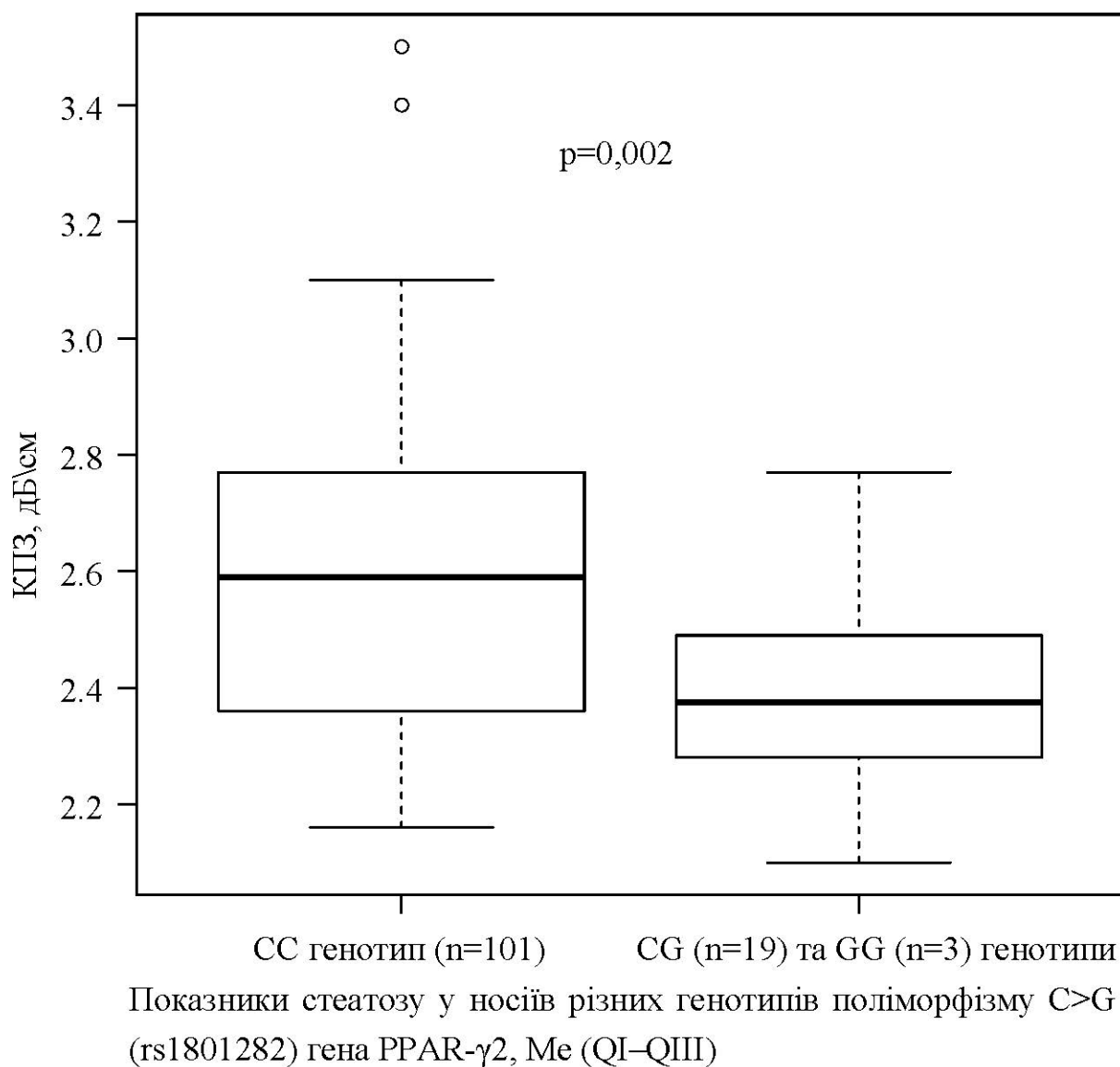
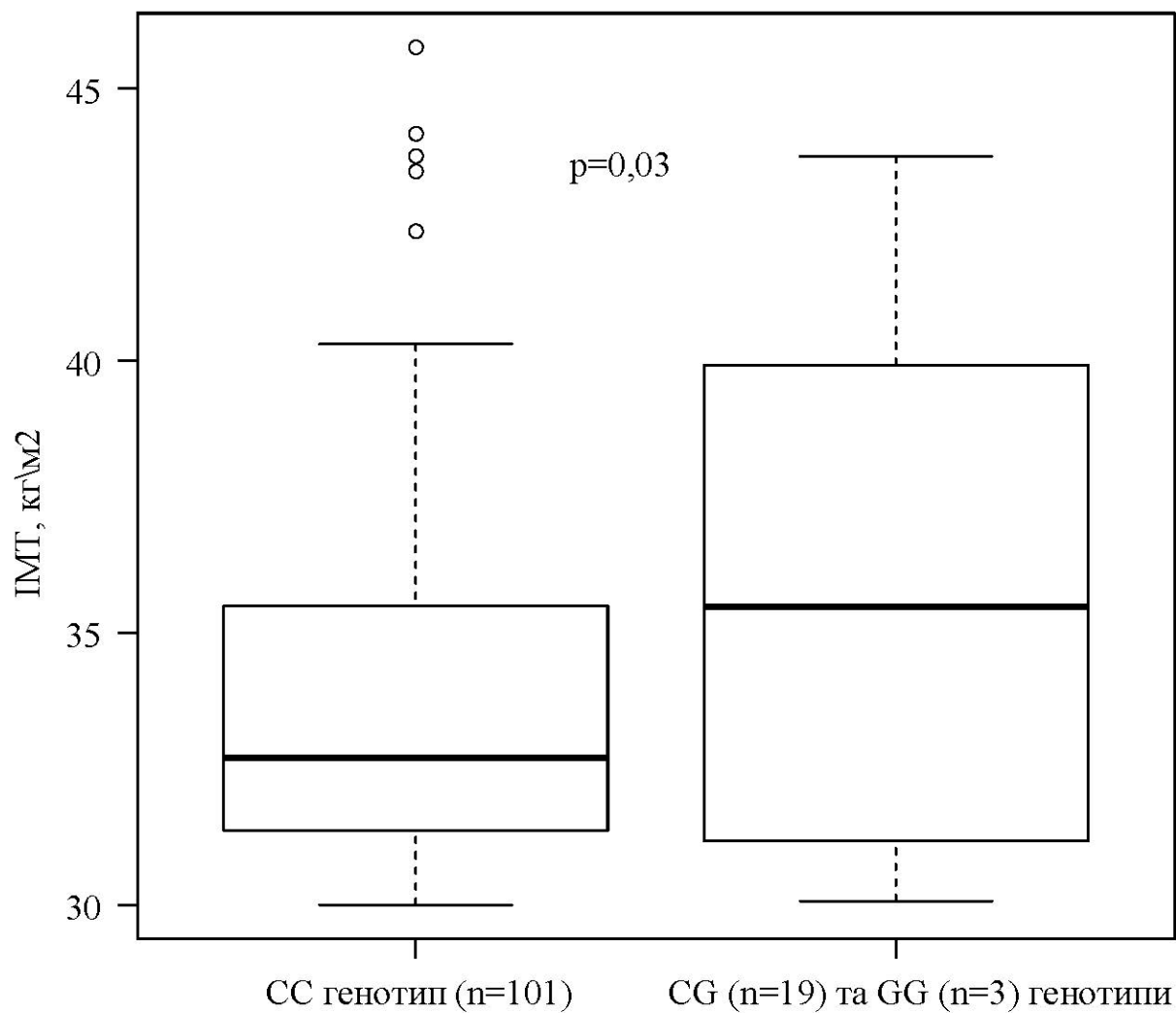


Рисунок 3.1. Показники КПЗ у носіїв різних генотипів поліморфізму C>G (rs1801282) гена PPAR- γ 2, Me (QI-QIII)



Показники ІМТ у носіїв різних генотипів поліморфізму С>G (rs1801282) гена PPAR-γ2, Me (QI–QIII)

Рисунок 3.2. Показники ІМТ у носіїв різних генотипів поліморфізму С>G (rs1801282) гена PPAR-γ2, Me (QI–QIII)

За нашими даними у носіїв мутантної алелі G (CG та GG генотипи) виявлено вірогідно нижчі показники стеатозу 2,36 (2,28 – 2,49) ($p=0,002$) дБ\см та вищі показники ІМТ 35,48 (31,89 – 39,80) кг\м2 ($p=0,03$) порівняно з носіями генотипу CC – 2,59 (2,36 – 2,77) дБ\см та 32,70 (31,37 – 35,49) кг\м2 відповідно (рис. 3.1 та 3.2).

Згідно таблиці 3.7 вірогідної відмінності між показниками не було виявлено ($p > 0,05$). З огляду на практично однакові медіанні значення ОТ та вісцерального жиру прийшли до висновку, що поліморфізм Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 не впливав на особливості розподілу жиру і тип ожиріння. Також у носіїв мутантної алелі G спостерігали тенденцію до збільшення кількості жиру в організмі з дещо вищим медіанним значенням згідно показів імпедансометрії, однак без вірогідної відмінності між групами ($p=0,58$), що може бути пов'язано з малою вибіркою пацієнтів з алеллю G ($n=22$).

Таблиця 3.7

Середні значення показників антропометричних даних у носіїв різних генотипів поліморфізму C>G (rs1801282) гена PPAR- γ 2, Me (QI–QIII)

Показник, од. вимірювання	Генотип		p
	CC (n=101)	CG (n=19) та GG (n=3)	
Вік, роки	42,0 (35,00 – 53,00)	37,5 (33,75 – 46,25)	0,16
Вага, кг	100 (91,00 – 109,00)	101 (93,25 – 109,25)	0,71
Стать, чоловіки\жінки	55\47	9\13	0,38
ОТ, см	108,80 (106,0 – 111,30)	108,85 (107,08 – 111,23)	0,62
ОС, см	111,80 (110,60 – 112,80)	111,95 (111,23 – 112,88)	0,31
СТС	0,97 (0,95 – 0,99)	0,97(0,96 – 0,98)	0,92
Відсоток жирової маси в організмі, %	35,59 (33,67 – 41,34)	35,97 (33,29 – 36,79)	0,58
Вісцеральний жир	12 (11 – 14)	12 (11 – 14)	0,95

Примітка. * – $p < 0,05$ щодо CG та GG генотипів.

Згідно таблиці 3.8 медіанні показники артеріального тиску та ЧСС вірогідно не відрзнялися між групами ($p > 0,05$).

Таблиця 3.8

Середні значення показників артеріального тиску, частоти серцевих скорочень у носіїв різних генотипів поліморфізму C>G (rs1801282) гена PPAR- γ 2, Me (QI-QIII)

Показник, од. вимірювання	Генотип		p
	CC (n =101)	CG (n=19) та GG (n=3)	
САТ, мм.рт.ст.	147,0 (140,0 – 174)	149,5 (138,5 – 172)	0,95
ДАТ, мм.рт.ст.	90 (85,00 – 95,00)	90 (85,25 – 93,25)	0,80
ЧСС, \хв	74 (68 – 82,0)	74 (68 – 86,5)	0,62

Примітка. * – p < 0,05 щодо CG та GG генотипів.

В результаті порівняльного аналізу показників біохімічного аналізу крові (табл. 3.9) виявлено, що рівень АЛТ (p=0,04) і ГГТП (p <0,0001) був вірогідно вищим в групі з генотипами CG та GG порівняно з CC генотипом, а сечової кислоти – нижчим (p=0,008). Вірогідної відмінності між іншими показниками не було виявлено (p >0,05).

Співвідношення АСТ\АЛТ <1 в обох групах та є характерним для непрогресивної НАЖХП [310]. Причому вірогідно вищі показники АЛТ у носіїв генотипу CG та GG (p=0,04) разом з відсутністю вірогідної різниці в показниках АСТ між досліджуваними групами (p >0,05), а також зважаючи на місцезнаходження АЛТ в клітині (АСТ в цитоплазмі і мітохондріях, а АЛТ тільки в цитоплазмі), слід інтерпретувати скоріше не як некроз гепатоцитів, а підвищення АЛТ, яке можливо обумовлено й іншими механізмами [311].

Звертає на себе увагу вищий рівень ГГТП у носіїв мутантної алелі G, зокрема вищезазначеного показника недостатньо для встановлення факту цитолітичного синдрому, зокрема ГГТП також являє собою не печінково-специфічний цитоплазматичний фермент, як і АЛТ та АСТ, тому його потрібно розглядати в рамках одночасного підвищення рівня амінотрансфераз (АЛТ, АСТ), непрямого та прямого білірубину, заліза.

Відмінності біохімічних показників у носіїв різних генотипів поліморфізму C>G (rs1801282) гена PPAR- γ 2 наведені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Середні значення показників біохімічного аналізу крові у носіїв різних генотипів поліморфізму C>G (rs1801282) гена PPAR- γ 2, Me (QI–QIII)

Показник, од. вимірювання	Генотип		p
	CC (n =101)	CG (n=19) та GG (n=3)	
Загальний білок, г\л	73,70 (68,70 – 77,60)	71,35 (67,85 – 74,55)	0,15
Загальний білірубін	11,80 (9,20 – 16,90)	14,15 (9,13 – 19,08)	0,53
Прямий білірубін, мкмоль\л	3,5 (1,60 – 4,80)	3,1 (1,825 – 5,35)	0,34
Альбумін, г\л	44,86 (42,35 – 48,98)	44,52 (42,13 – 47,48)	0,507
АЛТ, Од\л	34,0 (25,00 – 48,0)*	46,5 (39,35 – 51,45)	0,04
АСТ, Од\л	27,1 (24,50 – 33)	27,6 (24,78 – 31)	0,74
ГГТП, Од\л	49,4 (41,50 – 57,40)*	67,1 (62,13 – 71,73)	<0,0001
ЛФ, Од\л	78,90 (59,9 – 103,30)	78,75 (67,8 – 116,75)	0,24
Креатинін, мкмоль\л	78,4 (68,30 – 87,00)	80,5 (71,93 – 88,23)	0,58
Сечова кислота, мкмоль\л	378,4 (356,00 – 387,20)*	356,4 (333,75 – 377,63)	0,008
Феритин, мкг\л	170,50 (116,6 – 280,00)	166,15 (129,2 – 244,83)	0,98

Примітка. * – p < 0,05 щодо CG та GG генотипів.

Відповідно до отриманих нами даних ліпідограми (табл. 3.10), всі показники вірогідно відрізнялися в досліджуваних групах (p < 0,05). Слід зазначити, що важливою відмінністю у носіїв мутантної алелі G є вірогідно вищі рівні атерогенних ліпопротеїдів та вищий рівень КА, які можуть свідчити про потенційно вищий ризик ССЗ. Відомо, що у носіїв мутантної алелі G зменшується активність ліпопротеїдліпази, що призводить до підвищення вмісту атерогенних ХС ЛПНЦ, ХС

ЛПДНЩ, ТГ та зниження рівня ХС ЛПВЩ з більш високими показниками ЗХС [155, 312].

Відмінності показників ліпідного спектру крові відображено в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

Середні значення показників ліпідограми у носіїв різних генотипів поліморфізму C>G (rs1801282) гена PPAR- γ 2, Me (QI-QIII)

Показник, од. вимірювання	Генотип		p
	CC (n=101)	CG (n=19) та GG (n=3)	
ЗХС, ммоль/л	5,80 (5,49 – 6,06)*	6,19 (5,56 – 6,91)	0,03
ТГ, ммоль/л	1,83 (1,62 – 2,05)*	2,24 (1,92 – 2,50)	0,002
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,35 (1,29 – 1,40)*	1,08 (1,03 – 1,16)	<0,0001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,55 (3,26 – 3,87)*	4,15 (3,38 – 4,77)	0,004
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,82 (0,75 – 0,94)*	1,06 (0,90 – 1,16)	0,001
КА	3,32 (3,04 – 3,50)*	4,85 (3,98 – 5,28)	<0,0001

Примітка: * – $p < 0,05$ щодо CG та GG генотипів.

Зіставляючи отримані показники ПГТТ з одночасним визначенням інсуліну та С-пептиду (табл. 3.11), слід зазначити, що в групі з генотипами CG та GG показники інсуліну натще були вірогідно вищими ($p < 0,0001$), а показники стимульованого інсуліну ($t=120$ хв) – вірогідно нижчими ($p < 0,0001$) порівняно з групою пацієнтів CC генотипу. Крім цього у носіїв мутантної алелі G рівні глюкози та С-пептиду натще були вірогідно вищими ($p=0,02$) відповідно. Вірогідної відмінності між іншими показниками не було виявлено ($p > 0,05$). Стимульований інсулін може бути кращим показником інсулінової чутливості, тому що синтезується у відповідь на зростаючу концентрацію глюкози в крові та враховуючи м'язову та печінкову ІР. Зважаючи на отримані результати нашого дослідження, можемо зробити висновок кращої інсулінової чутливості у носіїв мутантної алелі G, адже вони мали вірогідно вищі показники ІМТ, тому показник інсуліну та С-пептиду натще був вищий, а вже рівень

стимульованого інсуліну – нижчий. Тож, певним чином це може захищати β -клітини підшлункової залози від хронічного виснаження [220].

Відмінності показників ПГТТ наведені в таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

Середні значення показників перорального глюкозо-толерантного тесту з одночасним визначенням інсуліну та С-пептиду у носіїв різних генотипів поліморфізму C>G (rs1801282) гена PPAR- γ 2, Me (QI–QIII)

Показник, од. вимірювання	Генотип		p
	CC (n=101)	CG (n=19) та GG (n=3)	
Глюкоза натще, ммоль/л	4,85 (4,50 – 5,30)*	5,35 (4,95 – 5,58)	0,02
Глюкоза t=120 хв, ммоль/л	5,1 (4,8 – 5,80)	5,1 (4,9 – 5,28)	0,69
Інсулін натще, мОД/л	9,76 (8,09 – 11,60)*	15,00 (12,10 – 18,74)	<0,0001
Інсулін t=120 хв, мОД/л	58,73 (47,48 – 73,25)*	36,50 (28,67 – 46,36)	<0,0001
С-пептид натще, мкг/л	2,66 (2,45 – 2,93)*	2,99 (2,58 – 3,32)	0,02
С-пептид 120 хв, мкг/л	7,50 (6,10 – 8,40)	6,84 (5,25 – 7,73)	0,11
Індекс НОМА-IR	2,74 (2,11 – 3,30)	3,04 (2,50 – 4,04)	0,06

Примітка. * – $p < 0,05$ щодо CG та GG генотипу.

У хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП у носіїв мутантної алелі G поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 виявлено вірогідно вищі показники ІМТ ($p=0,03$), глюкози ($p=0,02$), інсуліну ($p < 0,0001$) та С-пептиду натще ($p=0,02$), АЛТ ($p=0,04$), ГГТП ($p < 0,0001$), ЗХС ($p=0,03$), ТГ ($p=0,002$), ХС ЛПНЩ ($p=0,004$), ХС ЛПДНЩ ($p=0,001$), КА ($p < 0,0001$), а показники КПЗ ($p=0,002$), стимульованого інсуліну ($p < 0,0001$), сечової кислоти ($p=0,008$), та ХС ЛПВЩ ($p < 0,0001$) виявилися вірогідно нижчими порівняно з CC генотипом.

На наступному етапі проведено аналіз асоціативного зв'язку генотипу CG та GG поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 з вищезазначеними показниками. За нашими даними (табл. 3.12) виявлено вірогідний асоціативний зв'язок генотипу CG та GG з нижчим ступенем стеатозу (1ст – 2,20 – 2,29 дБ\см) та вищим ступенем ожиріння (2 ст – 2,30-2,90 дБ\см та 3 ст – більше 2,90 дБ\см), ВШ 0,33 (95% ДІ 0,13 – 0,90) та ВШ 3,77 (95% ДІ 1,45 – 9,78) відповідно порівняно з генотипом CC ($p < 0,05$). Отже, генотип CG та GG у пацієнтів з ожирінням та НАЖХП в 3 рази знижував шанс мати 2 і 3 ступінь стеатозу, проте в 4 рази підвищував шанс мати 2 і 3 ступінь ожиріння. Крім того виявлено асоціативний зв'язок генотипу CG та GG з вищим показником КА (>3) та рівнем АЛТ (>41 Од\л (ч); >31 Од\л (ж)), ВШ 17,30 (95% ДІ 3,83–78,21) та ВШ 5,38 (95% ДІ 1,7–17,03) ($p < 0,05$) відповідно, порівняно з генотипом CC, тобто шанс в 17 разів вищий для ССЗ та в 5 разів вищий – для вищого за ВМН показника АЛТ. Також виявлено вірогідний асоціативний зв'язок генотипу CG та GG з вищими показниками інсуліну натще (>12 мОд\л) та нижчими показниками інсуліну $t=120$ хв (<41 мОд\л), ВШ 10,91 (95% ДІ 3,64–32,69) та ВШ 0,16 (95% ДІ 0,06–0,42) відповідно ($p < 0,05$). Тож, генотип CG та GG у пацієнтів з ожирінням та НАЖХП в 11 разів підвищував шанс мати показник >12 мОд\л та в 6 разів знижував шанс для показника >41 мОд\л стимульованого інсуліну ($t=120$ хв).

Так, згідно літературних даних [153] саме у носіїв генотипу CG та GG покращена чутливість до інсуліну, тому отримані в нашому дослідженні вищі показники інсуліну натще у пацієнтів з ожирінням та НАЖХП найімовірніше відображають не важчий ступінь інсулінорезистентності у них (>12 мОд\л), а скоріше пов'язані з нижчою афінністю щодо PPRE та в результаті гіршим зв'язуванням з периферичними рецепторами, а постпрандіальне зниження інсуліну $t=120$ хв після проведеного ПГТТ беззаперечно краще відображає їх вищу інсуліночутливість порівняно з носіями CC генотипу, аніж базовий рівень інсуліну натще, що більше залежить від ІМТ. Зв'язок генотипу CG та GG з рівнями С-пептиду натще та С-пептиду $t=120$ хв, сечової кислоти, НОМА-IR, АСТ – невірогідний ($>0,05$).

Таблиця 3.12

Аналіз асоціації поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) поліморфізму гена PPAR- γ 2 зі стеатозом та індексом маси тіла у хворих на ожиріння та НАЖХП

Показник	Наявність	Генотип CC, абс.(%) (n=101)	Генотипи CG та GG, абс.(%)(n=22)	p	ВШ (95% ДІ)
ІМТ	1 ст	73 (72,3)	9 (40,9)	0,007	3,77 (1,45 – 9,78)
	2,3 ст	28 (27,7)	13 (59,1)		
Стеатоз	1 ст	19 (18,8)	9 (40,9)	0,03	0,33 (0,13 – 0,90)
	2,3 ст	82 (81,2)	13 (59,1)		
АЛТ	< ВМН	55 (54,5)	4 (18,2)	0,003	5,38 (1,7 – 17,03)
	> ВМН	46 (45,5)	18 (81,8)		
КА	<3	64 (63,4)	2 (9,1)	<0,001	17,30 (3,83 – 78,21)
	>3	37 (36,6)	20 (90,9)		
Сечова кислота	<420 мкмоль\л	81 (80,2)	21 (95,5)	0,09	0,2 (0,02 – 1,5)
	>420 мкмоль\л	20 (19,8)	1 (4,5)		
Інсулін натще	<12 мОд\л	77 (76,2)	5 (22,7)	<0,001	10,91 (3,64 – 32,69)
	>12 мОд\л	24 (23,8)	17 (77,3)		
С-пептид натще	<1,81 мкг\л	6 (5,9)	1 (4,5)	0,8	1,33 (0,15 – 11,61)
	>1,81 мкг\л	95 (94,1)	21 (95,5)		
Інсулін t=120хв	<41 мОд\л	16 (15,8)	12 (54,5)	<0,001	0,16 (0,06 – 0,42)
	>41 мОд\л	85 (84,2)	10 (45,5)		
С-пептид t=120хв	<9,06 мкг\л	90 (89,1)	20 (90,9)	0,8	0,82 (0,17 – 3,98)
	>9,06 мкг\л	11 (10,9)	2 (9,1)		
НОМА- IR	<3	64 (63,4)	10 (45,5)	0,12	2,08 (0,82 – 5,27)
	>3	37 (36,6)	12 (54,5)		

На останньому етапі (табл. 3.13) проведено аналіз асоціативного зв'язку генотипів CG та GG поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 з захворюваністю на АГ (≥ 140 та/або ≥ 90 мм.рт.ст.) та переддіабет (глюкоза $\geq 5,6$ ммоль\л – ПГН), який не виявив вірогідної асоціації.

Таблиця 3.13

Аналіз асоціації поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 з артеріальною гіпертензією та переддіабетом у хворих на ожиріння та НАЖХП

Патологія	Наявність	Генотип CC, абс.(%) (n=101)	Генотипи CG та GG, абс.(%) (n=22)	p	ВШ (95% ДІ)
Переддіабет	немає	82 (81,2)	16 (72,7)	0,37	1,62 (0,6 – 4,68)
	є	19 (18,8)	6 (27,3)		
АГ	немає	24 (23,8)	6 (27,3)	0,73	0,83 (0,3 – 2,36)
	є	77 (76,2)	16 (72,7)		

Зіставлення отриманих показників з літературними даними [154], хоч і вірогідно не підтверджує зв'язок генотипів CG та GG поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 з ССЗ та ЦД 2 типу, однак вищий показник КА та нижчий ступінь стеатозу печінки опосередковано підвищує ризик ССЗ та знижує ризик ЦД 2 типу у них.

За результатами проведеного молекулярно-генетичного тестування поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 розповсюдженість мінорної алелі G серед досліджених хворих склала 18 %. Отже, за нашими даними встановлено наступні лабораторно-інструментальні особливості у носіїв мутантної алелі G (n=22) поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2: вірогідно вищі показники ІМТ (p=0,03), глюкози (p=0,02), інсуліну (p <0,0001) та С-пептиду натще (p=0,02), АЛТ (p=0,04), ГГТП (p <0,0001), ЗХС (p=0,03), ТГ (p=0,002), ХС ЛПНЩ (p=0,004), ХС ЛПДНЩ (p=0,001), КА (p <0,0001), а показники КПЗ (p=0,002), стимульованого інсуліну (p <0,0001), сечової кислоти (p=0,008) та ХС ЛПВЩ (p <0,0001) вірогідно

нижчими порівняно з СС генотипом (n=101). Згідно аналізу результатів асоціації генотипу CG та GG поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 з вищезазначеними показниками встановлено, що генотип CG та GG в 3 рази знижував шанс мати 2 і 3 ступінь стеатозу, проте підвищував в 4 рази шанс мати 2 і 3 ступінь ожиріння та в 17 разів – мати вищий верхньої межі норми показник КА та в 5 разів вищий верхньої межі норми показник АЛТ. Також, генотип CG та GG в 11 разів підвищував шанс мати показник >12 мОд\л та в 6 разів знижував шанс для показника стимульованого інсуліну(t=120хв) >41 мОд\л. Нижчий ступінь стеатозу печінки та вищий показник КА у носіїв мутантної алелі G поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 можуть бути пов'язані з захистом від розвитку стеатозу печінки та ЦД 2 типу, але водночас підвищувати ризик ССЗ.

Результати дослідження, подані у цьому розділі, опубліковані у наступних наукових працях:

1. Шипулін ВП, Руденко ММ, Коляда ОК, Мельник НГ. Клініко-генетичні особливості пацієнтів з ожирінням та неалкогольною жировою хворобою печінки. *Гастроентерологія*. 2020; 54(4):44–49. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку) [313].
2. Шипулін ВП, Чернявський ВВ, Мельник НГ. Роль поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ у хворих на ожиріння та НАЖХП. *Academic research in multidisciplinary innovation: Abstracts of XI International Scientific and Practical Conference*. November 30 – December 03, 2020. Amsterdam, Netherlands 2020. 15-16 pp.: 232–237. Available at : DOI: 10.46299/ISG.2020.II.XI. URL: <https://isg-konf.com>. (Автором проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку) [314].

РОЗДІЛ 4

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ У ПОЄДНАННІ З НАЖХП З УРАХУВАННЯМ КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПАЦІЄНТІВ

4.1 Аналіз даних УЗ-стеатометрії, антропометричних та метаболічних показників у пацієнтів на тлі 12-тижневого лікування

За результатами лікування хворих на ожиріння та НАЖХП, через 12 тижнів спостереження в обох групах спостерігали клінічне покращення, яке у пацієнтів обох груп корелювало з відповідними показниками лабораторних, ультразвукових, антропометричних даних (табл. 4.1). Як видно з таблиці 4.1 та рисунку 4.1, хоча і медіанні значення показника КПЗ до лікування в обох групах вірогідно відрізнялися ($p=0,02$), а медіанні значення КПЗ після лікування не відрізнялися ($p=0,44$), проте вірогідним було зменшення показника КПЗ ($p < 0,001$) в 1 групі щодо 2 групи. Отже, за результатами пацієнтів з ожирінням та НАЖХП на тлі 12-тижневого лікування виявлено найбільш істотне зменшення показників стеатозу печінки у пацієнтів, що додатково до немедикаментозного лікування приймали піоглітазон у добовій дозі 15 мг.

Таблиця 4.1

Динаміка показників стеатозу печінки у хворих на ожиріння з НАЖХП на тлі 12-тижневого лікування, Me (QI–QIII)

Показник, од. вимірювання	Група хворих	До лікування	Після лікування
КПЗ, дБ\см	1 (n=61)	2,61 (2,47 – 2,77)*	2,23 (2,1 – 2,33)
	2 (n=62)	2,47 (2,28 – 2,69)	2,23 (2,15 – 2,38)

Примітки:

- * – $p < 0,05$ щодо 2 групи до лікування;
- # – $p < 0,05$ щодо 2 групи після лікування.

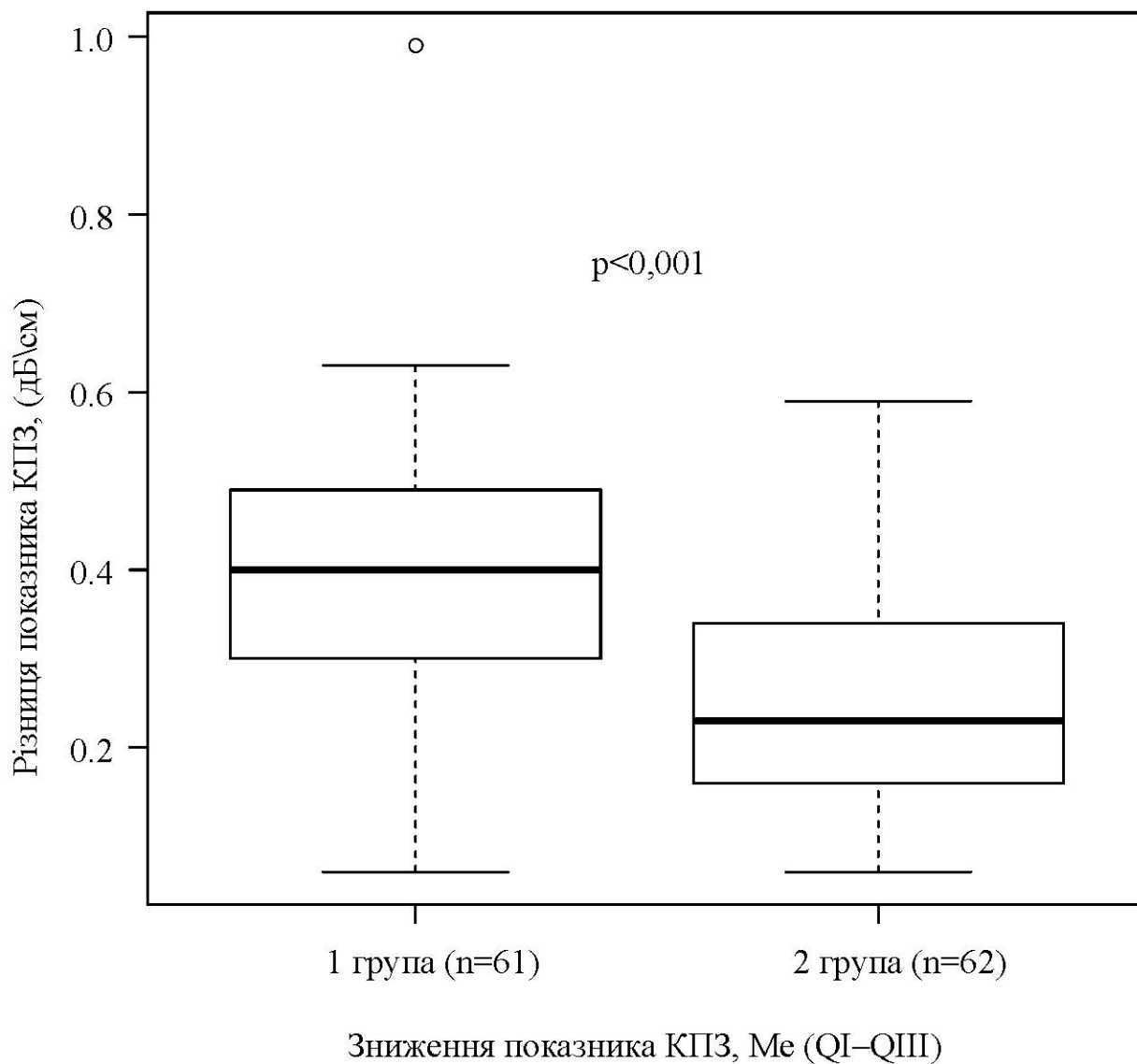


Рисунок 4.1. Зменшення ступеня стеатозу на тлі 12-тижневого лікування в двох групах

Через 12 тижнів лікування спостерігали зниження антропометричних показників (табл. 4.2), з яких вірогідно відрізнялися показники ваги ($p < 0,05$), ОТ ($p < 0,0001$) та ОС ($p < 0,0001$), жиру ($p < 0,05$) в 1 групі щодо 2 групи паралельно зі зменшенням показників ІМТ та СТС, які вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$) (табл. 4.2 та рис. 4.2).

Динаміку змін антропометричних даних наведено в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Динаміка антропометричних даних у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП на тлі 12-тижневого лікування, Ме (QI–QIII)

Показник, од. вимірювання	Група хворих	До лікування	Після лікування
Вага, кг	1 (n=61)	100 (91,5 – 108,5)	85,90 (79,20 – 92,40)#
	2 (n=62)	100 (91,0 – 109,0)	91,45 (83,92 – 99,58)
ІМТ, кг\м ²	1 (n=61)	33,4 (31,2 – 36,0)	29,11 (27,43 – 31,16)
	2 (n=62)	32,6 (31,4 – 35,5)	29,95 (28,49 – 32,5)
ОТ, см	1 (n=61)	108,78 (105,97 – 111,33)	94,00 (91,4 – 98,40)###
	2 (n=62)	108,78 (106,48–111,33)	98,95 (95,9 – 100,18)
ОС, см	1 (n=61)	111,93 (110,76 – 112,9)	99,8 (97,40 – 101,9)###
	2 (n=62)	111,77 (110,76 – 112,8)	104,2 (101,83 – 105,8)
СТС	1 (n=61)	0,97 (0,954 – 0,98)	0,95 (0,92 – 0,98)
	2 (n=62)	0,972 (0,958 – 0,987)	0,95 (0,93 – 0,97)
Відсоток жирової маси в організмі,%	1 (n=61)	34,6 (32,13 – 38,89)	24,62 (20,66 – 30,57)#
	2 (n=62)	35,97 (33,67 – 41,34)	28,09 (25,24 – 31,59)
Вісцеральний жир	1 (n=61)	12 (10,0 – 15,0)	10 (9 – 12,00)
	2 (n=62)	12 (11,0 – 14,0)	10 (9 – 11,75)

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ щодо 2 групи до лікування;
2. # – $p < 0,05$ щодо 2 групи після лікування;
3. ### – $p < 0,0001$ щодо 2 групи після лікування.

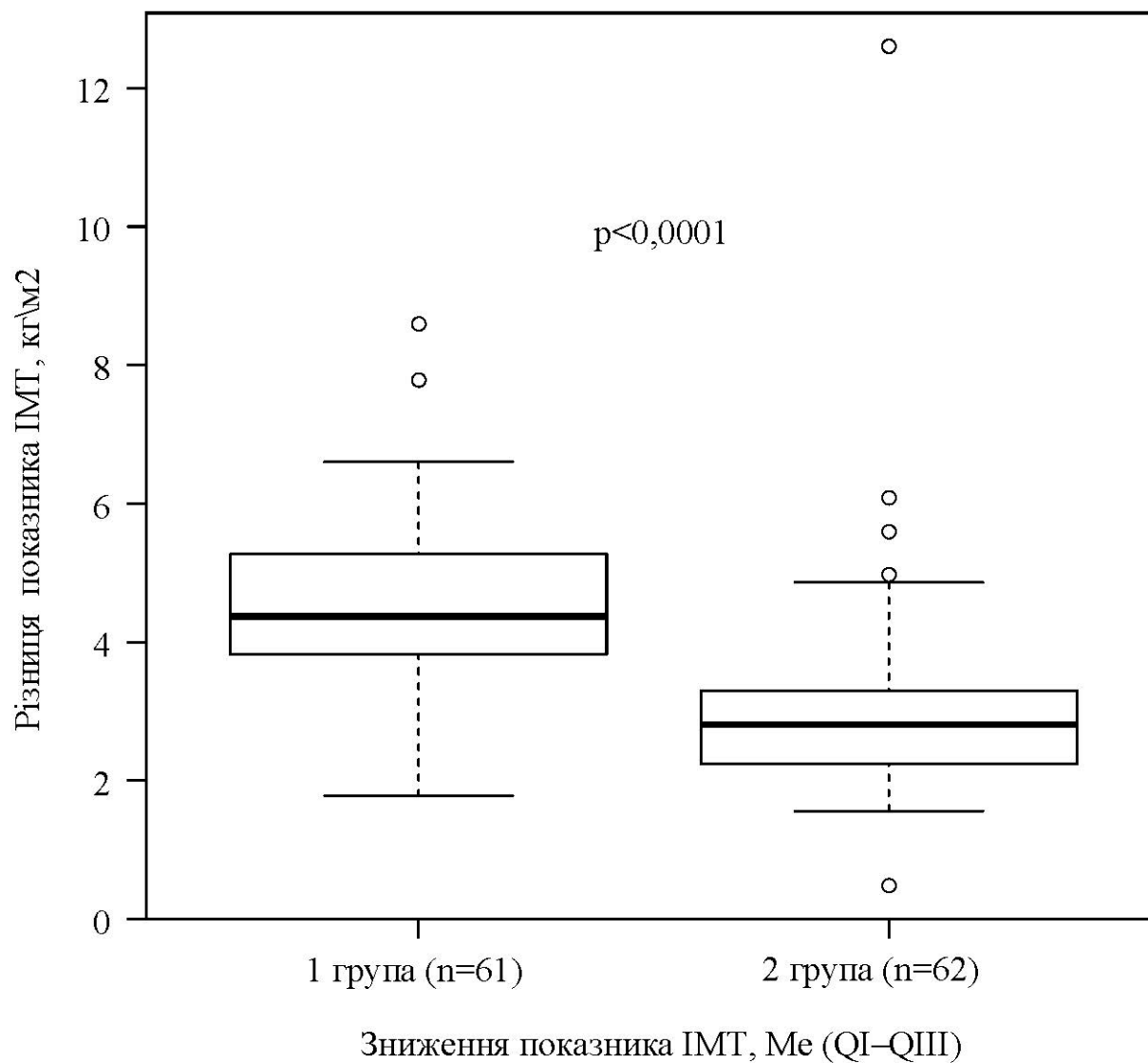


Рисунок 4.2. Зменшення маси тіла згідно показника ІМТ на тлі 12-тижневого лікування в двох групах

В результаті порівняльного аналізу показників біохімічного аналізу крові (табл. 4.3) виявлено, що вірогідно зменшилися в динаміці значення сечової кислоти ($p < 0,05$) в 1 групі порівняно з 2 групою. Так, серед інших показників хоч і спостерігали тенденцію до їхнього зниження 1 групі, але їхні медіанні значення після лікування вірогідно не відрізнялися між групами ($p > 0,05$).

Таблиця 4.3

Динаміка показників біохімічного аналізу крові у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП на тлі 12-тижневого лікування, Me (QI–QIII)

Показник, од. вимірювання	Група хворих	До лікування	Після лікування
Загальний білок, г\л	1 (n=61)	72,9 (68,1 – 77,7)	74,7 (71,9 – 78,40)
	2 (n=62)	73,7 (69,2 – 75,95)	75,3 (70,8 – 78,85)
Альбумін, г\л	1 (n=61)	44,00 (41,69 – 48,38)	46,00 (39,3 – 48,90)
	2 (n=62)	45,43 (42,45 – 49,0)	44,75 (39,2 – 49,25)
Загальний білірубін, мкмоль\л	1 (n=61)	11,90 (8,80 – 17,9)	15,9 (13,50 – 17,2)
	2 (n=62)	11,85 (9,85 – 16,2)	12,3 (8,65 – 16,7)
Прямий білірубін, мкмоль\л	1 (n=61)	3,50 (1,7 – 4,94)	2,7 (1,6 – 3,6)
	2 (n=62)	3,0 (1,6 – 4,50)	2,8 (1,7 – 3,9)
АЛТ, Од\л	1 (n=61)	35,30 (24,80 – 49,90)	22,3 (17,00 – 29,5)
	2 (n=62)	38,25 (27,53 – 51,13)	22,1 (17,48 – 33,8)
АСТ, Од\л	1 (n=61)	27 (24,50 – 31,0)	18,60 (16,80 – 21,20)
	2 (n=62)	28 (24,85 – 33,4)	18,95 (16,33 – 22,34)
ГГТП, Од\л	1 (n=61)	49,80 (41,80 – 60,50)	33,7 (28,7 – 37,70)
	2 (n=62)	56,05 (43,93 – 69,03)	34,9 (29,4 – 39,18)
ЛФ, Од\л	1 (n=61)	74,20 (59,60 – 102,50)	146,20 (103,5 – 191,70)
	2 (n=62)	81,75 (61,13 – 108,25)	148,15 (112,8 – 197,95)
Креатинін, мкмоль\л	1 (n=61)	161,50 (109,5 – 273,0)	84,30 (74,50 – 91,60)
	2 (n=62)	170,65 (130,1– 275,33)	86,65 (71,78 – 96,68)
Сечова кислота, мкмоль\л	1 (n=61)	367,70 (341,4 – 384,4)	251,7 (214,30 – 302,7)#
	2 (n=62)	378,65 (361,2 – 387,0)	302,4 (257,05 – 326,1)
Феритин, мкг\л	1 (n=61)	161,50 (109,5 – 273,0)	111,3 (77,10 – 185,50)
	2 (n=62)	170,65 (130,1 – 275,33)	117,6 (98,78 – 210,83)

Продовж. табл. 4.3

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ щодо 2 групи до лікування;
2. # – $p < 0,05$ щодо 2 групи після лікування.

Відповідно до отриманих нами даних ліпідограми (табл. 4.4), піоглітазон вірогідно зменшив рівень ТГ ($p < 0,05$) та підвищив рівень ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$). Також слід зазначити, що він вірогідно знизив рівень ХС ЛПДНЩ ($p < 0,05$). Так, вплив на зниження рівнів ЗХС і ХС ЛПНЩ невірогідний ($p > 0,05$). В цілому динаміка зниження серцево-судинного ризику згідно показника КА через 12 тижнів лікування була вірогідною ($p < 0,05$).

Таблиця 4.4

Динаміка показників ліпідного спектру крові у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП на тлі 12-тижневого лікування, Ме (QI–QIII)

Показник, од. вимірювання	Група хворих	До лікування	Після лікування
ЗХС, ммоль/л	1 (n=61)	5,81 (5,49 – 6,06)	5,12 (4,830 – 5,32)
	2 (n=62)	5,92 (5,51 – 6,09)	5,15 (4,835 – 5,35)
ТГ, ммоль/л	1 (n=61)	1,79 (1,65 – 2,15)	1,38 (1,27 – 1,63)#
	2 (n=62)	1,94 (1,63 – 2,08)	1,59 (1,36 – 1,73)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1 (n=61)	1,33 (1,25 – 1,39)	1,64 (1,52 – 1,70)#
	2 (n=62)	1,31 (1,23 – 1,40)	1,54 (1,43 – 1,65)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1 (n=61)	3,55 (3,25 – 3,92)	2,77 (2,49 – 3,02)
	2 (n=62)	3,73 (3,275 – 3,93)	2,91 (2,55 – 3,06)
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1 (n=61)	0,81 (0,75 – 0,97)	0,62 (0,58 – 0,75)#
	2 (n=62)	0,9 (0,75 – 0,97)	0,74 (0,63 – 0,79)
КА	1 (n=61)	3,37 (3,04 – 3,72)	2,11 (1,91 – 2,31)#
	2 (n=62)	3,39 (3,16 – 3,68)	2,27 (2,12 – 2,51)

Продовж. табл. 4.4

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ щодо 2 групи до лікування;
2. # – $p < 0,05$ щодо 2 групи після лікування.

Зіставлення отриманих показників ПГТТ (табл. 4.5) свідчать про те, що динаміка зміни мала статистично вірогідний характер для зниження значень стимульованого інсуліну та С-пептиду натще та індексу НОМА-IR ($p < 0,05$). Показники глюкози натще, глюкози $t=120$ хв, інсуліну натще мали тенденцію до зниження, однак зниження показників між групами не було вірогідним ($p > 0,05$). Так як рівень С-пептиду $t=120$ хв в 1 групі вірогідно відрізнявся до лікування ($p < 0,05$), тому після лікування вірогідність різниці між групами не приймаємо вірогідним ($p < 0,05$).

В цілому динаміка показників ПГТТ з одночасним визначенням інсуліну та С-пептиду у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП істотніша в групі додаткового прийому піоглітазону, на що вказує вірогідний показник стимульованого інсуліну та С-пептиду натще порівняно з групою порівняння.

Таблиця 4.5

Динаміка показників перорального глюкозо-толерантного тесту з одночасним визначенням інсуліну та С-пептиду у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП на тлі 12-тижневого лікування, Me (QI–QIII)

Показник, од. вимірювання	Група хворих	До лікування	Після лікування
1	2	3	4
Глюкоза натще, ммоль/л	1 (n=61)	4,89 (4,54 – 5,40)	4,6 (4,30 – 4,8)
	2 (n=62)	5,09 (4,63 – 5,37)	4,5 (4,23 – 4,9)
Глюкоза $t=120$ хв, ммоль/л	1 (n=61)	5,0 (4,70 – 5,80)	4,6 (4,40 – 5,5)
	2 (n=62)	5,1 (4,89 – 5,78)	5,0 (4,33 – 5,5)

Продовж. табл. 4.5

1	2	3	4
Інсулін натще, мОд\л	1 (n=61)	9,76 (7,67 – 12,53)	7,01 (5,33 – 8,50)#
	2 (n=62)	10,70 (9,59 – 12,39)	8,40 (6,93 – 9,74)
Інсулін t=120 хв, мОд\л	1 (n=61)	54,89 (44,29 – 69,30)	39,7 (27,74 – 53,34)
	2 (n=62)	57,08 (39,90 – 68,19)	43,1 (31,28 – 52,84)
С-пептид натще, мг/л	1 (n=61)	2,70 (2,45 – 3,06)	1,93 (1,63 – 2,13)#
	2 (n=62)	2,73 (2,52 – 2,94)	2,08 (1,8 – 2,33)
С-пептид t=120 хв, мг/л	1 (n=61)	6,89 (5,65 – 7,93)*	4,36 (3,84 – 6,04)#
	2 (n=62)	7,55 (6,41 – 8,40)	5,43 (4,68 – 6,72)
Індекс НОМА-IR	1 (n=61)	2,78 (2,11 – 3,41)	1,43 (1,09 – 1,81)#
	2 (n=62)	2,84 (2,23 – 3,29)	1,68 (1,33 – 2,15)

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ щодо 2 групи до лікування;
2. # – $p < 0,05$ щодо 2 групи після лікування.

Отже, у хворих 1 групи вірогідним було зниження показників ваги ($p < 0,05$), ОТ ($p < 0,0001$), ОС ($p < 0,0001$), відсоток жирової маси в організмі ($p < 0,05$), ТГ ($p < 0,05$) ХС ЛПДНЩ ($p < 0,05$), КА ($p < 0,05$), сечової кислоти ($p < 0,05$), інсуліну ($p < 0,05$) та С-пептиду натще ($p < 0,05$), С-пептид t=120 хв ($p < 0,05$), індексу НОМА-IR ($p < 0,05$) та підвищення рівня ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$) відповідно, порівняно з 2 групою.

4.2 Результати анкетування прихильності до лікування на тлі 12-тижневого лікування

В таблиці 4.6 наведено результати мотиваційного опитувальна-самозвіту прихильності до лікування початковий рівень прихильності до лікування згідно результатів мотиваційного опитувальника-самозвіту склав 70 (65 – 80) % в 1 групі та 70 (65 – 80) % в 2 групі відповідно ($p=0,78$). Отримані показники відповідали середньому рівню прихильності до лікування. За нашими даними, через 12 тижнів лікування виявлено, що кінцева прихильність в 1 групі була вірогідно вищою 65,0 (57,5 – 80) % в 1 групі, проти 57,5 (50,0 – 70,0) % в 2 групі ($p=0,002$).

Таблиця 4.6

Результати мотиваційного опитувальна-самозвіту прихильності до лікування хворих на ожиріння та НАЖХП, Me(QI–QIII)

Показник, од. вимірювання	Група хворих	Група хворих	
		На початку (10 днів)	Через 12 тижнів
Прихильність до лікування, %	1 (n = 61)	70 (65 – 80)	65,0 (57,5 – 80)*
	2 (n = 62)	70 (65 – 80)	57,5 (50,0 – 70,0)

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ щодо 2 групи на початку лікування;
2. # – $p < 0,05$ щодо 2 групи через 12 тижнів лікування.

В результаті порівняльного аналізу (табл. 4.7) прихильності до медикаментозного лікування згідно опитувальника MMAS-4 у пацієнтів 1 групи виявлено, що більшість пацієнтів – 50 (81,97 %) мали переважно високий рівень початкової прихильності та 8 (13,11%) – середній. Кінцевий рівень прихильності до медикаментозного лікування вірогідно став нижчим ($p < 0,05$), проте достатнім для оцінки, так як більшість – 56 пацієнтів (91,8%) мали високий і середній рівень прихильності.

Таблиця 4.7

Розподіл початкового та кінцевого рівня прихильності до медикаментозного лікування згідно опитувальника MMAS-4 у пацієнтів 1 групи (n=61)

Рівень прихильності	Початковий (через 10 днів від початку лікування)	Кінцевий (через 12 тижнів лікування)
Високий (4 бали)	50 (81,97 %)*	33 (54,1 %)
Середній (2 бали)	8 (13,11 %)*	23 (37,70 %)
Низький (0-1)	3 (4,92 %)	5 (8,20 %)

Примітка. * – $p < 0,05$ щодо кінцевої прихильності.

Аналіз результатів мотиваційного опитувальника-самозвіту прихильності до лікування виявив можливість суб'єктивної оцінки прихильності та вірогідний вплив на рівень мотивації пацієнтів. Так, у хворих на ожиріння та НАЖХП вивчено прихильність до лікування на початку лікування та через 12 тижнів лікування та виявлено середній рівень дотримання рекомендацій.

4.3 Кореляційні зв'язки між метаболічними показниками та показниками ступеня стеатозу печінки

Проміжним етапом було визначення кореляційних зв'язків між метаболічними показниками та показниками ступеня стеатозу печінки для наступного вибору показників для багатоваріантного регресійного аналізу.

Показники ІМТ мали вірогідний сильний прямо-пропорційний зв'язок з рівнями інсуліну ($r=0,7$) та С-пептиду ($r=0,8$) натще та середньої сили зв'язок з ОТ ($r=0,51$) ($p < 0,05$) (рис. 4.3).

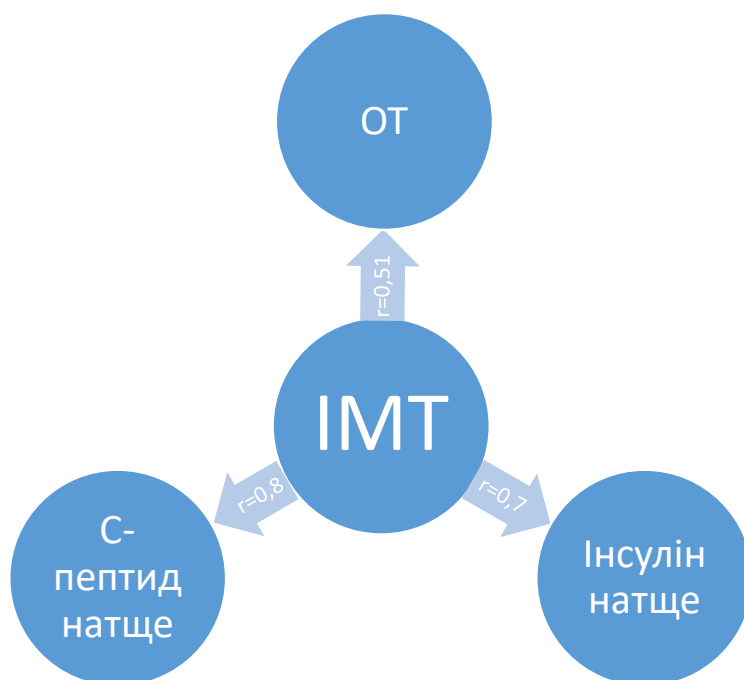


Рисунок 4.3. Кореляційні зв'язки показника ІМТ

Рівні АЛТ мали вірогідний сильний прямо-пропорційний зв'язок з рівнями АСТ ($r=0,89$), ГГТП ($r=0,62$) та феритину ($r=0,79$) ($p < 0,05$) (рис. 4.4).

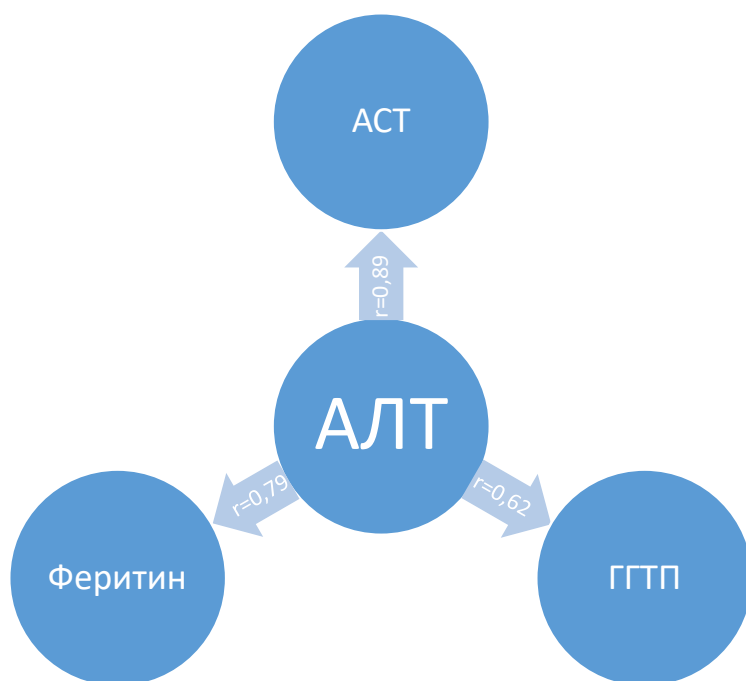


Рисунок 4.4. Кореляційні зв'язки показника АЛТ

Також слід зазначити, що рівні ЗХС мали вірогідний сильний прямопропорційний зв'язок з рівнями сечової кислоти ($r=0,64$), ТГ ($r=0,65$) та ХС ЛПНЩ ($r=0,84$) ($p < 0,05$) (рис. 4.5).

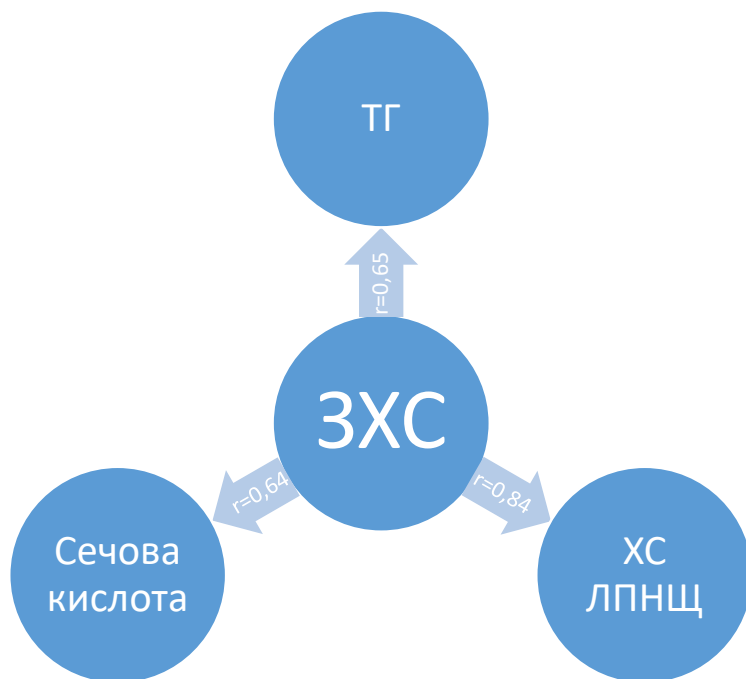


Рисунок 4.5. Кореляційні зв'язки показника ЗХС

Виявлено, що рівні ХС ЛПДНЩ мали вірогідний сильний прямо-пропорційний зв'язок з показниками стеатозу до лікування ($r=0,7$), ТГ ($r=0,75$) та слабкий обернено-пропорційний зв'язок зі значеннями ХС ЛПВЩ ($r= -0,44$) ($p <0,05$) (рис 4.6).

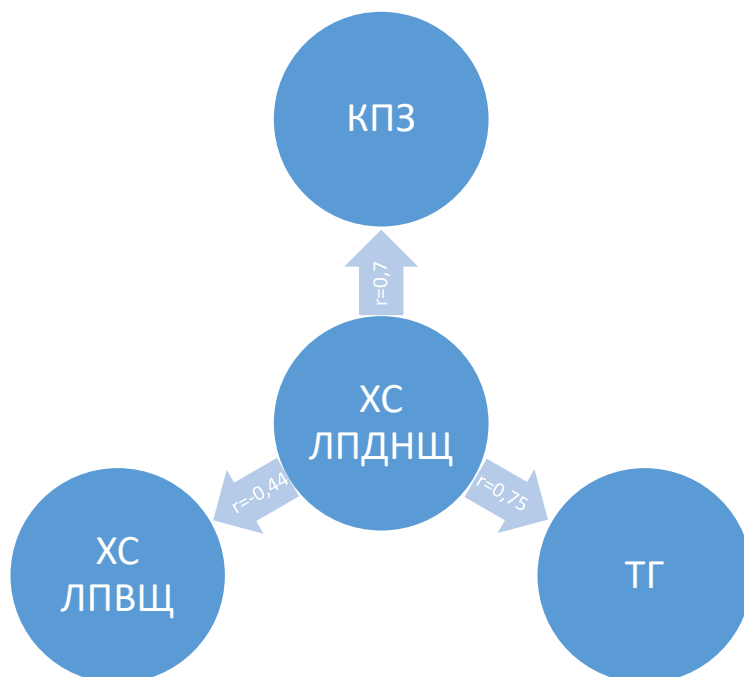


Рисунок 4.6. Кореляційні взаємозв'язки показника ХС ЛПДНЩ

На рисунку 4.7 зображені кореляційні взаємозв'язки стимульованого інсуліну.

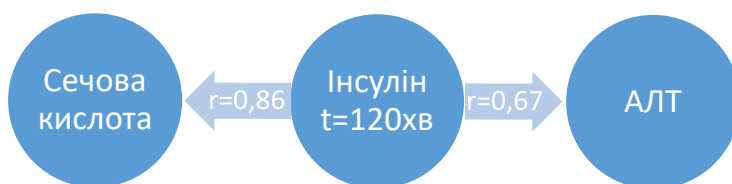


Рисунок 4.7. Кореляційні взаємозв'язки стимульованого інсуліну

Також рівні стимульованого інсуліну мали вірогідний сильний прямо-пропорційний зв'язок з рівнями сечової кислоти ($r=0,86$) та АЛТ ($r=0,67$) ($p < 0,05$) (рис. 4.7).

Показники КПЗ – мали вірогідний середньої сили прямо-пропорційний зв'язок з показниками ХС ЛПДНЩ ($r=0,7$) ($p < 0,01$) та НОМА-ІР ($r=0,6$) ($p < 0,05$) (рис. 4.8).



Рисунок 4.8. Кореляційні взаємозв'язки показника КПЗ

Наразі отримані кореляційні зв'язки показників сечової кислоти з інсуліновою чутливістю, а індексу НОМА-ІР зі стеатозом, також підтверджуються літературними даними зв'язку сечової кислоти та прогресування НАЖХП. Так, підвищення рівня сечової кислоти вважається беззаперечним фактором прогресування НАЖХП, як і феритин, що посилює оксидативний стрес [292].

Залежність різниці показників стеатозу від кінцевої прихильності до лікування відображено в таблиці 4.8.

Зменшення показників стеатозу мало вірогідний середньої сили прямо-пропорційний зв'язок з кінцевою прихильністю ($r=0,52$) незалежно від методу лікування ($p < 0,05$) (табл. 4.8 та рис. 4.9).

Таблиця 4.8

Показник, од. вимірювання	Кінцева прихильність, %			
	Пацієнти 1 групи (n=61)		Пацієнти 2 групи (n=62)	
	r	p-рівень	r	P
Δ КПЗ, дБ\см	0,54	0,002	0,51	0,01

Примітка. * – $p < 0,05$ щодо 2 групи.

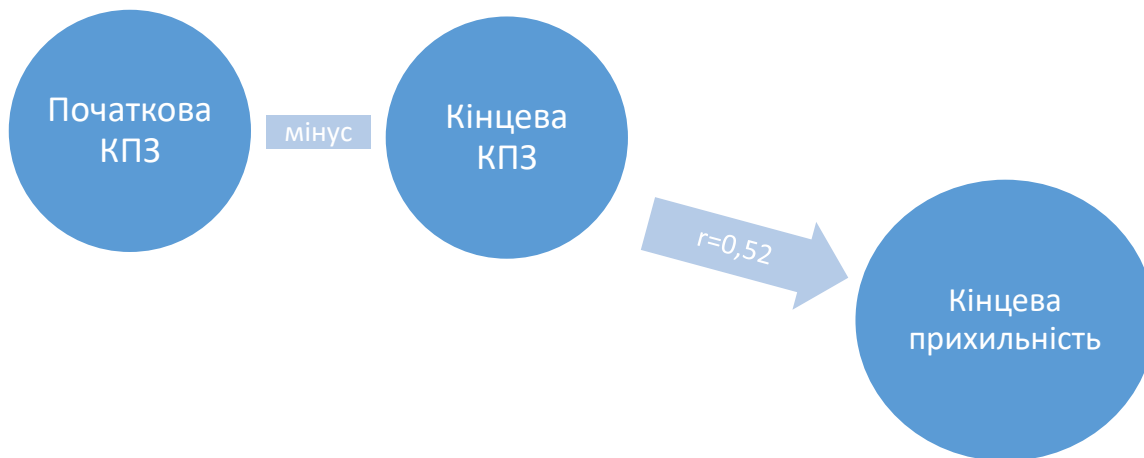


Рисунок 4.9. Кореляційні взаємозв'язки динаміки показників стеатозу з прихильністю

Так, кореляційні взаємозв'язки між метаболічними показниками показують їх тісний зв'язок як з показниками стеатозу печінки, так і безпосередньо їх вірогідно прогностичну роль в лікуванні.

4.4 Аналіз показників ступеня стеатозу, індексу маси тіла та перорального глюкозо-толерантного тесту з одночасним визначенням інсуліну та С-пептиду та їх динаміки на тлі 12-тижневого лікування у носіїв різних генотипів поліморфізму C>G (rs1801282) гена PPAR- γ 2

На передостанньому етапі дослідження порівнювалися показники ступеня стеатозу печінки, ІМТ, ПГТТ з одночасним визначенням інсуліну та С-пептиду, феритину та сечової кислоти до лікування та їх динаміку на тлі 12-тижневого лікування у носіїв різних генотипів поліморфізму C>G Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2. Позаяк носіїв GG генотипу було лише троє, для порівняння показників в групах використовували модель домінантного типу успадкування для мутантної алелі G, об'єднавши CG та GG генотипи в одну групу.

В результаті порівняльного аналізу показників (табл. 4.9) виявлено, що показники в групах з носіями CC та CG або GG генотипів вірогідно відрізнялися в досліджуваних групах тільки для ІМТ в групі порівняння ($p < 0,05$), а показник КПЗ – між групами піоглітазону та порівняння ($p < 0,05$) відповідно. Крім того, вони мали вищі показники ІМТ, глюкози натще, менше значення КПЗ, але вірогідної відмінності між групами виявлено не було ($p > 0,05$). Носії мутантної алелі G (CG та GG генотипи) до лікування мали вірогідно вищі показники інсуліну ($p < 0,001$) та С-пептиду натще ($p = 0,04$) порівняно з CC генотипом в основній групі і нижчі показники інсуліну $t = 120$ хв ($p < 0,001$) порівняно з іншими групами CC генотипу. Вірогідної відмінності у рівнях глюкози натще, стимульованого С-пептиду та феритину між групами не було виявлено ($p > 0,05$).

Отож, пацієнти з генотипами CG або GG у групі випадків мали значно більш високий рівень інсуліну натще і менш високий стимульований рівень інсуліну, що може бути пов'язано зі зниженою експресією гена PPAR- γ 2 та активацією пов'язаних з ним згаданих вище транскрипційних факторів [33].

Таблиця 4.9

Результати порівнянь даних ультразвукової стеатометрії, антропометричних та метаболічних показників до лікування у носіїв різних генотипів поліморфізму C>G (rs1801282) гена PPAR- γ 2 гена PPAR- γ 2, Me (Q_I–Q_{III})

Показники, од. вимірювання	Група хворих				p
	Пацієнти 1 групи з CC генотипом (n=50)	Пацієнти 1 групи з CG та GG генотипом (n=11)	Пацієнти 2 групи з CC генотипом (n=51)	Пацієнти 2 групи з CG та GG генотипом (n=11)	
1	2	3	4	5	6
ІМТ, кг\м ²	33,44 (31,56–35,9)	34,57 (30,67–38,38)	31,91 ⁴ (30,93–34,75)	36,03 ³ (34,85–41,83)	0,02
КПЗ, дБ\см	2,65 ⁴ (2,48–2,78)	2,48 (2,28–2,53)	2,51 (2,28–2,76)	2,34 ¹ (2,28–2,45)	0,001
Глюкоза натще, ммоль\л	4,83 (4,50–5,30)	5,40 (4,80–5,55)	4,89 (4,61–5,29)	5,30 (4,98–5,58)	0,14
Глюкоза t=120 хв, ммоль\л	5,08 (4,8–5,8)	4,9 (4,43–5,21)	5,1 (4,8–5,8)	5,1 (4,97–5,55)	0,38
Інсулін натще, мОд\л	9,03 ^{2,4} (7,31–10,66)	15,38 ^{1,3} (11,52–20,10)	10,62 ² (9,55–12,05)	14,63 ¹ (12,10–16,91)	<0,001

Продовж. табл. 4.9

1	2	3	4	5	6
Інсулін t=120 хв, мОд\л	58,74 ^{2,4} (45,54–73,25)	44,95 ^{1,3} (30,11–48,02)	58,72 ^{2,4} (51,99–72,97)	33,58 ^{1,3} (25,65–44,14)	<0,001
С-пептид натще, мкг\л	2,69 (2,45–3,0)	3,01 (2,44–3,25)	2,65 ⁴ (2,45–2,87)	2,97 ³ (2,86–3,59)	0,04
С-пептид t=120 хв, мкг\л	7,20 (5,66–7,93)	6,80 (4,98–7,75)	7,68 (6,44–8,44)	7,10 (5,64–7,73)	0,07
Феритин, мкг\л	159,53 (109,00–273,03)	206,90 (128,53–325,59)	170,77 (124,98–280,30)	150,85 (134,32–198,89)	0,66
Сечова кислота, мкмоль\л	367,30 ³ (341,37–385,12)	367,66 (340,13–383,48)	380,77 ^{1,4} (366,19–397,52)	354,27 ³ (326,76–364,07)	0,001

Примітки:

- ¹ – p < 0,05 щодо 1 групи з генотипом CC;
- ² – p < 0,05 щодо 1 групи з генотипами CG та GG;
- ³ – p < 0,05 щодо 2 групи з генотипом CC;
- ⁴ – p < 0,05 щодо 2 групи з генотипами CG та GG.

Таблиця 4.10

Результати порівнянь різниці даних ультразвукової стеатометрії, антропометричних та метаболічних показників через 12 тижнів у носіїв різних генотипів поліморфізму C>G (rs1801282) гена PPAR- γ 2, \bar{X} (95% ДІ)

Показники, од. вимірювання	Група хворих				p
	Пацієнти 1 групи з CC генотипом (n=50)	Пацієнти 1 групи з CG та GG генотипом (n=11)	Пацієнти 2 групи з CC генотипом (n=51)	Пацієнти 2 групи з CG та GG генотипом (n=11)	
1	2	3	4	5	6
ІМТ, кг\м2	-4,41 ³ (-4,68; -4,14)	-5,43 ³ (-6,39; -4,47)	-2,81 ^{1,2,4} (-3,23; -2,39)	-4,43 ³ (-5,40; -3,47)	<0,001
КПЗ, дБ\см	-0,38 ^{3,4} (-0,43; -0,34)	-0,46 ^{3,4} (-0,536; -0,373)	-0,27 ^{1,2} (-0,31; -0,24)	-0,18 ^{1,2} (-0,22; -0,14)	<0,001
Глюкоза натще, ммоль\л	-0,40 (-0,60; -0,21)	-0,32 (-0,73; 0,08)	-0,47 (-0,67; -0,27)	-0,39 (-0,84; 0,06)	0,95
Глюкоза t=120 хв, ммоль\л	-0,40 (-0,70; -0,09)	-0,21 (-0,81; 0,38)	-0,10 (-0,37; 0,17)	-0,699 (-1,36; - 0,04)	0,34
Інсулін натще, мОд\л	-2,42 ^{2,4} (-2,84; -2,00)	-7,28 ^{1,3} (-9,16; -5,39)	-2,60 ² (-3,05; -2,15)	-3,56 ¹ (-4,14; -2,98)	<0,001

Продовж. табл. 4.10

1	2	3	4	5	6
Інсулін t=120 хв, мОд\л	-15,70 (-18,37; -13,03)	-18,14 ⁴ (-21,14; -15,15)	-14,20 (-16,62; -11,78)	-8,66 ² (-12,49; -4,83)	0,02
С-пептид натще, мкг\л	-0,73 ² (-0,83; -0,63)	-1,31 ^{1,3,4} (-1,50; -1,13)	-0,68 ² (-0,79; -0,57)	-0,80 ² (-0,86; -0,73)	<0,001
С-пептид t=120 хв, мкг\л	-1,78 ² (-2,02; -1,55)	-2,92 ^{1,3} (-3,56; -2,28)	-1,74 ² (-1,99; -1,48)	-1,78 (-2,01; -1,55)	0,007
Феритин, мкг\л	-49,73 ² (-60,51; -38,96)	-107,47 ¹ (-157,38; -57,56)	-56,08 (-68,63; -43,54)	-40,77 (-52,81; -28,73)	0,03
Сечова кислота, мкмоль\л	-98,49 ² (-111,67; -85,31)	-165,30 ^{1,3,4} (-182,80; -147,80)	-97,11 ² (-108,90; -85,31)	-81,69 ² (-92,43; -70,96)	<0,001

Примітки:

1. ¹ – p < 0,05 щодо 1 групи з генотипом CC;
2. ² – p < 0,05 щодо 1 групи з генотипами CG та GG;
3. ³ – p < 0,05 щодо 2 групи з генотипом CC;
4. ⁴ – p < 0,05 щодо 2 групи з генотипами CG та GG.

Результати порівнянь динаміки антропометричних та метаболічних показників через 12 тижнів лікування у носіїв різних генотипів поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 представлені в Додатку В. Слід зазначити, що різниця вищезазначених показників мала допоміжне значення при виборі факторів для ROC-аналізу.

Як видно з таблиці 4.10, через 12 тижнів лікування найбільш істотну різницю спостерігали в групі з носіями CG та GG генотипів у рівнях інсуліну 120 хв ($p=0,02$) порівняно з 2 групою з носіями CG та GG генотипів та показників С-пептиду натще ($p < 0,001$), сечової кислоти ($p < 0,001$) порівняно з іншими групами. В 2 групі з носіями CC генотипу поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 спостерігали вірогідно меншу втрату ваги ($p < 0,001$) згідно показника ІМТ (-2,81 (-3,23; -2,39) кг), проте зниження показника ступеня стеатозу згідно показника КПЗ було вірогідним в групі піоглітазону ($p < 0,001$) незалежно від варіанту PPAR- γ 2 гена. Для аналізу впливу певного генотипу, особливо при порівнянні груп з малими вибірками носіїв ($n=11$) та отримання вірогідних результатів цього може бути недостатньо.

Слід зазначити, що загалом в групі з носіями генотипів CG та GG менш високий стимульований інсулін до лікування можна інтерпретувати як меншу їхню ІР. Наше дослідження стосувалося впливу піоглітазону на інсулінову відповідь у групах носіїв різних генотипів поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2. Хворі на ожиріння у поєднанні з НАЖХП носії CG та GG генотипів поліморфізму C>G (rs1801282) гена PPAR- γ 2 1 групи мали вірогідні відмінності у зниженні рівня інсуліну натще -7,28 (-9,16; -5,39) мОд \л ($p < 0,001$) порівняно з 1 і 2 групами носіїв CC генотипу, проте без вірогідної різниці з CG генотипом 2 групи ($p > 0,05$), а стимульованого інсуліну -18,14 (-21,14; -15,15) мОд \л ($p=0,02$) порівняно з 2 групою носіїв CG генотипу.

Отже, значення стимульованого інсуліну після лікування піоглітазоном вірогідно зменшилося у пацієнтів із генотипом CG та GG через передбачувану регуляцію афінності зв'язування агоніста рецепторів з PPAR- γ та PPAR- α . Крім того у носіїв CG та GG генотипів поліморфізму rs1801282 гена PPAR- γ 2 показники С-

пептиду натще та сечової кислоти знизилися вірогідно ($p < 0,001$) на $-1,31$ ($-1,50$; $-1,13$) мкг / л та $-165,30$ ($-182,80$; $-147,80$) мкмоль / л ($p < 0,001$) відповідно в 1 групі з носіями CG та GG генотипів порівняно з іншими групами. Можна стверджувати, що зниження сечової кислоти в сироватці крові під час лікування хворих на НАХП на тлі ожиріння також може опосередковано допомагати оцінити зниження IP під час лікування у осіб з носіями CG та GG генотипів. З іншого боку, хоч і виявлено тенденцію до більш високого рівня феритину до лікування в 1 групі з носіями цього фенотипу, проте вірогідної відмінності між групами не виявлено ($p > 0,05$). Так, наше дослідження встановило вірогідну відмінність в динаміці зменшення КПЗ ($p < 0,001$) незалежно від варіанту гена, а зниження ІМТ було найнижчим у контрольній групі з носіями генотипу CC ($p < 0,001$).

Отже, до лікування носії мутантної алелі G (CG та GG генотипи) поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 1 групи ($n=11$) мали вірогідно вищі показники інсуліну натще ($p < 0,001$) порівняно з носіями CC генотипу 1 ($n=50$) і 2 ($n=51$) груп, 2 групи ($n=11$) – показники С-пептиду натще ($p=0,04$) відповідно, порівняно з носіями CC генотипу 2 групи. Також у носіїв CG та GG генотипів 1 і 2 груп були вірогідно нижчі показники інсуліну $t=120$ хв ($p < 0,001$) порівняно з носіями CC генотипу обох груп. Так, через 12 тижнів лікування у носіїв CC генотипу 2 групи спостерігали вірогідно меншу втрату ваги ($p < 0,001$) згідно показника ІМТ ($-2,81$ ($-3,23$; $-2,39$) кг/м²), а у пацієнтів 1 групи – вірогідно менший стеатоз печінки згідно КПЗ незалежно від варіанту гена ($p < 0,001$). Також у носіїв мутантної алелі G 1 групи виявлено вірогідно найбільш суттєву різницю показників С-пептиду натще $-1,31$ ($-1,50$; $-1,13$) мкг/л ($p < 0,001$) та сечової кислоти $-165,30$ ($-182,80$; $-147,80$) мкмоль/л ($p < 0,001$) після лікування відповідно, порівняно з іншими групами, а рівень феритину ($-107,47$ ($-157,38$; $-57,56$) мкг/л) відповідно також ($p=0,03$), однак лише порівняно з носіями CC генотипу 1 групи.

Загалом отримані результати потребують подальшого уточнення на більшій вибірці хворих.

4.5 Прогнозування ефективності лікування (згідно зменшення показника ступеня стеатозу за даними УЗ-стеатометрії) з урахуванням ступеня стеатозу, методу лікування, поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 та клінічних даних

Для аналізу зв'язку ефективності лікування з методом терапії було використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. В якості результуючої ознаки було використано зниження показника КПЗ після проведення лікування. При зниженні показника КПЗ після лікування на 0,33 дБ/см і більше ефект лікування вважався досягнутим (вихідна змінна моделі $Y=0$, достатнє зниження показника КПЗ – у 55 пацієнтів), зниженні показника КПЗ після лікування менш ніж на 0,33 дБ/см ефект лікування вважався не досягнутим (вихідна змінна моделі $Y=1$, недостатнє зниження показника КПЗ – у 68 пацієнтів). В якості факторних ознак аналіз проводився для 9 змінних: піоглітазон, генотип поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, стать, вік, КПЗ до лікування, рівень прихильності до лікування, тривалість ожиріння, спроби схуднення, індекс НОМА-IR.

На першому етапі аналізу було побудовано однофакторні моделі логістичної регресії прогнозування недостатнього зниження показника КПЗ за кожною із факторних ознак. Вивчали залежність цільового зниження показника КПЗ при лікуванні НАЖХП від присутності в схемі лікування піоглітазону 15 мг на добу та інших змінних (див. матеріали і методи). Було побудовано однофакторні моделі логістичної регресії прогнозування недостатнього зниження показника КПЗ ($<0,33$ дБ/см) та виділено 5 факторних ознак: піоглітазон, варіант PPAR- γ 2 гена, значення КПЗ, кількість спроб схуднути, тривалість ожиріння в роках.

Як видно з таблиці 4.11 та 4.12, додавання піоглітазону (15 мг на добу) до схеми лікування протягом 12 тижнів в 4 рази збільшує шанси цільового зниження показника ступеня стеатозу порівняно з немедикаментозним лікуванням.

В таблиці 4.11 наведені результати регресійного аналізу.

Таблиця 4.11

Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування недостатнього зниження показника контрольованого параметру згасання

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості p відмінності коефіцієнту моделі від 0	ВШ (95% ДІ)
Піоглітазон	Ні	Референтний		
	Так	$-1,33 \pm 0,38$	0,001	0,27 (0,13–0,56)
PPAR- γ 2 генотип	CG	Референтний		
	CC	$0,87 \pm 0,52$	0,09	–
	GG	$1,23 \pm 1,31$	0,35	–
Стать	чоловіча	Референтний		
	жіноча	$-0,03 \pm 0,21$	0,93	–
Вік (на 1 рік)		$0,026 \pm 0,018$	0,13	–
КПЗ (для 0,1 дБ\см)		$-0,48 \pm 0,10$	$<0,001$	0,62 (0,51–0,76)
Прихильність до лікування (на 10%)		$-0,67 \pm 0,18$	$<0,001$	0,51 (0,36–0,73)
Тривалість ожиріння (для 5 років)		$0,57 \pm 0,16$	$<0,001$	1,77 (1,29–2,44)
Кількість попередніх спроб схуднути (для 2)		$0,92 \pm 0,18$	$<0,001$	2,51 (1,76–3,58)
Індекс НОМА-IR (на 1)		$-1,31 \pm 0,18$	0,09	-

При проведенні аналізу в однофакторних моделях логістичної регресії (табл. 4.11) виявлено зменшення ($p=0,001$) ризику недостатнього зниження показника КПЗ при використанні в терапії піоглітазону, ВШ 0,27 (95% ДІ 0,13–0,56). Не виявлено

зв'язку ризику недостатнього зниження показника КПЗ з поліморфізмом Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 ($p > 0,05$). Не виявлено зв'язку ризику недостатнього зниження показника КПЗ з віком і статтю пацієнта ($p=0,93$ і $p=0,13$ відповідно). Виявлено зменшення ($p < 0,001$) ризику недостатнього зниження показника КПЗ при більш високих початкових значеннях КПЗ до лікування, ВШ 0,62 (95% ДІ 0,51–0,76) на кожні 0,1 дБ/см зростання початкового значення контрольованого параметру згасання до лікування. Виявлено зменшення ($p < 0,001$) ризику недостатнього зниження показника КПЗ при більш високих значеннях прихильності, ВШ 0,51 (95% ДІ 0,36–0,73) на кожні 10% зростання прихильності. Виявлено зростання ($p < 0,001$) ризику недостатнього зниження показника КПЗ при збільшенні кількості спроб схуднення, ВШ 2,51 (95% ДІ 1,76–3,58) на кожні 2 спроби. Виявлено зростання ($p < 0,001$) ризику недостатнього зниження показника КПЗ при збільшенні тривалості ожиріння, ВШ 1,77 (95% ДІ 1,29–2,44) на кожні 5 років. Не виявлено зв'язку ризику недостатнього зниження показника КПЗ з індексом НОМА-IR ($p=0,09$).

На другому етапі багатоваріантного логістичного регресійного аналізу для виявлення мінімального набору факторних ознак, що сильно пов'язані із ризиком не досягнення ефекту лікування було використано метод покрокового відкидання/додавання ознак (Stepwise, із порогом відкидання $p > 0,1$ та порогом додавання $p < 0,05$) в багатофакторній моделі регресії з урахуванням всіх ознак.

Логістична модель регресії, побудована на виділеному наборі ознак адекватна (хі-квадрат= 82,2 при 6 степенях свободи, $p < 0,001$).

Створена логістична модель регресії може бути представлена формулою:

$$\ln\left(\frac{Y}{1-Y}\right) = X1 + 7,1 \times X2 + 0,79 \times X3 + 0,78 \times X4 - 1,46 \times X5 + 8,3 \quad (2.9),$$

де Y – ймовірність недостатнього зниження показника КПЗ; $X1$ – генотип поліморфізму rs1801282 PPAR- γ 2: CC-1, CG-0; $X2$ – показник стеатозу за даними УЗ-стеатометрії, дБ\см; $X3$ – спроби: 1 – 0, 2 – 1-2, 3 – 3-4, 4 – 5-6, 5 – ≥ 7 ; $X4$ – тривалість

ожиріння: 1 – 1-4, 2 – 5-9, 3 – 10-14, 4 – 15-19, 5 – ≥ 20 роки; X5 – піоглітазон: 1-так, 0-ні.

В таблиці 4.12 представлені результати багатофакторного аналізу.

Таблиця 4.12

Коефіцієнти 5-факторної моделі логістичної регресії прогнозування недостатнього зниження показника контрольованого параметру згасання ($<0,33$ дБ\см)

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості p відмінності коефіцієнту моделі від 0	ВШ (95% ДІ)
Піоглітазон	Ні	Референтний		
	Так	$-1,46 \pm 0,58$	0,01	0,23 (0,07–0,73)
PPAR- γ 2 генотип	CG	Референтний		
	CC	$4,53 \pm 1,78$	$<0,001$	92,9 (7,4–1159)
	GG	$2,82 \pm 1,96$	0,15	–
КПЗ (для 0,1 дБ\см)		$-0,71 \pm 0,18$	$<0,001$	0,49 (0,34–0,70)
Тривалість ожиріння (для 5 років)		$0,78 \pm 0,29$	0,006	2,19 (1,25–3,84)
Кількість попередніх спроб схуднути (для 2)		$0,79 \pm 0,25$	0,002	2,51 (1,76–3,58)

На рисунку 4.10 наведено криву операційних характеристик побудованої моделі.

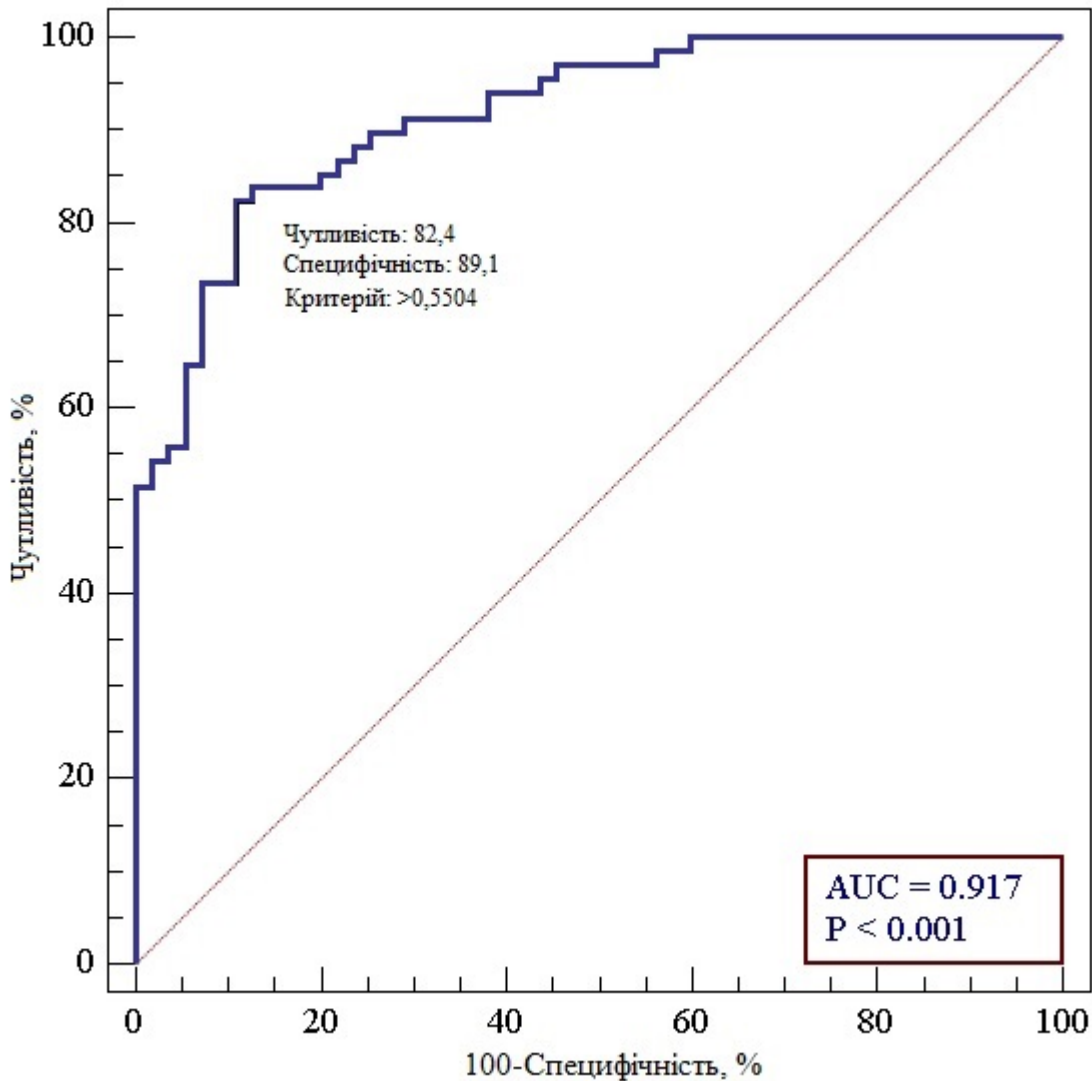


Рисунок. 4.10. ROC-крива п'ятифакторної логістичної моделі прогнозування недосягнення зменшення ступеня стеатозу згідно контрольованого параметру згасання.

Площа під кривою операційних характеристик AUC=0,92 (95% ДІ 0,85 – 0,96), що є свідченням відмінної узгодженості моделі прогнозування та сильного зв'язку набору факторних ознак: піоглітазон, генотип поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, КПЗ до лікування, тривалістю ожиріння, кількістю попередніх спроб схуднення з ризиком не досягнення ефекту лікування.

Хоч і виявлено зменшення ризику недостатнього зниження показника КПЗ при більш високих значеннях прихильності з розрахунку на кожні 10% зростання прихильності (ВШ 0,51, 95% ДІ 0,36–0,73; $p < 0,001$), однак на сВШ прогностичного значення вона не мала.

Так, при урахуванні значимих факторів ризику, встановлено зменшення ($p=0,01$) ризику недостатнього зниження показника КПЗ при використанні в терапії піоглітазону, сВШ 0,23 (95% ДІ 0,07–0,73) при стандартизації за PPAR- γ 2, КПЗ до лікування, тривалістю ожиріння, спробами схуднення. Так, виявлено асоціативний зв'язок між ефективністю піоглітазону та цільовим зниженням показника КПЗ ($\geq 0,33$ дБ\см) (ВШ 0,27, 95% ДІ 0,13–0,56; $p=0,001$), при стандартизації отриманий результат практично не відрізнявся, сВШ 0,23, 95% ДІ 0,07–0,73; $p=0,01$).

Виявлено також зростання ($p < 0,001$) ризику недостатнього зниження показника КПЗ під час лікування для пацієнтів з генотипом СС поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, сВШ 92,9 (95% ДІ 7,4–1159) порівняно з пацієнтами з генотипом СG, при стандартизації за методом лікування, КПЗ до лікування, тривалістю ожиріння, спробами схуднення. У носіїв алелі G поліморфізму гена PPAR- γ 2 ймовірно відбувається збільшення афінності зв'язування з рецептором ліганду, пояснюючи кращу терапевтичну відповідь на тіазолідиндіони у даної групи пацієнтів [315,316]. Не було виявлено відмінності ризику недостатнього зниження показника КПЗ під час лікування для пацієнтів з генотипом GG поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 порівняно з пацієнтами з генотипом СG ($p=0,15$).

Виявлено вірогідну асоціацію між цільовим зниженням показника КПЗ та первинними показниками УЗ-стеатометрії (на 0,1 дБ\см) (сВШ 0,49, 95% ДІ 0,34–0,70, $p < 0,001$), тривалістю ожиріння (на 5 років) (сВШ 2,19, 95% ДІ 1,25–3,84; $p=0,006$), а також з кількістю попередніх спроб схуднути (для 2) (сВШ 2,51, 95% ДІ 1,76–3,58, $p=0,002$). Отже, вищі показники КПЗ підвищували, а тривалості ожиріння та кількості попередніх спроб схуднути знижували близько в 2 рази шанси щодо цільового зниження показника ступеня стеатозу.

Для побудови системи прогнозування недостатнього зниження показника КПЗ в п'ятифакторній моделі логістичної регресії з використанням оптимізації за Youden Index було обрано оптимальний поріг прийняття рішення, при виборі оптимального порогу чутливість п'ятифакторної моделі становить 82,4 % (95% ДІ 71,2 %–90,5 %), специфічність моделі – 89,1 % (95% ДІ 77,8 %–95,9 %), прогностичність позитивного результату тесту – 90,3 % (95% ДІ 81,0 %–95,2 %), прогностичність негативного результату тесту – 80,3 % (95% ДІ 70,8 %–87,3 %).

Для практичного використання модель прогнозування реалізована в середовищі табличного процесора Excel. На рисунку 4.10 наведено інтерфейс побудованої системи прогнозування.

Так, використання запропонованої системи прогнозування дозволить вибрати ефективний метод лікування для конкретного пацієнта.

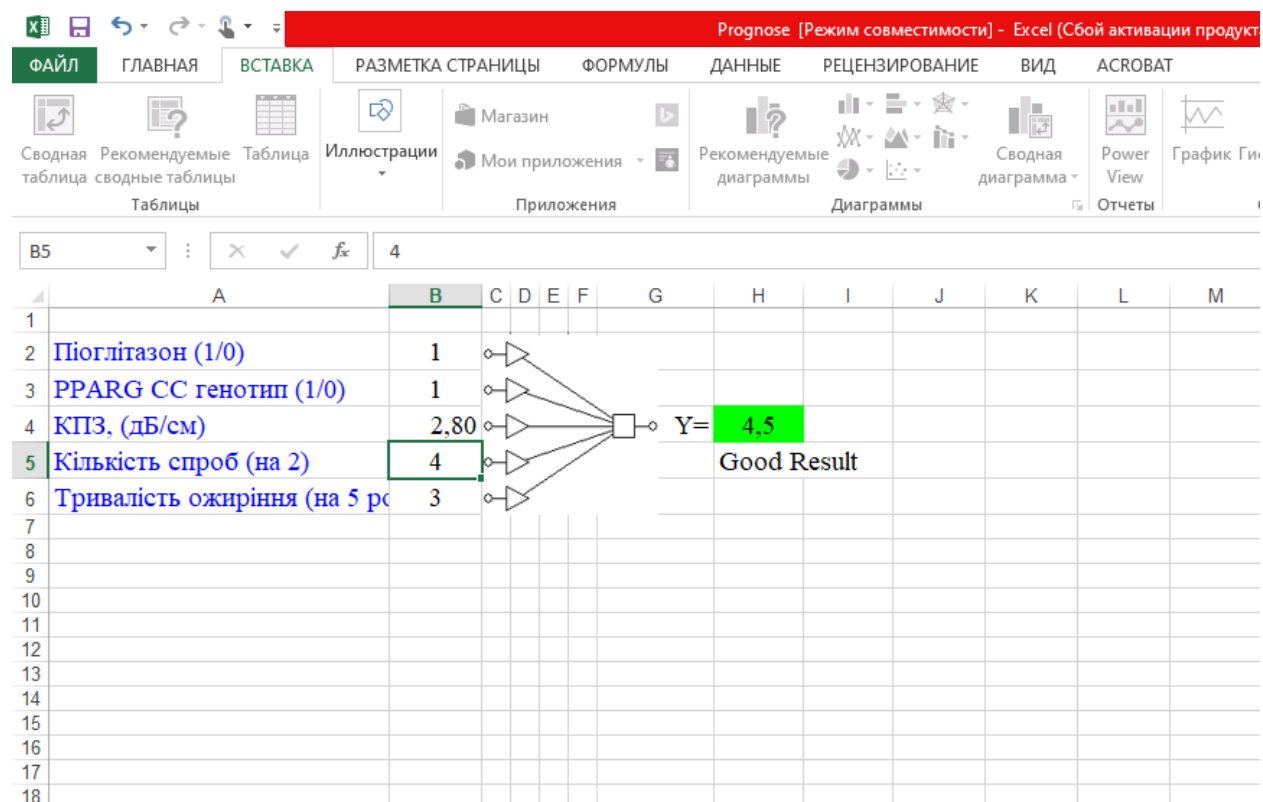


Рисунок 4.11. Інтерфейс системи прогнозування ефективності лікування хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП.

Ад'ювантна терапія ожиріння у поєднанні з НАЖХП піоглітазоном в добовій дозі 15 мг протягом 12 тижнів вірогідно зменшила показники ступеня стеатозу печінки ($p < 0,001$) Так, у хворих 1 групи вірогідним було зниження показників ваги ($p < 0,05$), ОТ ($p < 0,0001$), ОС ($p < 0,0001$), відсоток жирової маси в організмі ($p < 0,05$), ТГ ($p < 0,05$) ХС ЛПДНЩ ($p < 0,05$), КА ($p < 0,05$), сечової кислоти ($p < 0,05$), інсуліну ($p < 0,05$) та С-пептиду натще ($p < 0,05$), С-пептид $t=120$ хв ($p < 0,05$), індексу НОМА-IR ($p < 0,05$) та підвищення рівня ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$) відповідно, порівняно з 2 групою.

Зменшення показників стеатозу мало вірогідно середньої сили прямо-пропорційний зв'язок з кінцевою прихильністю ($r=0,52$) незалежно від методу лікування. Ступінь стеатозу мав вірогідно середньої сили прямо-пропорційний зв'язок з показниками індексу НОМА-IR ($r=0,6$) та ХС ЛПДНЩ ($r=0,7$).

Детальний аналіз порівнянь показники інсуліну $t=120$ хв до лікування вірогідно вищі в обох групах з носіями СС генотипу поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- $\gamma 2$. Зниження С-пептиду натще та сечової кислоти було вірогідним ($p < 0,001$) в основній групі з носіями СG та GG генотипів порівняно з іншими групами та становила -1,31 (-1,50; -1,13) мкг\л та -165,30 (-182,80; -147,80) мкмоль\л відповідно. В групі порівняння з носіями СС генотипу поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- $\gamma 2$ спостерігали вірогідно найменшу втрату ваги ($p < 0,001$) згідно показника ІМТ (-2,81 (-3,23; -2,39) кг), проте зниження показника ступеня стеатозу згідно показника КПЗ було вірогідним в групі піоглітазону ($p < 0,001$) незалежно від варіанту PPAR- $\gamma 2$ гена.

Виділено 5 факторних ознак, пов'язаних з ризиком недостатнього ($< 0,33$ дБ/см зниження показника КПЗ в процесі лікування: піоглітазон, генотип PPAR- $\gamma 2$, КПЗ, тривалість ожиріння, кількість попередніх спроб схуднути. Модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик моделі AUC=0,92 (95% ДІ 0,85–0,96).

Встановлено зменшення ($p=0,01$) ризику недостатнього зниження показника КПЗ під час лікування хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП при використанні в терапії піоглітазону, сВШ 0,23 (95% ДІ 0,07 – 0,73) при стандартизації за генотипом поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, КПЗ, тривалістю ожиріння, спробами схуднення. Виявлено зростання ($p < 0,001$) ризику недостатнього зниження показника КПЗ для пацієнтів з генотипом CC поліморфізму гена PPAR- γ 2, сВШ 92,9 (95% ДІ 7,4 – 1159) порівняно з пацієнтами з генотипом CG поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, при стандартизації за методом лікування, КПЗ до лікування, тривалістю ожиріння, спробами схуднення.

Побудовано систему прогнозування недостатнього зниження показника КПЗ під час лікування хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП, чутливість якої становить 82,4% (95% ДІ 71,2 %–90,5 %), специфічність – 89,1 % (95% ДІ 77,8 %–95,9 %), прогностичність позитивного результату тесту – 90,3 % (95% ДІ 81,0 %–95,2 %), прогностичність негативного результату тесту – 80,3 % (95% ДІ 70,8 %–87,3 %).

Отже, ад'ювантна терапія хворих на ожиріння та НАЖХП піоглітазоном покращує ступеня стеатозу та метаболічні показники. Персоніфіковане лікування хворих на ожиріння та НАЖХП піоглітазоном 15 мг на добу протягом 12 тижнів у носіїв мутантної алелі G ефективніше знижує рівень С-пептиду натще та сечової кислоти. За результатами проведеного регресійного аналізу у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП можна визначати прогнозовану ефективність лікування, враховуючи метод лікування та отримані результати УЗ-стеатометрії, опитувальника анамнестичних даних щодо ожиріння, генотипу поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2. Отже, отримані дані дозволяють стверджувати, що важливе прогностичне значення щодо ефективності лікування ожиріння у поєднанні з НАЖХП мають наступні фактори: наявність піоглітазону в схемі лікування у пацієнтів з CG генотипом поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, вищий показник ступеня стеатозу, менша тривалість ожиріння та кількість попередніх спроб схуднути.

Результати дослідження, подані у цьому розділі, опубліковані у наступних наукових працях:

1. Шипулін ВП, Мельник НГ. Потенції ад'ювантної терапії піоглітазоном неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні ожиріння. *Медична наука України*. 2020;16(1):22–30. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку) [317].

2. Shypulin V, Rudenko N, Martynchuk O, Koliada A, Guryanov V, Melnyk N. THE RS1801282 PPARG POLYMORPHISM DEPENDENT METABOLIC EFFECTS OF PIOGLITAZONE IN PATIENTS WITH OBESITY AND CONCOMITANT NAFLD. *Eureka: HS* [Internet]. 2020Sep.22 [cited 2020Nov.30];(6):15–23. (Автор провела збір матеріалу, аналіз літератури, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку) [318].

3. Шипулін ВП, Мартинчук ОА, Коляда ОК, Мельник НГ. Прогностичні чинники ефективності лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння. *Сучасна гастроентерологія*. 2020; 115(5):7–14. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку) [308].

4. Шипулін ВП, Чернявський ВВ, Мельник НГ. Метаболічні ефекти персоналізованого лікування хворих на ожиріння та неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) PPAR- γ 2. *VIII наукова сесія інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 26-27 листопада 2020 р. м. Дніпро, 2020. Гастроентерологія*. 2020; 54(4):120 (94 eng).

(Автором проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)[319].

5. Шипулін ВП, Парунян ЛМ, Тіщенко ВВ, Коляда ОК, Пономарьов ОМ, Мельник НГ. Ефективність лікування піоглітазоном у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з супутнім метаболічним синдромом залежно від наявності rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ . *Медична наука України*. 2019; 15(1-2): 25–33. *(Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів) [320].*

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наразі в структурі загальної захворюваності та смертності в світі переважають НІЗ [1]. В розвитку неінфекційних захворювань, зокрема ЦД 2 типу та НАЖХП, особливу роль відіграє такий біологічний фактор ризику як ожиріння [11].

АО, якому притаманна системна ІР та активізація запалення через послаблення стимульованої інсуліном супресії ліполізу та вивільненням в кров надмірної кількості ВЖК, є основним фактором ризику розвитку НАЖХП та НАСГ [69,73].

МС – основний синтропічний стан та фактор посилення метаболічних розладів, який збільшує ризик позапечінкових ускладнень, включаючи ССЗ [47,48]. НАЖХП – мультисистемне захворювання, яке може в результаті прогресування НАСГ не тільки призводити до фіброзу, цирозу печінки і ГЦК, але і вражати позапечінкові органи і системи (ЦД 2 типу, ССЗ та хронічною хворобою нирок) [62,63].

Нині важливе значення в патогенезі ожиріння і НАЖХП займає поліморфізм Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2. Крім того, у європеїдів досить часто зустрічається поліморфізм rs1801282 гена PPAR- γ 2 (C>G) (12-20%) [152]. Носійство дикої алелі С поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 пов'язано з ризиком розвитку ЦД 2 типу та підтверджено в дослідженнях на європейській і російській популяціях [154]. Також асоційовано зі збільшеним ІМТ у європеїдів, крім того, у випадку з більш низькою масою тіла в деяких популяціях має протективні властивості щодо розвитку ЦД 2 типу [155-157]. Внаслідок появи мутантної алелі G синтезується продукт зі зниженою афінністю щодо та його транскрипційною активністю, що асоційований з покращеною чутливістю до інсуліну та своєрідним захистом від розвитку ЦД 2 типу через невивчений до кінця механізм [158].

Ведення пацієнтів, хворих на НАЖХП ускладнюється невіршеними проблемами на етапах діагностики та лікування [160,163,185,201,203]. Піоглітазон (агоніст PPAR- γ) наразі єдиний на фармацевтичному ринку препарат для лікування

неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), незалежно від діабетичного статусу [221]. Він є достатньо ефективним препаратом для зменшення ступеня стеатозу печінки та розрешення НАСГ, однак без вірогідного покращення фіброзу. Найімовірніше, недостатня ефективність піоглітазону під час лікування НАЖХП пов'язана з ефектом плейотропії транскрипційного фактору PPAR- γ гена та його агоністів. Для нього характерний екстрагепатичний механізм зниження рівня ТГ в печінці внаслідок відновлення рівня адипонектину, який покращує засвоєння глюкози периферичними тканинами (активація адипоцит-специфічних PPAR- γ 2) та окислення жирних кислот через фосфориліацію АМРК (5'AMP-активована протеїнкіназа) і АСС (СоА-карбоксилаза), а отже покращує чутливість клітин до інсуліну, у такий спосіб зменшує ліпогенез *de novo* [220].

Результати лікування хворих на ожиріння залежать від довготривалої прихильності в програмах по зміні способу життя [260]. Довготривала модифікація поведінки (або поведінкова терапія) є одним із наріжних каменів у лікуванні НАЖХП, асоційованої з ожирінням, оскільки більшість пацієнтів з ожирінням в теперішній час мають так званий «фенотип поведінки з потрійним ударом», складовими якого є: сидячий спосіб життя, низька фізична активність та нераціональна дієта з технологічно обробленою їжею [269]. З метою комунікації з пацієнтом та підтримки прихильності пропонується використання мотиваційного інтерв'ювання під час візитів до лікаря та прихильність до лікування. Також рекомендованим згідно Глобальних Практичних Рекомендацій WGO (2011) та іншими є керівництвами щодо ведення ожиріння є збір анамнестичних даних у пацієнта [192,258]. В цілому, являючи собою простий скринінговий метод, допомагає встановити вторинні причини ожиріння, його спадковий характер в сім'ї та визначити загалом тривалість захворювання та кількість спроб схуднути, а також рівень усвідомленості пацієнтом причин, що заважають контролювати вагу.

Ймовірно, пацієнтам, хворим на ожиріння у поєднанні з НАЖХП властиве сприйняття себе як «метаболічно здорових», тому це може негативно впливати на

первинний рівень мотивації [274]. Складнощі комплаєнсу з хворими на ожиріння у поєднанні з НАЖХП стосуються також і підтримання прихильності до лікування протягом тривалого часу. Тому, вивчення та аналіз анамнестичних даних щодо ожиріння, прихильності до лікування є безсумівно актуальним для визначення груп високого ризику щодо НАЖХП у хворих на ожиріння, а також цільового прогнозування ефективності терапії.

В останні роки звертається увага на препарати III фази випробувань, проте вже зараз є розуміння, що для більшості пацієнтів скоріше за все цього буде недостатньо. Використання ж піоглітазону рекомендовано виключно для прогресуючого \ з підвищеним ризиком прогресування НАСГ, а також відсутність альтернативних препаратів для лікування пацієнтів незалежно від їх діабетичного статусу призводять до пошуку нових алгоритмів оптимізації нинішнього лікування [49,209,221]. Враховуючи викладене, на тлі відсутності відповідних наукових досліджень щодо ефективності лікування ожиріння у поєднанні з НАЖХП піоглітазоном 15 мг з урахуванням поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, анамнестичних даних щодо ожиріння актуальним стало проведення дисертаційної роботи для населення України.

Метою роботи було підвищення ефективності лікування хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки шляхом вивчення клініко-генетичних особливостей пацієнтів і персоніфікації лікування з урахуванням поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 та клінічних даних.

Реалізація мети дослідження обумовила вирішення таких завдань:

- 1) Вивчити клініко-генетичні особливості (ступінь стеатозу печінки, антропометричні дані, показники артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, біохімічні показники, показники ліпідограми та перорального глюкозо-толерантного тесту з одночасним визначенням інсуліну та С-пептиду, генотип поліморфізму

Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2) хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки.

2) Дослідити анамнестичні дані щодо ожиріння та прихильність до лікування у хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки.

3) Оцінити ефективність медикаментозної терапії неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні ожиріння піоглітазоном в добовій дозі 15 мг на тлі 12-тижневого лікування.

4) Виявити залежність між показниками ступеня стеатозу печінки, індексу маси тіла та перорального глюкозо-толерантного тесту з одночасним визначенням інсуліну та С-пептиду, феритину, сечової кислоти та динамікою їх зменшення у носіїв різних генотипів поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 на тлі 12-тижневого лікування у пацієнтів з ожирінням та неалкогольною жировою хворобою печінки.

5) Вивчити ефективність персоніфікованого лікування хворих на ожиріння та неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням в схемі лікування піоглітазону, генотипу поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, первинних показників ультразвукової стеатометрії та особливостей анамнезу ожиріння.

Дизайном передбачене відкрите когортне одноцентрове рандомізоване дослідження.

Робота базується на результатах обстеження 123 пацієнтів у віці від 18 до 60, у яких діагностували ожиріння у поєднанні з НАЖХП. Обстеження, лікування та наступне спостереження хворих (протягом 3 місяців – 1-10 день, 1-3 місяць) проводили за допомогою комплексного клініко-анамнестичного, лабораторно-інструментального методу дослідження в амбулаторних умовах на базі кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Основними критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік: 18-60 років; ІМТ (індекс маси тіла): 30-44,99 кг/м²; НАЖХП, визначена методом УЗ-стеатометрії; підвищення АЛТ менше 2,5 разів верхньої межі норми; маса тіла стабільна за останні 2 місяці; можливість і придатність брати участь в вимірюваннях і призначеннях в період дослідження; для покращення узагальнення дослідження – хворі, які не виключені подальшими критеріями виключення; відсутність психічних захворювань; можливість і готовність на інформовану письмову згоду.

Критеріями виключення із дослідження були: гепатити: токсичної етіології (алкогольна хвороба печінки та алкогольна жирова інфільтрація печінки, як наслідок надмірного споживання алкоголю – самозвіт, більше 3 доз алкоголю в день для чоловіків і 2 доз для жінок), вірусної етіології (гострі та хронічні вірусні гепатити – ПЛР HBV та HCV, HBsAg, AntiHCV); медикаментозно-індукована жирова хвороба печінки (оральні контрацептиви, аміодарон, метотрексат, тамоксифен); ГЦК; аутоімунний гепатит; хвороба Вільсона- Коновалова; пацієнти з цукровим діабетом 1 і 2 типу; неконтрольовані гіпертиреозидизм та гіпотиреозидизм (клінічні форми з показниками ТТГ, Т3 та Т4 не в межах норми); статини; препарати, що зможуть вплинути на вагу чи витрату енергії; вагітність і годуючі матері; ІХС; серцева недостатність (2-4 клас за NYHA); рак сечового міхура в анамнезі у пацієнта та родичів 1 лінії рідства; інші важкі супутні захворювання; відмова пацієнта на будь-якому етапі дослідження.

Після підписання інформованої згоди на участь у дослідженні пацієнти були розподілені за групами. Шляхом рандомізації хворі були розподілені на дві групи. Середній вік обстежених хворих склав 42 (34-52) роки. В 1 групі (n=61) було 29 чоловіків і 32 жінки, які дотримувалися комплексної програми схуднення і приймали піоглітазон в добовій дозі 15 мг. В 2 групу (n=62) було включено 35 чоловіків і 27 жінок, які дотримувалися тільки комплексної програма схуднення. Всім пацієнтам було запропоновано комплексну програму схуднення, що складалася з 12-тижневого спостереження за пацієнтом. Програма схуднення включала модифікацію способу

життя пацієнта: зменшення енергетичного раціону харчування пацієнта на 500 ккал від фізіологічних добових витрат енергії та його помірну фізичну активність 150-200 хв на тиждень.

Діагноз НАЖХП ґрунтувався на підставі клініко-анамнестичного та лабораторно-інструментального досліджень згідно з Національними стандартами (Накази МОЗ України: № 751 від 28.09.2012 р. «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313 УКПМД «Неалкогольний стеатогепатит» та НАЖХП)

Показники умовної норми встановлювалися на підставі обстеження 25 практично здорових осіб того ж віку і статі, що і в вищевказаних групах. Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб у віці від 20 до 60 років.

Комплексне дослідження включало такі методи обстеження: загальноклінічні – клініко-анамнестичні (збір анамнезу, даних об'єктивного дослідження), антропометричні (зріст, маса тіла, ІМТ, ОТ, ОС, СТС), функціональні (імпедансометрія, вимірювання САТ, ДАТ, ЧСС), інструментальні (мультипараметричне УЗД ОЧП зі стеатометрією), лабораторні – біохімічний аналіз крові (загальний білок, альбуміни, загальний білірубін, прямиий, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, креатинін, сечовина, сечова кислота, феритин); ліпідограма (ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ); глюкоза крові натще; ПГТТ з одночасним визначенням глюкози, С-пептиду та інсуліну натще та через 2 год після навантаження 75 г глюкози; ТТГ, Т4 вільний та Т3 вільний; HBsAg, AntiHCV; ПЛР HCV та HBV (якісне визначення, real-time), молекулярно-генетичні (ПЛР real-time визначення поліморфізму Pro12Ala (rs 1801282) гена PPAR- γ 2 та анкетування (мотиваційний опитувальник-самозвіт прихильності до лікування (в основній групі – до медикаментозного лікування MMAS-4) та опитувальник анамнестичних даних згідно WGO щодо ожиріння (2011)), щоденник харчування).

Відповідно до мети дослідження всім хворим для підтвердження клініко-генетичних особливостей проводили визначення поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 та порівняння антропометричних та лабораторно-інструментальних показників в досліджуваних групах до і через 12 тижнів лікування.

Статистичну обробку одержаних результатів виконували (проведено за допомогою) з використанням стандартного пакета програм IBM SPSS Statistics Base v.22 та програми EZR v. 1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Відень, Австрія) [307] з визначенням медіанного значення (Me) та значень першого та третього кuartилів (Q1-Q3) за відмінності закону розподілу від нормального. Проведено статистичний аналіз отриманих даних, були застосовані методи непараметричної статистики. При порівнянні показників у групах використано параметричні та непараметричні критерії із визначенням рівня вірогідності (p). Порівняння результатів кількісних показників проведене в 1, 2 групі та групі контролю використовували критерій Крускал-Уолліса з поправкою Бонфероні. Для аналізу кількісних показників у двох групах для порівняння використано U-критерій Манна-Уїтні, якісних показників – критерій χ^2 . Для множинних порівнянь показників у 2 групах у носіїв різних генотипів поліморфізму rs1801282 гена PPAR- γ 2 (1 група CC n=50, 1 група CG та GG n=11, 2 група CC n=51, 2 група CG та GG n=11) використано критерій (рангового дисперсійного аналізу) Крускала-Уолліса. Для проведення постеріорних порівнянь використано критерій Данна. Для оцінювання міри кореляційного зв'язку застосовувався застосовувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Відкидання нульової гіпотези проводилося при рівні значущості $p < 0,05$. Для розрахунку рівноваги Харді-Вайнберга був використаний онлайн-калькулятор за посиланням: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg>. Частоти генотипів перевіряли на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга за допомогою критерію χ^2 . Алелеві частоти визначали шляхом підрахунку генів. Багатоваріантний логістичний регресійний аналіз (ROC-аналіз) був використаний для оцінки залежності досягнення цільового зменшення КПЗ (середнє

зменшення серед пацієнтів ≥ 0.33 дБ\см) від досліджуваних змінних. Ступінь асоціації ступеня стеатозу визначали шляхом розрахунку коефіцієнта ВШ та його ДІ. Результати аналізу у вибірках з непараметричним розподілом даних представлені у вигляді Me (QI–QIII), де Me – медіана (50-й перцентиль), QI та QIII– 25-й і 75-й перцентилі відповідно (верхній і нижній кuartилі), (95% ДІ) – середнє значення зменшення показника для динаміки показників.

У вступі обґрунтовано актуальність теми дисертації, сформульовано мету та завдання дослідження, визначено об'єкт, предмет дослідження, наукову новизну, практичне значення одержаних результатів, відображено дані щодо апробації та оприлюднення результатів дослідження, надано загальну характеристику дисертаційної роботи.

В першому розділі дисертаційної роботи «Огляд літератури» на підставі аналітичного огляду наукової літератури, інформаційного та патентного пошуку проаналізовано доцільність та перспективність наукового обґрунтування теми дослідження. Систематизовано наукові дані щодо місця АО в патогенезі НАЖХП. Проаналізовано наукові літературні джерела відносно генетичних та фізіологічних аспектів ожиріння та НАЖХП. Узагальнено дослідження вітчизняних та закордонних вчених щодо сучасних діагностичних можливостей НАЖХП, загальних принципів алгоритму лікування ожиріння та неалкогольної жирової хвороби печінки, проблематики прихильності до лікування пацієнтів з ожирінням, а також обґрунтована необхідність визначення ролі клініко-генетичних особливостей для ефективності лікування ожиріння у поєднанні з НАЖХП та з'ясовано перспективність досліджень щодо пошуку шляхів оптимізації лікування хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП з урахуванням прогностичних чинників.

У другому розділі «Матеріали і методи дослідження» представлено загальна клінічна характеристика хворих, дизайн дослідження, матеріали та методи дослідження.

Спершу вивчено клінічну характеристику хворих, яка включала розподіл пацієнтів 1 та 2 груп за статтю і віком, супутньою патологією та ультрасонографічними ознаками стеатозу печінки, розподіл ступеня стеатозу у хворих на ожиріння 1-3 ступенів у поєднанні з НАЖХП, антропометричні дані, показники САТ, ДАТ та ЧСС, розподіл хворих на ожиріння та НАЖХП за наявністю критеріїв МС згідно IDF (2005) та АТР-III (2001).

Аналіз клінічних особливостей перебігу НАЖХП виявив, що у хворих на ожиріння віком більше 29 років НАЖХП зустрічалася значно частіше. Аналізуючи розподіл супутньої патології у пацієнтів виявлено більшу частоту АГ (75,6 %) та ГЕРХ (31,7 %). Ультразвукове дослідження в В-режимі виявило у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП переважно стеатоз 2 ступеня, збільшення до 1 см печінки та дифузний характер стеатозу. Отримані нами дані не суперечать даним попередніх досліджень [321,322].

При вивченні частоти розподілу у 123 хворих на ожиріння ступеня стеатозу виявлено, що помірний ступінь стеатозу зустрічався у 72,3 % пацієнтів з НАЖХП. За результатами обстеження пацієнтів – найчастішим асоційованим станом був МС. В нашому дослідженні поширеність МС становила собою 80,5 %, ПГН – 13,82 %, що також підтверджується даними попередніх досліджень та доповнює їх [323]. В Україні питання поширеності НАЖХП у пацієнтів з МС вивчав Ю.М. Степанов (2019), який встановив 76,07 % підтверджених випадків НАЖХП [324].

Всім пацієнтам проведено анкетування анамнестичних даних згідно Глобальних Практичних Рекомендацій WGO щодо ожиріння (2011). Аналіз результатів анкетування виявив, що в 30 (72 %) осіб 1 групи, в 36 (76,59 %) пацієнтів 2 групи, були члени сім'ї, що мали надлишкову вагу. З усвідомлених причин, що заважають контролювати вагу найчастіше зустрічали проблеми з організацією режиму дня і харчування: в 38 (82,61 %) хворих 1 групи та в 35 (74,47 %) пацієнтів 2 групи. Дещо рідше зареєстровано соціальний тиск, тягу та\або бажання приємних

відчуттів, пов'язаних зі споживанням їжі; низький рівень мотивації, відсутність віри в себе в обох групах (до 30 осіб).

Згідно отриманих результатів виявлено, що 34 пацієнти (27,64 %), хворі на ожиріння та НАЖХП мали 1-2 попередні спроби схуднути, при чому з них 25 пацієнтів були з 1 групи. Більшість хворих 1 групи – 18 (29,5 %) хворих мали тривалість захворювання 10-14 років, від 5 до 9 років – 14 (23,0 %) хворих, 15-20 років – 13 (21,2 %) хворих, до 5 років – 9 (14,8 %) хворих, 7 (11,5 %) хворих – більше 20 років. При обстеженні хворих 2 групи виявилось, що більшість хворих – 21 (33,9 %) мали стаж захворювання 15-20 років, 12 (19,4 %) хворих 10-14 років, до 5 років та від 5 до 9 років по – 11 (11,7 %) хворих відповідно, більше 20 років – 7 (11,3 %) хворих. Серед пацієнтів 1 групи найчастіше хворі мали тривалість ожиріння протягом 10-14 років (18 пацієнтів), 2 групи – тривалість захворювання у 21 пацієнта була дещо довшою (15-20 років), однак значення вірогідно не відрізнялися між групами ($p=0,46$). Так, тривалість ожиріння протягом 10-19 років зареєстровано у 64 пацієнтів (52,03 %). Виявлено вірогідну відмінність в кількості попередніх спроб схуднути протягом життя між групами ($p=0,005$), де 38 (62,2 %) пацієнтів 1 групи мали 0-2 попередні спроби, а з 2 групи 43 (69,4 %) пацієнти – > 2 спроб. В Україні дослідження з вивчення анамнестичних даних щодо ожиріння у хворих на ожиріння та НАЖХП раніше не проводилися.

Третій розділ і четвертий розділ відноситься до результатів власних досліджень та їх обговорення. У третьому розділі «Клініко-генетичні особливості пацієнтів з ожирінням та НАЖХП» нами проведено аналіз отриманих даних УЗ-стеатометрії та метаболічних показників у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП та лабораторно-інструментальних особливостей у носіїв різних генотипів поліморфізму C>G (rs1801282) гена PPAR- γ 2 гена.

На першому етапі комплексно вивчені клініко-генетичні особливості хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП. В результаті аналізу антропометричних даних, показників САТ, ДАТ та ЧСС у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП виявлено

вірогідно вищі показники ваги, ІМТ, ОТ, ОС, СТС, відсотку жиру в організмі, вісцерального жиру, САТ, ДАТ, ЧСС порівняно з групою контролю ($p < 0,0001$). Дані узгоджуються з літературними даними. В цілому комплексне клінічне обстеження пацієнтів виявило у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП вірогідно вищі ($p < 0,05$) сечової кислоти та феритину, активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТП), ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА, інсуліну та С-пептиду натще, інсуліну $t=120$ хв та С- пептиду $t=120$ хв, індексу НОМА-ІR порівняно з групою контролю. Так, у хворих досліджуваних груп підтверджено ДЛП та ІР, а також підвищеною була активність печінкових ферментів, яка вказує на наявність НАСГ у обстежених пацієнтів 1 і 2 груп. Отримані нами дані узгоджуються з літературними даними про частий розвиток ДЛП у осіб з НАЖХП на тлі ожиріння [46].

Крім того важливим аспектом вивчення патогенезу НАЖХП наразі являє собою зв'язок високого рівня сечової кислоти з розвитком НАЖХП та прогресуванням НАСГ [329,330]. В своєму дослідженні, G. Chao зі співавторами (2020) повідомляє, що чоловіча стать, вік, ІМТ, високий артеріальний тиск, АО, високий рівень глікованого гемоглобіну, сечової кислоти, ТГ, ЗХ, ХС ЛПНЩ, змінена активність печінкових ферментів, а також низький рівень ХС ЛПВЩ є факторами ризику НАЖХП [331].

До того ж показник ступеня стеатозу печінки (згідно КПЗ під час УЗ-стеатометрії) у хворих був вірогідно підвищений щодо групи контролю ($p < 0,0001$) і складав 2,61 (2,47 – 2,77) дБ\см в 1 групі та 2,47 (2,28 – 2,69) дБ\см в 2 групі, однак медіанні значення показника КПЗ вірогідно відрізнялися між досліджуваними групами до лікування ($p < 0,05$), що можна пояснити впливом різних факторів, зокрема, кількістю попередніх спроб схуднути, як показника мотивації та іншими факторами, що не досліджувалися нами.

За результатами генетичного тестування 123 хворих на ожиріння та НАЖХП мутантна алель G (CG та GG генотипи) поліморфізму Pro12Ala (rs 1801282) гена PPAR- γ 2 виявлено у 18 % пацієнтів. Загалом серед досліджених хворих поширеність

мутантної алелі G поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 відповідає літературним даним, складаючи для європеоїдів 12-20 % [151,152,154].

Розподіл алелей поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 досягнуто з очікуваними результатами згідно рівноваги Харді-Вайнберга (HWE) ($\chi^2=2,92$; $p_{HWE} = 0,09$). Так, наприклад, в одному з українських досліджень були отримані дещо відмінні від наших результати. Так, мінорна алель G поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 зустрічалася майже у третини пацієнтів з НАЖХП, а в групі практично здорових людей CG генотип виявлено у 20,0 %. У хворих було виявлено вищу активність маркерів цитолітичного синдрому. У нашому дослідженні у пацієнтів ми спостерігали співвідношення АСТ\АЛТ <1 в обох групах, що є характерною ознакою для непрогресивної НАЖХП [310]. Причому вірогідно вищі показники АЛТ у носіїв генотипів CG та GG ($p=0,04$) разом з відсутністю вірогідної різниці в показниках АСТ між досліджуваними групами ($p >0,05$), а також зважаючи на місцезнаходження АЛТ в клітині (АСТ в цитоплазмі і мітохондріях, а АЛТ тільки в цитоплазмі), слід інтерпретувати скоріше не як некроз гепатоцитів, а підвищення АЛТ, яке можливо обумовлено й іншими механізмами [311]. Звертає на себе увагу вищий рівень ГГТП у носіїв мутантної алелі G, зокрема вищезазначеного показника недостатньо для встановлення факту цитолітичного синдрому, зокрема ГГТП також являє собою не печінково-специфічний цитоплазматичний фермент, як і АЛТ та АСТ, тому його потрібно розглядати в рамках одночасного підвищення рівня амінотрансфераз (АЛТ, АСТ), непрямого та прямого білірубину, заліза.

Крім того в їхньому дослідженні у носіїв цієї алелі були вищі рівні лептину та передсердного натрійуретичного пропептиду, що також асоціювалося з вищою активністю АСТ та з їх слів могло свідчити про розвиток серцево-судинних ушкоджень, що є характерним для пацієнтів із НАЖХП, та формування субклінічних стадій серцево-судинної недостатності. До того ж у них було виявлено вищий вміст сечової кислоти, проте рівень глюкози натще, ТГ і ЗХС був нижчий, ніж у носіїв CC генотипу. Така розбіжність може бути пов'язана як з генетичними територіальними і

етнічними відмінностями, так і з генетично більш однорідною структурою буковинського населення порівняно з дослідженою нами когортою міста Києва та Київської області [325].

За отриманими результатами антропометричних даних можна стверджувати, що поліморфізм Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 не впливав на особливості розподілу жиру і тип ожиріння. Також у носіїв G алелі спостерігалася тенденція до збільшення кількості жиру в організмі з дещо вищим медіанним значенням згідно показів імпедансометрії, однак без вірогідної відмінності між групами ($p=0,58$), що може бути пов'язано з малою вибіркою пацієнтів з алеллю G ($n=22$). У своєму дослідженні, Г.Д. Фадєєнко зі співавторами (2018) виявила у носіїв CC генотипу вищий ІМТ та індекс вісцерального ожиріння порівняно з носіями мутантної алелі G [326].

Аналізуючи дані ліпидограми, у носіїв мутантної алелі G виявлено вірогідні відмінності в досліджуваних групах ($p < 0,05$). Отримані під час нашого дослідження результати ліпідного спектру крові підтверджуються в схожих дослідженнях асоціативного впливу наявності алелі G поліморфізму rs1801282 на регуляцію жирового обміну [327]. Слід зазначити, що важливою відмінністю у носіїв мутантної алелі G є вірогідно вищі рівні атерогенних ліпопротеїдів та вищий рівень КА, які можуть свідчити про потенційно вищий ризик ССЗ. Так, в польській популяції у носіїв мінорної алелі виявлено більш частий розвиток нестабільної стенокардії [328]. Відомо, що у носіїв мутантної алелі G зменшується активність ліпопротеїдліпази, що призводить до підвищення вмісту атерогенних ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ та зниження рівня ХС ЛПВЩ з більш високими показниками ЗХС [155,312].

Крім того аналізуючи дані ПГТТ з одночасним визначенням інсуліну та С-пептиду виявлено, що в групі з генотипами CG та GG показники інсуліну натще були вірогідно вищими ($p < 0,0001$), а показники стимульованого інсуліну ($t=120$ хв) – вірогідно нижчими ($p < 0,0001$) порівняно з групою пацієнтів CC генотипу. Крім цього у носіїв мутантної алелі G рівні глюкози та С-пептиду натще були вірогідно вищими

($p=0,02$) відповідно. Вірогідної відмінності між іншими показниками не було виявлено ($p > 0,05$). В вищезгаданому дослідженні у носіїв CG генотипу також спостерігали вищий рівень інсуліну, однак виявлено вищі показники стеатозу (S3), якщо ще й були додатково носіями генотипу Trp64Trp гена ADRB3 [326]. Стимульований інсулін може бути кращим показником інсулінової чутливості, тому що синтезується у відповідь на зростаючу концентрацію глюкози в крові та враховуючи м'язову та печінкову IP. Зважаючи на отримані результати нашого дослідження, можемо зробити висновок кращої інсулінової чутливості у носіїв мутантної алелі G, адже вони мали вірогідно вищі показники ІМТ, тому показник інсуліну та С-пептиду натще був вищий, а вже рівень стимульованого інсуліну – нижчий. Тож, певним чином це може захистити β -клітини підшлункової залози від хронічного виснаження [220]. Показники КПЗ мали вірогідний середньої сили прямо-пропорційний зв'язок з індексом НОМА-IR ($r=0,60$), а рівні стимульованого інсуліну – сильний прямо-пропорційний зв'язок з рівнями сечової кислоти ($r=0,86$). Наразі отримані кореляційні зв'язки показників сечової кислоти з інсуліновою чутливістю, а індексу НОМА-IR зі стеатозом, також підтверджуються літературними даними зв'язку сечової кислоти та прогресування НАЖХП [329,330,331]. Так, підвищення рівня сечової кислоти вважається беззаперечним фактором прогресування НАЖХП, як і феритин, що посилює оксидативний стрес [292]. Аналіз антропометричних та лабораторно-інструментальних показників у носіїв різних генотипів поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 показав вірогідно нижчі показники стеатозу 2,36 (2,28 – 2,49) ($p=0,002$) дБ\см та вищі показники ІМТ 35,48 (31,89 – 39,80) кг\м² ($p=0,03$) порівняно з носіями генотипу CC – 2,59 (2,36 – 2,77) дБ\см та 32,70 (31,37 – 35,49) кг\м² відповідно.

В цілому у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП у носіїв алелі G поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 ($n=22$) виявлено вірогідно вищі показники ІМТ ($p=0,03$), глюкози ($p=0,02$), інсуліну ($p < 0,0001$) та С-пептиду натще ($p=0,02$), АЛТ ($p=0,04$), ГГТП ($p < 0,0001$), ЗХС ($p=0,03$), ТГ ($p=0,002$), ХС ЛПНЩ

($p=0,004$), ХС ЛПДНЩ ($p=0,001$), КА ($p < 0,0001$), а показники КПЗ ($p=0,002$), стимульованого інсуліну ($p < 0,0001$), сечової кислоти ($p=0,008$), та ХС ЛПВЩ ($p < 0,0001$) вірогідно нижчими порівняно з СС генотипом ($n=101$), що частково збігається з вищезазначеними даними інших досліджень [326,328].

За даними проведеного аналізу асоціативного зв'язку генотипу CG та GG поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 з вищезазначеними показниками виявлено вірогідний асоціативний зв'язок генотипу CG та GG з нижчим ступенем стеатозу (1 ст – 2,20 – 2,29 дБ\см) та вищим ступенем ожиріння (2 ст – 2,30-2,90 дБ\см та 3 ст – більше 2,90 дБ\см), ВШ 0,33 (95% ДІ 0,13 – 0,90) та ВШ 3,77 (95% ДІ 1,45 – 9,78) відповідно порівняно з генотипом СС ($p < 0,05$). Отже, генотип CG та GG у пацієнтів з ожирінням та НАЖХП в 3 рази знижував шанс мати 2 і 3 ступінь стеатозу, проте в 4 рази підвищував шанс мати 2 і 3 ступінь ожиріння. Крім того виявлено асоціативний зв'язок генотипу CG та GG з вищим показником КА (>3) та рівнем АЛТ (>41 Од\л (ч); >31 Од\л (ж)), ВШ 17,30 (95% ДІ 3,83 – 78,21) та ВШ 5,38 (95% ДІ 1,7 – 17,03) ($p < 0,05$) відповідно, порівняно з генотипом СС, тобто шанс в 17 разів вищий для СС3 та в 5 разів вищий – для вищого за ВМН показника АЛТ. В іншому українському дослідженні наявність мінорної G алелі гена PPAR- γ 2 у генотипі підвищувала відносний ризик появи неалкогольного стеатогепатиту в 1,73 разу [ВШ=2,67; $p=0,054$], однак відіграла протективну роль щодо появи тяжких ступенів ожиріння [OR=0,29; $p=0,008$]. Носійство гомозиготної С алелі навпаки підвищувала ймовірність ожиріння II і III ступенів більше ніж у 3 рази [ВШ=3,41; $p=0,016$]. Так, присутність мінорної G алелі гена PPAR γ 2 (rs1801282) підвищувала відносний ризик появи неалкогольного стеатогепатиту, а за GG генотипу – можливий розвиток ожиріння II і III ступенів [332].

Також виявлено вірогідний асоціативний зв'язок генотипу CG та GG з вищими показниками інсуліну натще (>12 мОд\л) та нижчими показниками інсуліну $t=120$ хв (<41 мОд\л), ВШ 10,91 (95% ДІ 3,64 – 32,69) та ВШ 0,16 (95% ДІ 0,06 – 0,42) відповідно ($p < 0,05$). Тож, генотип CG та GG у пацієнтів з ожирінням та НАЖХП в 11

разів підвищував шанс мати показник >12 мОд\л та в 6 разів знижував шанс для показника >41 мОд\л стимульованого інсуліну ($t=120$ хв). Причому згідно літературних даних [153] саме у носіїв генотипу CG та GG покращена чутливість до інсуліну, тому отримані в нашому дослідженні вищі показники інсуліну натще у пацієнтів з ожирінням та НАЖХП найімовірніше відображають не важчий ступінь інсулінорезистентності у них (>12 мОд\л), а скоріше пов'язані з нижчою афінністю щодо PPRE та в результаті гіршим зв'язуванням з периферичними рецепторами, а постпрандіальне зниження інсуліну $t=120$ хв після проведеного ПГТТ беззаперечно краще відображає їх інсуліночутливість порівняно з носіями CC генотипу, аніж базовий рівень інсуліну натще, що більше залежить від ІМТ. В нашому ж дослідженні аналіз асоціативного зв'язку генотипів CG та GG поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 з захворюваністю на АГ (≥ 140 та\або ≥ 90 мм.рт.ст.) та переддіабет (глюкоза $\geq 5,6$ ммоль\л – ПГН) не виявив вірогідної асоціації.

Визначення зв'язків між клініко-генетичними характеристиками хворих та лабораторно-інструментальними показниками дало змогу показати вірогідні асоціації з метаболічними параметрами, а зіставлення отриманих показників з літературними даними [154], хоч і вірогідно не підтверджує зв'язок генотипів CG та GG поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 з ССЗ та ЦД 2 типу, однак вищий показник КА та нижчий ступінь стеатозу печінки опосередковано підвищує ризик ССЗ та знижує ризик ЦД 2 типу у них.

У четвертому розділі дисертаційної роботи «Оптимізація лікування ожиріння у поєднанні з НАЖХП з урахуванням клініко-генетичних особливостей пацієнтів» увагу зосереджено на власних результатах дослідження на тлі 12-тижневого лікування.

За результатами лікування хворих на ожиріння та НАЖХП, через 12 тижнів спостереження в обох групах спостерігали клінічне покращення, яке у пацієнтів обох груп корелювало з відповідними показниками лабораторних, ультразвукових, антропометричних даних. Хоча і медіанні значення показника КПЗ до лікування в

обох групах вірогідно відрізнялися ($p = 0,02$), а медіанні значення КПЗ після лікування не відрізнялися ($p = 0,44$), проте вірогідним було зменшення показника КПЗ ($p < 0,001$) в 1 групі щодо 2 групи. Отже, за результатами пацієнтів з ожирінням та НАЖХП протягом 12-тижневого лікування виявлено найбільш істотне зменшення показників стеатозу печінки у пацієнтів, що додатково до немедикаментозного лікування приймали піоглітазон у добовій дозі 15 мг.

Аналіз отриманих на тлі 12 тижневого лікування антропометричних показників показав вірогідне зниження показників ваги ($p < 0,05$), ОТ ($p < 0,0001$) та ОС ($p < 0,0001$), жиру ($p < 0,05$) в 1 групі щодо 2 групи паралельно зі зменшенням показників ІМТ та СТС, які вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$).

Аналіз лабораторних показників на тлі 12 тижневого лікування показав вірогідне зниження значень сечової кислоти ($p < 0,05$) в 1 групі порівняно з 2 групою. Так, серед інших біохімічних показників хоч і спостерігали тенденцію до їхнього зниження в 1 групі, але їхні медіанні значення після лікування вірогідно не відрізнялися між групами ($p > 0,05$).

Результати ліпідного спектру крові показали, що піоглітазон вірогідно зменшив рівень ТГ ($p < 0,05$) та підвищив рівень ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$), що відповідає літературним даним, які отримані перш за все у пацієнтів з ЦД 2 типу. Також слід зазначити, що він вірогідно знизив рівень ХС ЛПДНЩ ($p < 0,05$). Так, вплив на зниження рівнів ЗХС і ХС ЛПНЩ невірогідний ($p > 0,05$), що також відповідає результатам отриманих даних в ході фармакологічних досліджень та мета-аналізів щодо цього препарату. Так, активація PPAR- γ покращує засвоєння жирних кислот та їх збереження, зменшуючи їх ліпотоксичність, впливає на ліпогенез та адипогенез [220]. В цілому динаміка зниження показника КА через 12 тижнів лікування була вірогідною ($p < 0,05$) [333-335].

На тлі 12 тижневого лікування спостерігали зниження значень стимульованого інсуліну та С-пептиду натще та індексу НОМА-IR ($p < 0,05$). Показники глюкози натще, глюкози $t=120$ хв, інсуліну натще мали тенденцію до зниження, однак

зниження показників між групами не було вірогідним ($p > 0,05$). Так як рівень С-пептиду $t=120$ хв в 1 групі вірогідно відрізнявся до лікування ($p < 0,05$), тому після лікування різницю між групами не приймаємо за вірогідну.

Так, ад'ювантна терапія хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП вірогідно зменшила показники ступеня стеатозу печінки ($p < 0,001$). Так, у хворих 1 групи вірогідним було зниження показників ваги ($p < 0,05$), ОТ ($p < 0,0001$), ОС ($p < 0,0001$), відсоток жирової маси в організмі ($p < 0,05$), ТГ ($p < 0,05$) ХС ЛПДНЩ ($p < 0,05$), КА ($p < 0,05$), сечової кислоти ($p < 0,05$), інсуліну ($p < 0,05$) та С-пептиду натще ($p < 0,05$), С-пептид $t=120$ хв ($p < 0,05$), індексу НОМА-IR ($p < 0,05$) та підвищення рівня ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$) відповідно, порівняно з 2 групою. Узагальнюючи отримані результати прийшли до висновку, що піоглітазон вірогідно зменшив антрометричні та метаболічні показники.

Аналіз результатів мотиваційного опитувальника-самозвіту прихильності до лікування виявив можливість суб'єктивної оцінки прихильності та вірогідний вплив на рівень мотивації пацієнтів. При аналізі мотиваційного опитувальника-самозвіту прихильності до лікування зареєстровано, що початковий рівень прихильності до лікування згідно результатів мотиваційного опитувальника-самозвіту склав 70 (65–80) % в 1 групі та 70 (65–80) % в 2 групі відповідно ($p=0,78$). Отримані показники відповідали середньому рівню прихильності до лікування. За нашими даними, через 12 тижнів лікування виявлено, що кінцева прихильність в основній групі була вірогідно вищою та становила 65,0 (57,5 – 80) % в 1 групі, проти 57,5 (50,0 – 70,0) % в 2 групі ($p=0,002$). В результаті порівняльного аналізу прихильності до медикаментозного лікування згідно опитувальника MMAS-4 у пацієнтів 1 групи виявлено, що більшість пацієнтів – 50 (81,97 %) мали переважно високий рівень початкової прихильності та 8 (13,11%) – середній. Кінцевий рівень прихильності до медикаментозного лікування вірогідно став нижчим ($p < 0,05$), проте достатнім для оцінки, так як більшість – 56 пацієнтів (91,8%) мали високий і середній рівень

прихильності. В цілому в попередніх дослідженнях повідомляється рівень прихильності 60,5 %, тобто середній, що узгоджується з нашими даними [262].

Показники ІМТ мали вірогідний сильний прямо-пропорційний зв'язок з рівнями інсуліну ($r=0,7$) та С-пептиду ($r=0,8$) натще та середньої сили зв'язок з ОТ ($r=0,51$) ($p < 0,05$). Рівні АЛТ мали вірогідний сильний прямо-пропорційний зв'язок з рівнями АСТ ($r=0,89$), ГГТП ($r=0,62$) та феритину ($r=0,79$) ($p < 0,05$). Також слід зазначити, що рівні ЗХС мали вірогідний сильний прямо-пропорційний зв'язок з рівнями сечової кислоти ($r=0,64$), ТГ ($r=0,65$) та ХС ЛПНЩ ($r=0,84$) ($p < 0,05$). Виявлено, що рівні ХС ЛПДНЩ мали вірогідний сильний прямо-пропорційний зв'язок з показниками стеатозу до лікування ($r=0,7$), ТГ ($r=0,75$) та слабкий обернено-пропорційний зв'язок зі значеннями ХС ЛПВЩ ($r= -0,44$) ($p < 0,05$). Також рівні стимульованого інсуліну мали вірогідний сильний прямо-пропорційний зв'язок з рівнями сечової кислоти ($r=0,86$) та АЛТ ($r=0,67$) ($p < 0,05$). Показники КПЗ – мали вірогідний середньої сили прямо-пропорційний зв'язок з показниками ХС ЛПДНЩ ($r=0,7$) ($p < 0,01$) та НОМА-IR ($r=0,6$) ($p < 0,05$). Зменшення показників стеатозу мало вірогідний середньої сили прямо-пропорційний зв'язок з кінцевою прихильністю ($r=0,52$) незалежно від методу лікування ($p < 0,05$). Наразі отримані кореляційні зв'язки показників сечової кислоти з інсуліновою чутливістю, а індексу НОМА-IR зі стеатозом, також підтверджуються літературними даними зв'язку сечової кислоти та прогресування НАЖХП. Так, підвищення рівня сечової кислоти вважається беззаперечним фактором прогресування НАЖХП, як і феритин, що посилює оксидативний стрес [292].

На передостанньому етапі дослідження порівнювалися показники ступеня стеатозу печінки, ІМТ, ПГТТ з одночасним визначенням інсуліну та С-пептиду, феритину та сечової кислоти до лікування та їх динаміку через 12 тижнів у носіїв різних генотипів поліморфізму C>G Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2. Позаяк носіїв GG генотипу було лише троє, для порівняння показників в групах використовували модель домінантного типу успадкування для мутантної алелі G, об'єднавши CG та GG генотипи в одну групу. Отже, до лікування носії мутантної алелі G (CG та GG

генотипи) поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 1 групи (n=11) мали вірогідно вищі показники інсуліну натще ($p < 0,001$) порівняно з носіями CC генотипу 1 (n=50) і 2 (n=51) груп, 2 групи (n=11) – показники С-пептиду натще ($p = 0,04$) відповідно, порівняно з носіями CC генотипу 2 групи. Також у носіїв CG та GG генотипів 1 і 2 груп були вірогідно нижчі показники інсуліну $t = 120$ хв ($p < 0,001$) порівняно з носіями CC генотипу обох груп.

Отже, пацієнти з генотипами CG або GG у групі випадків мали значно більш високий рівень інсуліну натще і менш високий стимульований рівень інсуліну, що може бути пов'язано зі зниженою експресією гена PPAR- γ 2 та активацією пов'язаних з ним згаданих вище транскрипційних факторів. Слід зазначити, що загалом в групі з носіями генотипів CG та GG менш високий стимульований інсулін до лікування можна інтерпретувати як меншу їхню IP [33].

Аналізуючи показники в групах з носіями CC та CG або GG генотипів поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 в нашому дослідженні у носіїв CC генотипу 2 групи через 12 тижнів лікування спостерігалася вірогідно менша втрата ваги ($p < 0,001$) згідно показника ІМТ (-2,81 (-3,23; -2,39) кг\м²), а у пацієнтів 1 групи – вірогідно менший стеатоз печінки згідно КПЗ незалежно від варіанту гена ($p < 0,001$). Через 12 тижнів лікування у носіїв CC генотипу 2 групи спостерігали вірогідно меншу втрату ваги ($p < 0,001$) згідно показника ІМТ (-2,81 (-3,23; -2,39) кг\м²), а у пацієнтів 1 групи – вірогідно менший стеатоз печінки згідно КПЗ незалежно від варіанту гена ($p < 0,001$). Також у носіїв алелі G 1 групи виявлено вірогідно найбільш суттєву різницю показників С-пептиду натще -1,31 (-1,50; -1,13) мкг/л ($p < 0,001$) та сечової кислоти -165,30 (-182,80; -147,80) мкмоль\л ($p < 0,001$) після лікування відповідно, порівняно з іншими групами, а рівень феритину (-107,47 (-157,38; -57,56) мкг\л) відповідно також ($p = 0,03$), однак лише порівняно з носіями CC генотипу 1 групи. Отже, значення стимульованого інсуліну після лікування піоглітазоном вірогідно зменшилося у пацієнтів із генотипом CG та GG через передбачувану регуляцію афінності зв'язування агоніста рецепторів з PPAR- γ та PPAR- α . Можна стверджувати,

що зниження сечової кислоти в сироватці крові під час лікування хворих на НАХП на тлі ожиріння також може опосередковано допомагати оцінити зниження ІР під час лікування у осіб з носіями CG та GG генотипів. З іншого боку, хоч і виявлено тенденцію до більш високого рівня феритину до лікування в 1 групі з носіями цього фенотипу, проте вірогідної відмінності між групами не виявлено ($p > 0,05$). Крім того спостерігали деякі інші суперечливі дані отриманих результатів в динаміці та різниці у носіїв різних генотипів поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 при порівняннях між групами. Також подібні висновки були отримані в деяких дослідженнях, але вони не підтверджені для всіх етнічних підгруп [336,337].

Узагальнюючи результати нашого дослідження метою якого було вивчення впливу піоглітазону на інсулінову відповідь у групах у носіїв різних генотипів поліморфізму rs1801282 гена PPAR- γ 2 прийшли до висновку, що персоналізоване лікування хворих на ожиріння та НАЖХП піоглітазоном 15 мг на добу протягом 12 тижнів у носіїв мутантної алелі G ефективніше знижує рівень С-пептиду натще та сечової кислоти.

На останньому етапі нами вивчено прогностичні фактори ефективності лікування з метою підвищення ефективності лікування хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП. Для аналізу зв'язку ефективності лікування з методом терапії використовували метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. В якості факторних ознак аналіз проводився для 9 змінних: піоглітазон, генотип поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, стать, вік, КПЗ до лікування, рівень прихильності, тривалість ожиріння, спроби схуднення, індекс НОМА-IR. Так, виділено 5 факторних ознак, пов'язаних з ризиком недостатнього ($< 0,33$ дБ/см зниження показника КПЗ в процесі лікування: піоглітазон, генотип PPAR- γ 2, КПЗ, тривалість ожиріння, кількість попередніх спроб схуднути.

Виявлено асоціативний зв'язок між ефективністю піоглітазону та цільовим зниженням показника КПЗ ($\geq 0,33$ дБ/см) (ВШ 0,27, 95% ДІ 0,13 – 0,56; $p=0,001$), в 5-

факторній моделі отриманий результат практично не відрізнявся (сВШ 0,23, 95% ДІ 0,07 – 0,73; $p=0,01$).

В однофакторній моделі вік і стать, індекс НОМА-IR пацієнта не були асоційовані з ефектом від лікування. При більш високих значеннях прихильності до лікування, на кожні 10% зростання прихильності, підвищувався 2 рази шанс щодо цільового покращення показника ступеня стеатозу, однак на сВШ прогностичного значення вона не мала. Загалом вищі показники КПЗ до лікування (на кожні 0,1 дБ/см) підвищували, а тривалості ожиріння (на кожні 5 років) та кількості попередніх спроб схуднути (на кожні 2 спроби) знижували близько в 2 рази шанси щодо цільового зниження показника ступеня стеатозу. Згідно результатів регресійного аналізу додавання піоглітазону (15 мг на добу) до схеми лікування протягом 12 тижнів в 4 рази збільшує шанси цільового зниження показника ступеня стеатозу порівняно з немедикаментозним лікуванням.

Хоч в однофакторній моделі не виявлено зв'язку між цільовим зниженням показника КПЗ та генотипом поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 ($p >0,05$), однак асоціативний зв'язок з СС генотипом ($n=101$) було продемонстровано в 5-факторній моделі (сВШ 92,9, 95% ДІ 7,4 – 1159; $p <0,001$) порівняно з носіями СG генотипу. Цей ефект при стандартизації за іншими показниками у носіїв мутантної алелі G поліморфізму гена PPAR- γ 2 ймовірно відбувається за рахунок збільшення афінності зв'язування з рецептором ліганду, пояснюючи кращу терапевтичну відповідь на тіазолідиндіони у даної групи пацієнтів [315,316]. В 5-факторній моделі не було виявлено відмінності ризику недостатнього зниження показника КПЗ під час лікування для пацієнтів з генотипом GG ($n=3$) поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 порівняно з пацієнтами з генотипом СG ($n=19$) ($p=0,15$). Також виявлено вірогідну асоціацію між цільовим зниженням показника КПЗ та первинними показниками УЗ-стеатометрії (на 0,1 дБ\см) (сВШ 0,49, 95% ДІ 0,34 – 0,70, $p <0,001$), тривалістю ожиріння (на 5 років) (сВШ 2,19, 95% ДІ 1,25 – 3,84; $p=0,006$), а також з кількістю попередніх спроб схуднути (для 2) (сВШ 2,51, 95% ДІ 1,76 – 3,58, $p=0,002$).

Модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC=0,92$ (95% ДІ 0,85–0,96). В результаті побудовано систему прогнозування недостатнього зниження показника КПЗ під час лікування хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП, чутливість якої становить 82,4% (95% ДІ 71,2 %–90,5 %), специфічність – 89,1 % (95% ДІ 77,8 %–95,9 %). Для практичного використання модель прогнозування реалізовано в середовищі табличного процесора Excel. Так, використання запропонованої системи прогнозування дозволить вибрати ефективний метод лікування для конкретного пацієнта.

За результатами проведеного регресійного аналізу у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП можна визначати прогнозовану ефективність лікування з враховуючи отримані результати УЗ-стеатометрії, опитувальника анамнестичних даних щодо ожиріння, генотипу поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2. Так, отримані дані дозволяють стверджувати, що важливе прогностичне значення щодо ефективності лікування ожиріння у поєднанні з НАЖХП мають наступні фактори: наявність піоглітазону в схемі лікування у пацієнтів з CG генотипом поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, вищий показник ступеня стеатозу, менша тривалість ожиріння та кількість попередніх спроб схуднути.

Отже, в дисертаційній роботі у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП було досліджено вплив методу лікування, генетичних та анамнестичних особливостей, показника ступеня стеатозу на досягнення цільового зниження КПЗ ($\geq 0,33$ дБ\см). У хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП піоглітазоном у хворих запропоновано удосконалення лікування шляхом прогнозування ефективності обраного методу терапії з урахуванням наступних факторів: показника КПЗ, результатів опитувальника анамнестичних даних щодо ожиріння та визначення поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2. Урахування вищезазначених факторів дозволяє прогнозувати ефективність лікування, оцінюючи ризик недостатнього зниження ступеня стеатозу ($< 0,33$ дБ\см) за допомогою показника КПЗ під час УЗ-стеатометрії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичного завдання щодо підвищення ефективності лікування хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП шляхом вивчення клініко-генетичних особливостей і персоналізації лікування з урахуванням поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 та клінічних даних.

1) Встановлено, що МС мали 80,5 % хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП. Серед досліджених хворих розповсюдженість мутантної алелі G поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 склала 18 %. Носійство CG та GG генотипів поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 ($p < 0,05$) асоційовано з вищим ступенем ожиріння (згідно ІМТ), показником інсуліну натще, АЛТ, КА та нижчим ступенем стеатозу печінки (згідно КПЗ під час УЗ-стеатометрії), інсуліну $t=120$ хв, таким чином, є вірогідно протективним щодо стеатозу печінки та розвитку ЦД 2 типу, однак підвищує ризик ССЗ.

2) Показано, що найбільш часто у пацієнтів з НАЖХП зустрічається ожиріння з тривалістю 10-19 років та 1-2 попередніми спробами схуднути у пацієнтів більше 29 років.

3) Доведено, що використання піоглітазону в добовій дозі 15 мг протягом 12 тижнів в якості медикаментозного лікування було в 4 рази ефективнішим щодо лікування стеатозу печінки порівняно тільки з немедикаментозним лікуванням (ВШ 0,27, 95% ДІ 0,13 – 0,56; $p = 0,001$).

4) Встановлено, що піоглітазон ефективно зменшує ступінь стеатозу печінки (згідно КПЗ) у пацієнтів з різними генотипами поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2. Виявлено, що відсутність піоглітазону в схемі лікування у пацієнтів з генотипом СС призводить до меншої втрати ваги (згідно ІМТ). Встановлено, що персоналізоване лікування хворих на ожиріння та НАЖХП піоглітазоном 15 мг на

добу протягом 12 тижнів у носіїв мутантної алелі G поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 ефективніше знижує рівень С-пептиду натще та сечової кислоти. Зменшення рівня феритину між групами не відрізнялося.

5) Встановлено, що піоглітазон є менш ефективним у пацієнтів з генотипом CC порівняно з генотипом CG поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 у пацієнтів з ожирінням та супутнім НАЖХП (сВШ 92,9, 95% ДІ 7,4 – 1159; $p < 0,001$). Також визначено, що дієвість терапевтичних підходів у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП залежить від наявності в схемі лікування піоглітазону 15 мг на добу (сВШ 0,23, 95% ДІ 0,07–0,73; $p = 0,01$), контрольованого параметру згасання до лікування (сВШ 0,49, 95% ДІ 0,34 – 0,70; $p < 0,001$), кількості попередніх спроб схуднути (сВШ 2,51; 95% ДІ 1,76 – 3,58; $p = 0,002$) та тривалості ожиріння (сВШ 2,19, 95% ДІ 1,25–3,84; $p = 0,006$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Лікарям первинної ланки медичної допомоги рекомендується активізувати роботу щодо анкетування анамнестичних даних з обов'язковим визначення прихильності до лікування для визначення адекватної терапевтичної тактики, а також з метою контролю дотримання рекомендацій та мотивації пацієнтів.

2. У хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП слід використовувати контрольований параметр згасання згідно ультразвукової стеатометрії, кількість попередніх спроб схуднути та тривалість ожиріння пацієнта з метою індивідуальної оцінки ефективності лікування.

3. У хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП перед початком терапії слід визначити поліморфізм Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 для прогнозування персоніфікованого ефекту від комплексного лікування з доданням піоглітазону 15 мг на добу щонайменше протягом 3 місяців.

4. Оцінку ефективності терапії хворих на ожиріння на тлі НАЖХП з додатковим застосуванням піоглітазону слід проводити за даними моніторинга метаболічних показників – С-пептиду натще та сечової кислоти.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. [Internet]. 2014 [cited 2 January 2017]. Available from: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/obesity_adults/en.
2. World Health Organization. Global report on diabetes 2016. [Internet]. 2016 [cited 2 January 2017]. Available from: <https://www.who.int/diabetes/global-report/en/>. International Diabetes Foundation.
3. International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 9th ed. [Internet]. 2019 [cited 20 March 2020]. Available from <https://diabetesatlas.org/en/>.
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participant. 2016 Apr 9;387(10027):1513-1530. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00618-8.
5. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020 [Internet]. 2013 [cited 2 January 2017]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/94384>.
6. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014 Aug 30;384(9945):766-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
7. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19•2 million participants [published correction appears in *Lancet*. 2016 May 14;387(10032):1998]. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-1396. doi:10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
8. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416

- population-based measurement studies in 128•9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* .2017; 390:2627–42.
9. World Health Organization. Global Health Observatory. Global Nutrition Monitoring Framework Country Profile: Ukraine. [Internet]. 2016 [cited 2 January 2017]. Available from: <https://apps.who.int/nutrition/landscape/global-monitoring-framework?ISO=ukr>.
 10. Dereń K, Nyankovsky S, Nyankovska O, Łuszczki E, Wyszyńska J, Sobolewski M et al. The prevalence of underweight, overweight and obesity in children and adolescents from Ukraine. *Sci Rep*. 2018; 8: 3625. doi:10.1038/s41598-018-21773-4.
 11. Kim D, Kim WR. Nonobese Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(4):474-485. doi:10.1016/j.cgh.2016.08.028.
 12. Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, Barrett JL, Giles CM, Flax C et al. Projected U.S. state-level prevalence of adult obesity and severe obesity. *N Engl J Med* 2019; 381:2440-2450. doi: 10.1056/NEJMsa1909301.
 13. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):123-133. doi: 10.1002/hep.29466
 14. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 28;20(28):9330-7. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9330.
 15. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):274-285. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
 16. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793-801. doi:10.1016/j.jhep.2019.06.021.

17. Pardina E, Ferrer R, Rossell J, Baena-Fustegueras JA, Lecube A, Fort JM et al. Diabetic and dyslipidaemic morbidly obese exhibit more liver alterations compared with healthy morbidly obese. *BBA Clin.* 2016 Jun; 5: 54–65. Published online 2016 Jan 8. doi: 10.1016/j.bbacli.2015.12.002.
18. Li B, Zhang C, Zhan Y-T. Nonalcoholic fatty liver disease cirrhosis: A review of its epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, management, and prognosis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 2018: 2784537. Published online 2018 Jul 2. doi: 10.1155/2018/2784537.
19. Mittal S, Sada YH, El-Serag HB, Kanwa F, Duan Z, Temple S et al. Temporal trends of nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma in the veteran affairs population. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:594-601.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.08.013.
20. Razavi H. The 3rd Paris NASH Symposium occurred on July 6-7, 2017 at the Institut Pasteur Prospective assessment of disease evolution in NASH.], <https://paris-nash.org/data-2017/01-THURSDAY-JULY-6/05-SESSION-3/01-H.RAZAVI/RAZAVI-H.pdf>.
21. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* 2015;61(5):1547-1554. doi:10.1002/hep.27368.
22. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017 Dec 21;23(47):8263-8276. Published online 2017 Dec 21. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.82631.
23. Doycheva I, Watt KD, Rifai G, Abou Mrad RA, Lopez R, Zein NN et al. Increasing burden of chronic liver disease among adolescents and young adults in the USA: A silent epidemic. *Dig Dis Sci.* 2017;62:1373-80. doi: 10.1007/s10620-017-4492-3.
24. Singal AK, Hasanin M, Kaif M, Wiesner R, Kuo YF. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for simultaneous liver kidney transplantation in

- the United States. *Transplantation*. 2016;100(3):607-612. doi:10.1097/TP.0000000000000945.
25. Pais R, Barritt AS 4th, Calmus Y, Scatton O, Runge T, Lebray P et al. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J. Hepatol*. 2016;65(6):1245-1257. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.033.
26. Cholankeril G, Wong RJ, Hu M, Perumpail RB, Yoo ER, Puri P et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the US: Temporal trends and outcomes. *Dig Dis Sci*. 2017 Oct;62(10):2915-2922. doi: 10.1007/s10620-017-4684-x.
27. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148:547-55. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.039.
28. Ghevariya V., Sandar N., Patel K, Ghevariya N, Shah R, Aron J, Anand S. Knowing what's out there: awareness of nonalcoholic fatty liver disease. *Front. Med*. 2014; 1 (4). <https://doi.org/10.3389/fmed.2014.00004>.
29. НАЖХП. Адаптована клінічна настанова заснована на доказах. [Internet]. 2014. [cited 2 January 2017]. Available from: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_826Gepatyty/2014_826_AKN_AN_GHP.pdf.
30. Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, Dimick-Santos L; American Association for the Study of Liver Diseases; United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology*. 2015;61(4):1392-1405. doi:10.1002/hep.27678.

31. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675-1685. doi:10.1056/NEJMoa0907929.
32. Devchand PR, Liu T, Altman RB, FitzGerald GA, Schadt EE. The Pioglitazone Trek via Human PPAR Gamma: From Discovery to a Medicine at the FDA and Beyond. *Front Pharmacol.* 2018 Oct 4;9:1093. doi: 10.3389/fphar.2018.01093.
33. Wang N, Kong R, Luo H, Xu X, Lu J. Peroxisome proliferator-activated receptors associated with nonalcoholic fatty liver disease. *PPAR Res.* 2017; 2017: 6561701. Published online 2017 Dec 5. doi: 10.1155/2017/6561701.
34. Tyagi S, Gupta P, Saini AS, Kaushal C, Sharma S. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res.* 2011 Oct;2(4):236-40. doi: 10.4103/2231-4040.90879.
35. Hamdy O, Uwaifo G, Oral E. Obesity: practice essentials, background, pathophysiology [Internet]. *Emedicine.medscape.com.* 2017 [cited 2 February 2018]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/123702-overview>.
36. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics.* 2015 Jul;33(7):673-89. doi: 10.1007/s40273-014-0243-x.
37. Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies. *J Postgrad Med.* 2017 Jul-Sep;63(3):182-190. doi: 10.4103/jpgm.JPGM_712_16. PMID: 28695871; PMCID: PMC5525483.
38. Thijssen E, van Caam A, van der Kraan PM. Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(4):588-600. doi:10.1093/rheumatology/keu464
39. Costanzo P, Cleland JG, Pellicori P, Clark AL, Hepburn D, Kilpatrickm ES et al. The obesity paradox in type 2 diabetes mellitus: relationship of body mass index to prognosis: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2015;162(9):610-618. doi:10.7326/M14-1551.

40. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol.* 2018; 3(4):280-287. doi:10.1001/jamacardio.2018.0022.
41. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5•24 million UK adults. *Lancet.* 2014;384(9945):755-765. doi:10.1016/S0140-6736(14)60892-8.
42. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects), Lu Y, Hajifathalian K, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1•8 million participants. *Lancet.* 2014;383(9921):970-983. doi:10.1016/S0140-6736(13)61836-X.
43. Barry VW, Baruth M, Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):382-390. doi:10.1016/j.pcad.2013.09.002.
44. Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, Hodge DO, Carter RE, Sochor O et al. Normal-Weight Central Obesity: Implications for Total and Cardiovascular Mortality. *Ann Intern Med.* 2015;163(11):827-835. doi:10.7326/M14-2525.
45. Lee J, Cho YK, Kang YM, Kim HS, Jung CH, Kim HK et al. The impact of NAFLD and waist circumference changes on diabetes development in prediabetes subjects. *Scientific Reports.* 2019 Nov;9(1):17258. doi: 10.1038/s41598-019-53947-z.
46. López-Amador N, Nolasco-Hipolito C, Rojas-Jimeno MJ, Carvajal- Zarrabal O. Liver enzymes in patients diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Veracruz: a comparative analysis with the literature. *Clin. Invest. (Lond.)* 2017; 7(1):011-016.
47. Iqbal U, Perumpail BJ, Akhtar D, Kim D, Ahmed A. The Epidemiology, Risk Profiling and Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicines (Basel).* 2019;6(1):41. Published 2019 Mar 18. doi:10.3390/medicines6010041.

48. Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol.* 2016;65(2):425-443. doi:10.1016/j.jhep.2016.04.0052.
49. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-1402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004.
50. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. [Internet]. December 2015. [cited 2017 January 2]. Available from: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
51. World Health Organization. AUDIT : the Alcohol Use Disorders Identification Test : guidelines for use in primary health care (second edition) [Internet]. 2011 [cited 2 January 2017]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/audit-the-alcohol-use-disorders-identification-test-guidelines-for-use-in-primary-health-care>.
52. Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism.* 2016 Aug;65(8):1080-6. doi: 10.1016/j.metabol.2015.11.008.
53. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17(5):774. Published 2016 May 20. doi:10.3390/ijms17050774.
54. Haflidadottir S, Jonasson JG, Norland H, Einarsdottir SO, Kleiner DE, Lund SH et al. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2014 Sep 27;14:166. doi: 10.1186/1471-230X-14-166.
55. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies:

- implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol.* 2015;62(5):1148-1155. doi:10.1016/j.jhep.2014.11.034.
56. Doycheva I, Cui J, Nguyen P, Costa EA, Hooker J, Hofflich H et al. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(1):83-95. doi:10.1111/apt.13405.
57. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):643-e40. doi:10.1016/j.cgh.2014.04.014.
58. Wong VW, Chitturi S, Wong GL, Yu J, Chan HL, Farrell GC. Pathogenesis and novel treatment options for non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(1):56-67. doi:10.1016/S2468-1253(16)30011.
59. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P. et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015;149(2):389-97.e10. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.043.
60. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2017 May;65(5):1557-1565. doi: 10.1002/hep.29085.
61. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S47-S64. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.012.
62. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014;59(3):1174-1197. doi:10.1002/hep.26717.
63. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017;66(6):1138-1153. doi:10.1136/gutjnl-2017-313884.

64. Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14(5):417-431. doi:10.1111/obr.12020.
65. VanWagner LB, Rinella ME. Extrahepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Hepatol Rep.* 2016 Jun;15(2):75-85. doi: 10.1007/s11901-016-0295-9.
66. Horton JD. Sterol regulatory element-binding proteins: transcriptional activators of lipid synthesis. *Biochem Soc Trans.* 2002;30(Pt 6):1091-1095. doi:10.1042/bst0301091.
67. Montagner A, Polizzi A, Fouché E, Ducheix S, Lippi Y, Lasserre F et al. Liver PPAR α is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against NAFLD. *Gut.* 2016;65(7):1202-1214. doi:10.1136/gutjnl-2015-310798.
68. Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments. *Nutrients.* 2017;9(4):387. Published 2017 Apr 14. doi:10.3390/nu9040387.
69. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia.* 2005;48(4):634-642. doi:10.1007/s00125-005-1682-x.
70. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med.* 1999;107(5):450-455. doi:10.1016/s0002-9343(99)00271-5.
71. Korenblat KM, Fabbrini E, Mohammed BS, Klein S. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1369-1375. doi:10.1053/j.gastro.2008.01.075.
72. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1343-1351. doi:10.1172/JCI23621.

73. Armstrong MJ, Hazlehurst JM, Hull D, Guo K, Borrows S, Yu J et al. Abdominal subcutaneous adipose tissue insulin resistance and lipolysis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Jul;16(7):651-60. doi: 10.1111/dom.12272.
74. Mezzabotta L, Gaggini M, Salomone F, Gambino R, Marengo A et al. Peripheral insulin resistance predicts liver damage in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2016; 63: 107-116 doi:10.1002/hep.28287.
75. Coccia F, Testa M, Guarisco G, Cristofano CD, Silecchia G, Leonetti F et al. Insulin resistance, but not insulin response, during oral glucose tolerance test (OGTT) is associated to worse histological outcome in obese NAFLD. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020; 30(1):106-113. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.08.001>.
76. Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Pathol.* 2018;13:321-350. doi:10.1146/annurev-pathol-020117-043617.
77. Yu J, Marsh S, Hu J, Feng W, Wu C. The Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Interplay between Diet, Gut Microbiota, and Genetic Background. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:2862173. doi:10.1155/2016/2862173.
78. Chen Z, Yu R, Xiong Y, Du F, Zhu S. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease *Lipids in Health and Disease.* 2017; 16:203. doi: 10.1186/s12944-017-0572-9.
79. Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, Jelenik T, Nowotny P, Jankowiak F et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab.* 2015;21(5):739-746. doi:10.1016/j.cmet.2015.04.004.
80. Heid ME, Keyel PA, Kamga C, Shiva S, Watkins SC, Salter RD. Mitochondrial reactive oxygen species induces NLRP3-dependent lysosomal damage and inflammasome activation. *J Immunol.* 2013;191(10):5230-5238. doi:10.4049/jimmunol.1301490.

81. Tilg H, Moschen AR, Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease/acute alcoholic hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2016 Sep;64(3):955-65. doi:10.1002/hep.28456.
82. Adamek A, Kasprzak A. Insulin-Like Growth Factor (IGF) System in Liver Diseases. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1308. Published 2018 Apr 27. doi:10.3390/ijms19051308.
83. Zhang X, Han J, Man K, Li X, Du J, Chu ESH et al. CXC chemokine receptor 3 promotes steatohepatitis in mice through mediating inflammatory cytokines, macrophages and autophagy. *J Hepatol*. [Internet]. 2016; 64: 160–70. [cited 2017 January 2]. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/81987902.pdf>.
84. Jiang C, Xie C, Li F, Zhang L, Nichols RG, Krausz KW et al. Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2015;125(1):386-402. doi:10.1172/JCI76738.
85. Chaurasia B, Summers SA. Ceramides - Lipotoxic Inducers of Metabolic Disorders: (Trends in Endocrinology and Metabolism 26, 538-550; 2015). *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(1):66-67. doi:10.1016/j.tem.2017.09.005.
86. Luukkonen PK, Zhou Y, Sädevirta S, Leivonen M, Arola J, Orešičet M al. Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(5):1167-1175. doi:10.1016/j.jhep.2016.01.002.
87. Apostolopoulou M, Gordillo R, Koliaki C, et al. Specific Hepatic Sphingolipids Relate to Insulin Resistance, Oxidative Stress, and Inflammation in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Diabetes Care*. 2018;41(6):1235-1243. doi:10.2337/dc17-1318.
88. Sanchez-Lozada LG, Andres-Hernando A, Garcia-Arroyo FE, Cicerchi C, Li N, Kuwabara M et al. Uric acid activates aldose reductase and the polyol pathway for endogenous fructose and fat production causing development of fatty liver in rats. *J Biol Chem*. 2019;294(11):4272-4281. doi:10.1074/jbc.RA118.006158.
89. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68(5):1063-1075. doi:10.1016/j.jhep.2018.01.019.

90. Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr.* 2014 Apr;68(4):416-23. doi: 10.1038/ejcn.2014.8.
91. Hotta N, Kawamura T, Umemura T. Are the polyol pathway and hyperuricemia partners in the development of non-alcoholic fatty liver disease in diabetes? [published online ahead of print, 2019 Nov 25]. *J Diabetes Investig.* 2019;11(4):786-788. doi:10.1111/jdi.13190.
92. Jensen T, Niwa K, Hisatome I, Kanbay M, Andres-Hernando A, Roncal-Jimenez CA, Sato Y, Garcia G, Ohno M, Lanaspa MA, Johnson RJ, Kuwabara M. Increased Serum Uric Acid over five years is a Risk Factor for Developing Fatty Liver. *Sci Rep.* 2018 Aug 6;8(1):11735. doi: 10.1038/s41598-018-30267-2.
93. Zhang C, Song H, Yang L, Liu Y, Ji G Does High Level of Uric Acid Lead to Nonalcoholic Fatty Liver Disease?.[Internet]. 2018 [cited 2020 May 22]. *G J Dig Dis* Vol. 4 No.3:7. Available from: <https://digestive-diseases.imedpub.com/does-high-level-of-uric-acid-lead-to-nonalcoholic-fatty-liver-disease.pdf>.
94. Darmawan G, Hamijoyo L, Hasan I. Association between Serum Uric Acid and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Acta Med Indones.* 2017;49(2):136-147.
95. Lombardi R, Pisano G, Fargion S. Role of Serum Uric Acid and Ferritin in the Development and Progression of NAFLD. *Int J Mol Sci.* 2016 Apr 12;17(4):548. doi: 10.3390/ijms17040548.
96. Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit model". *World J Gastroenterol.* 2018 Jul 21;24(27):2974-2983. Published online 2018 Jul 21. doi: 10.3748/wjg.v24.i27.2974.

97. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) *Metabolism: clinical and experimental*. January 2016; 65(8):1038-1048. doi:10.1016/j.metabol.2015.12.012.
98. Machado MV, Cortez-Pinto H. Diet, Microbiota, Obesity, and NAFLD: A Dangerous Quartet. *Int J Mol Sci*. 2016 Apr 1;17(4):481. doi: 10.3390/ijms17040481.
99. Yilmaz Y. Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions?. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(9):815-823. doi:10.1111/apt.12046.
100. Lee S, Kim S, Hwang S, Cherrington NJ, Ryu DY. Dysregulated expression of proteins associated with ER stress, autophagy and apoptosis in tissues from nonalcoholic fatty liver disease. *Oncotarget*. 2017;8(38):63370-63381. Published 2017 Jun 28. doi:10.18632/oncotarget.18812.
101. Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. *J Hepatol*. 2009;51(1):212-223. doi:10.1016/j.jhep.2009.03.008.
102. Kazankov K, Barrera F, Møller HJ, Rosso C, Bugianesi E, Davidet E al. The macrophage activation marker sCD163 is associated with morphological disease stages in patients with non-alcoholic fatty liver disease [published correction appears in *Liver Int*. 2017 Nov;37(11):1745]. *Liver Int*. 2016;36(10):1549-1557. doi:10.1111/liv.13150.
103. Maras JS, Das S, Sharma S, Sukriti S, Kumar J, Vyas AK et al. Iron-Overload triggers ADAM-17 mediated inflammation in Severe Alcoholic Hepatitis. *Sci Rep*. 2018;8(1):10264. Published 2018 Jul 6. doi:10.1038/s41598-018-28483-x.
104. Maliken BD, Nelson JE, Klintworth HM, Beauchamp M, Yeh MM, Kowdley KV. Hepatic reticuloendothelial system cell iron deposition is associated with increased apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013;57(5):1806-1813. doi:10.1002/hep.26238

105. Buzzetti E, Petta S, Manuguerra R, et al. Evaluating the association of serum ferritin and hepatic iron with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2019;39(7):1325-1334. doi:10.1111/liv.14096.
106. Du S, Lu L, Geng N, Victor DW, Chen L-Z, Wanget C et al. Association of serum ferritin with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2017; 16: 228. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0613-4>.
107. Li J, Mihalcioiu M, Li L, Zakikhani M, Camirand A, Kremer R. Vitamin D prevents lipid accumulation in murine muscle through regulation of PPARgamma and perilipin-2 expression. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018;177:116–124.
108. Yang M, Zhang Y, Ren J. Autophagic Regulation of Lipid Homeostasis in Cardiometabolic Syndrome. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:38. Published 2018 May 3. doi:10.3389/fcvm.2018.00038.
109. Kosacka J, Nowicki M, Paeschke S, Baum P, Blüher M, Klötting N. Up-regulated autophagy: as a protective factor in adipose tissue of WOKW rats with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;10:13. Published 2018 Mar 2. doi:10.1186/s13098-018-0317-6.
110. Matsuzawa-Ishimoto Y, Hwang S, Cadwell K. Autophagy and Inflammation. *Annu Rev Immunol.* 2018;36:73-101. doi:10.1146/annurev-immunol-042617-053253.
111. Cai Y, Arikath J, Yang L, Guo ML, Periyasamy P, Buch S. Interplay of endoplasmic reticulum stress and autophagy in neurodegenerative disorders. *Autophagy.* 2016;12(2):225-244. doi:10.1080/15548627.2015.1121360.
112. Khambu B, Yan S, Huda N, Liu G, Yin XM. Autophagy in non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Liver Res.* 2018 Sep;2(3):112-119. doi: 10.1016/j.livres.2018.09.004
113. Czaja MJ. Function of autophagy in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2016 May; 61(5):1304-13. doi: 10.1007/s10620-015-4025-x.

114. Fukuo Y, Yamashina S, Sonoue H, Arakawa A, Nakadera E, Aoyama T et al. Abnormality of autophagic function and cathepsin expression in the liver from patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2014;44(9):1026-1036. doi:10.1111/hepr.12282.
115. Namkoong S, Cho CS, Semple I, Lee JH. Autophagy dysregulation and Obesity-Associated Pathologies. *Mol Cells.* 2018;41(1):3-10. doi:10.14348/molcells.2018.2213.
116. Mao Y, Yu F, Wang J, Guo C, Fan X. Autophagy: a new target for nonalcoholic fatty liver disease therapy. *Hepat Med.* 2016;8:27-37. Published 2016 Mar 24. doi:10.2147/HMER.S98120.
117. Weber KJ, Sauer M, He L, Tycksen E, Kalugotla G, Razani B et al. PPAR γ Deficiency Suppresses the Release of IL-1 β and IL-1 α in Macrophages via a Type 1 IFN-Dependent Mechanism. *J Immunol.* 2018;201(7):2054-2069. doi:10.4049/jimmunol.1800224.
118. Lefterova MI, Haakonsson AK, Lazar MA, Mandrup S. PPAR γ and the global map of adipogenesis and beyond. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(6):293-302. doi:10.1016/j.tem.2014.04.001.
119. Wang Y, Nakajima T, Gonzalez FJ, Tanaka N. PPARs as Metabolic Regulators in the Liver: Lessons from Liver-Specific PPAR-Null Mice. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2061. Published 2020 Mar 17. doi:10.3390/ijms21062061.
120. Wolf Greenstein A, Majumdar N, Yang P, Subbaiah PV, Kineman RD, Cordoba-Chacon J. Hepatocyte-specific, PPAR γ -regulated mechanisms to promote steatosis in adult mice. *J Endocrinol.* 2017;232(1):107-121. doi:10.1530/JOE-16-0447.
121. Qasim A, Turcotte M, de Souza RJ, Samaan MC, Champredon D, Dushoff J et al. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. *Obes Rev.* 2018;19(2):121-149. doi:10.1111/obr.12625.

122. Alonso R, Farías M, Alvarez V, Cuevas A. In: Rodriguez-Oquendo A., editor. *The Genetics of Obesity. Translational Cardiometabolic Genomic Medicine*. London: Elsevier; 2016. p. 161-177. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012799961600007X>.
123. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(3):223-236. doi:10.1016/S2213-8587(17)30200-0.
124. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C R Biol*. 2017;340(2):87-108. doi:10.1016/j.crvi.2016.11.007.
125. Walter S, Mejía-Guevara I, Estrada K, Liu SY, Glymour MM. Association of a Genetic Risk Score With Body Mass Index Across Different Birth Cohorts. *JAMA*. 2016;316(1):63-69. doi:10.1001/jama.2016.8729.
126. Ozanne SE. Epigenetic signatures of obesity. *N Engl J Med*. 2015;372(10):973-974. doi:10.1056/NEJMcibr1414707.
127. Alfredo JM, Milagro FI. Genetics of weight loss: A basis for personalized obesity management. *Trends Food Sci Technol*. January 2015; 42(2): 97-115. doi: 10.1016/j.tifs.2014.12.007.
128. Mao L, Fang Y, Campbell M, Southerland WM. Population differentiation in allele frequencies of obesity-associated SNPs. *BMC Genomics*. 2017 Nov 10;18(1):861. doi: 10.1186/s12864-017-4262-9.
129. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, Chmurzynska A, Choi M, S, Curi R et al. Guide for Current Nutrigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2017;10(1-2):43-62. doi:10.1159/000477729.

130. Loomba R, Schork N, Chen CH, Bettencourt R, Bhatt A, Ang B et al. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1784-1793. doi:10.1053/j.gastro.2015.08.011.
131. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjaerg-Hansen A et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2014;46(4):352-356. doi:10.1038/ng.2901.
132. Holmen OL, Zhang H, Fan Y, Hovelson DH, Schmidt EM, Zhou W et al. Systematic evaluation of coding variation identifies a candidate causal variant in TM6SF2 influencing total cholesterol and myocardial infarction risk. *Nat Genet*. 2014;46(4):345-351. doi:10.1038/ng.2926.
133. Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology*. 2015;61(2):506-514. doi:10.1002/hep.27490.
134. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JB et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014;5:4309. Published 2014 Jun 30. doi:10.1038/ncomms5309.
135. Luukkonen PK, Zhou Y, Nidhina Haridas PA, Dwivedi OP, Hyotylainen T, Ali A et al. Impaired hepatic lipid synthesis from polyunsaturated fatty acids in TM6SF2 E167K variant carriers with NAFLD. *J Hepatol*. 2017;67(1):128-136. doi:10.1016/j.jhep.2017.02.014.
136. Kim DS, Jackson AU, Li YK, Stringham HM; FinMetSeq Investigators, Kuusisto J et al. Novel association of TM6SF2 rs58542926 genotype with increased serum tyrosine levels and decreased apoB-100 particles in Finns. *J Lipid Res*. 2017 Jul;58(7):1471-1481. doi: 10.1194/jlr.P076034.

137. Sookoian S, Castaño GO, Scian R, , Mallardi P, Fernández Gianotti T, Burgueño AL et al. Genetic variation in transmembrane 6 superfamily member 2 and the risk of nonalcoholic fatty liver disease and histological disease severity. *Hepatology*. 2015;61(2):515-525. doi:10.1002/hep.27556.
138. Kahali B, Liu YL, Daly AK, Day CP, Anstee QM, Speliotes EK. TM6SF2: catch-22 in the fight against nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease?. *Gastroenterology*. 2015;148(4):679-684. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.038.
139. Nobili V, Donati B, Panera N, Vongsakulyanon A, Alisi A, Dallapiccola B et al. A 4-polymorphism risk score predicts steatohepatitis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014;58(5):632-636. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000279>.
140. Sookoian S, Pirola CJ. Genetic predisposition in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2017;23(1):1-12. doi:10.3350/cmh.2016.0109.
141. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:460190. doi: 10.1155/2015/460190.
142. Petta S, Valenti L, Bugianesi E, Targher G, Bellentani S, Bonino F et al. A "systems medicine" approach to the study of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2016;48(3):333-342. doi:10.1016/j.dld.2015.10.027.
143. Kovalic AJ, Banerjee P, Tran QT, Singal AK, Satapathy SK. Genetic and Epigenetic Culprits in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2018 Dec;8(4):390-402. doi: 10.1016/j.jceh.2018.04.001.
144. Liss KH, Finck BN. PPARs and nonalcoholic fatty liver disease. *Biochimie*. 2017 May;136:65-74. doi: 10.1016/j.biochi.2016.11.009.
145. Chen J, Montagner A, Tan NS, Wahli W. Insights into the Role of PPAR β/δ in NAFLD. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1893. Published 2018 Jun 27. doi:10.3390/ijms19071893.

146. Dehnavi S, Sadeghi M, Penson PE, Banach M, Jamialahmadi T, Sahebkar A. The Role of Protein SUMOylation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Clin Med*. 2019 Nov 2;8(11):1856. doi: 10.3390/jcm8111856.
147. Brunmeir R, Xu F. Functional Regulation of PPARs through Post-Translational Modifications. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 12;19(6):1738. doi: 10.3390/ijms19061738.
148. Yuana W., Ma C, Zhou Y, Wang M, Zeng G, Huang Q. Negative regulation of eNOS-NO signaling by over-SUMOylation of PPAR γ contributes to insulin resistance and dysfunction of vascular endothelium in rats. *Vascul. Pharmacol*. Nov–Dec 2019; 122–123:106597. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2019.106597/>.
149. Gou Q, Gong X, Jin J, Shi J, Hou Y. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are potential drug targets for cancer therapy. *Oncotarget*. 2017 Jul 27;8(36):60704-60709. doi: 10.18632/oncotarget.19610.
150. Aparecida F, José Franco DMJ, de Lourdes BA, Martinelli C, Zucoloto S, de Carvalho da Cunha SF et al. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma2 polymorphisms in nonalcoholic fatty liver disease: A study in Brazilian patients. *Gene*. 25 Oct 2013; 529(2):326-331 doi:10.1016/j.gene.2013.06.091.
151. rs1801282 [Internet]. 2020 [cited 12 May 2020]. Available from: <https://www.snpedia.com/index.php/Rs1801282>.
152. Кравченко НА, Ярмыш НВ. Роль PPARs и его изоформ при метаболических нарушениях, связанных с инсулинорезистентностью и диабетом. *Цитология и генетика*. 2011;45 (3):68-78. <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/66846>.
153. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, et al. A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet*. 1998;20(3):284-287. doi:10.1038/3099.
154. Зяблицев СВ, Мокрій ВЯ. Асоціація алеля 12Pro поліморфізму rs1801282 гена PPAR γ з цукровим діабетом 2 типу. *Клінічна ендокринологія та*

- ендокринна хірургія. 2016; 3: 33-37. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/kee_2016_3_7.
155. Kamble PG, Pereira MJ, Gustafsson S, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma Pro12Ala polymorphism in human adipose tissue: assessment of adipogenesis and adipocyte glucose and lipid turnover. *Adipocyte*. 2018;7(4):285-296. doi:10.1080/21623945.2018.1503030.
156. Sarhangi N, Sharifi F, Hashemian L, Doabsari MH, Heshmatzad K, Rahbaran M. et al. PPARG (Pro12Ala) genetic variant and risk of T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020; 10: 12764. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69363-7>.
157. Marano RR, Barra Gustavo Barcelos BR, Caldas RECC, Correa GE, Amorim AA, Ferreira AM. Prevalence of the rs1801282 single nucleotide polymorphism of the PPARG gene in patients with metabolic syndrome. *Arch. Endocrinol. Metab.* [Internet]. 2015 Aug [cited 2020 Sep 14]; 59(4): 297-302. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972015000400297&lng=en. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000086>.
158. Radha V, Vimalaswaran KS, Babu HN, et al. Role of genetic polymorphism peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala on ethnic susceptibility to diabetes in South-Asian and Caucasian subjects: Evidence for heterogeneity. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1046-1051. doi:10.2337/diacare.2951046.
159. Zarebska A, Jastrzebski Z, Cieszczyk P et al. The Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene modifies the association of physical activity and body mass changes in polish women 2014;7.<https://doi.org/10.1155/2014/373782>.
160. Araújo AR, Rosso N, Bedogni G, Tiribelli C, Bellentani S. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. *Liver Int*. 2018;38 Suppl 1:47-51. doi:10.1111/liv.13643.

161. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63(1):237-264. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.006.
162. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol.* 2018;68(2):305-315. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.013.
163. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019;156(5):1264-1281.e4. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.036.
164. Huang X, Xu M, Chen Y, Peng K, Huang Y, Wang P et al. Validation of the Fatty Liver Index for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged and Elderly Chinese. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(40):e1682. doi:10.1097/MD.0000000000001682.
165. Yang BL, Wu WC, Fang KC, Wang Y-C, Huo T-I, Huang Y-H et al. External validation of fatty liver index for identifying ultrasonographic fatty liver in a large-scale cross-sectional study in Taiwan. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120443. Published 2015 Mar 17. doi:10.1371/journal.pone.0120443.
166. Wong VW, Adams LA, de Lédinghen V, Wong GL, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(8):461-478. doi:10.1038/s41575-018-0014-9.
167. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45(4):846-854. doi:10.1002/hep.21496.
168. Golabi P, Sayiner M, Fazel Y, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Current complications and challenges in nonalcoholic steatohepatitis screening and diagnosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(1):63-71. doi:10.1586/17474124.2016.1099433.

169. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-1325. doi:10.1002/hep.21178.
170. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2017 May;112(5):740-751. doi: 10.1038/ajg.2016.453.
171. Lichtinghagen R, Pietsch D, Bantel H, Manns MP, Brand K, Bahr MJ. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values [published correction appears in *J Hepatol*. 2013 Dec;59(6):1365]. *J Hepatol*. 2013;59(2):236-242. doi:10.1016/j.jhep.2013.03.016.
172. Tapper EB, Lok AS. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. *N Engl J Med*. 2017;377(8):756-768. doi:10.1056/NEJMra1610570.
173. Spengler EK, Loomba R. Recommendations for diagnosis, referral for liver biopsy, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc*. 2015 Sep;90(9):1233-46. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.06.013.
174. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1898-1906. doi:10.1053/j.gastro.2005.03.084.
175. Sakhuja P. Pathology of alcoholic liver disease, can it be differentiated from nonalcoholic steatohepatitis? *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 28;20(44):16474-9. doi: 10.3748/wjg.v20.i44.16474.
176. Rinella ME, Lominadze Z, Loomba R, Charlton M, Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH et al. Practice patterns in NAFLD and NASH: real life differs from published guidelines. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016 Jan;9(1):4-12. doi: 10.1177/1756283X15611581.

177. Zhang E, Wartelle-Bladou C, Lepanto L, Lachaine J, Cloutier G, Tang A. Cost-utility analysis of nonalcoholic steatohepatitis screening. *Eur Radiol.* 2015; 25:3282–3294. doi:10.1007/s00330-015-3731-225(11).3282-3294.
178. Franchis R, Krag A. Ruling out esophageal varices in NAFLD cirrhosis: Can we do without endoscopy? *J Hepatol.* 2018; 69 (4):769-771 doi:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.013.
179. Tapper EB, Challies T, Nasser I, Afdhal NH, Lai M. The Performance of Vibration Controlled Transient Elastography in a US Cohort of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(5):677-684. doi:10.1038/ajg.2016.49
180. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology.* 2016;63(6):1817-1827. doi:10.1002/hep.28394.
181. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Bail BL et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;65(3):570-578. doi:10.1016/j.jhep.2016.04.023.
182. Chen J, Zhu Y, Zheng Q, Jiang J. Serum cytokeratin-18 in the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis: A meta-analysis. *Hepatol Res.* 2014;44(8):854-862. doi:10.1111/hepr.12197.
183. Ku NO, Strnad P, Bantel H, Omary MB. Keratins: Biomarkers and modulators of apoptotic and necrotic cell death in the liver. *Hepatology.* 2016;64(3):966-976. doi:10.1002/hep.28493.
184. Cantero I, Elorz M, Abete I, Marin BA, Herrero JI, Monreal JI et al. Ultrasound/Elastography techniques, lipidomic and blood markers compared to Magnetic Resonance Imaging in non-alcoholic fatty liver disease adults. *Int J Med Sci.* 2019 Jan 1;16(1):75-83. doi: 10.7150/ijms.28044.

185. Andrade P, Rodrigues S, Rodrigues-Pinto E, Gaspar R, Lopes J, Lopes S et al. Diagnostic Accuracy of Controlled Attenuation Parameter for Detecting Hepatic Steatosis in Patients with Chronic Liver Disease. *GE Port J Gastroenterol.* 2017;24(4):161-168. doi:10.1159/000453364.
186. Динник НВ. Неалкогольна жирова хвороба печінки: можливості неінвазивної діагностики. *Практикуючий лікар.* 2015;3:36-40. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLik_2015_3_9.
187. Дынник ОБ, Федусенко АА, Кобыляк НН, Линская АВ. Шесть измерений ультразвуковой диагностики диффузных заболеваний печени, или мультипараметрический ультразвук. *Променева діагностика, променева терапія.* 2016; 3-4:69 - 84. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Pdpt_2016_3-4_15.
188. Марунчин НА, Боднар ПМ, Динник ОБ, Ковалеренко ЛС. Вимір коефіцієнта затухання як метод контролю за перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. *Семейная медицина.* 2017; (3): 65-68. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2017_3_15.
189. Марунчин НА, Динник ОБ, Кобыляк НМ, Федусенко ОА, Баранник ЄО. Вимір коефіцієнта затухання — новий неінвазійний метод ультразвукової діагностики стеатогепатозу. *Ендокринологія.* 2017; 22(2):115-120. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/enkrl_2017_22_2_6.
190. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP et al. European society of endocrinology clinical practice guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(1):G1-G32. doi:10.1530/EJE-19-0893.
191. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 May;100(5):2135-6]. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):342-362. doi:10.1210/jc.2014-3415.

192. Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H et al. European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obes Facts*. 2019;12(1):40-66. doi:10.1159/0004961831.
193. Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M., Ard J.D., Comuzzie A.G., Donato K.A. et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. (2014).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. *Circulation*, 129(25 Suppl 2), 102-38. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.
194. The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. [Internet] 2000 [cited January 24, 2017]. Available from: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/prctgd_c.pdf.
195. Weight management: lifestyle services for overweight or obese adults. NICE guidelines [Internet] May 2014. [cited January 06, 2017]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph53>.
196. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet*. 2016;387(10031):1947-1956. doi:10.1016/S0140-6736(16)00271-3.
197. Patel YA, Gifford EJ, Glass LM, McNeil R, Turner MJ, Han B, Provenzale D, Choi SS, Moylan CA, Hunt CM. Risk factors for biopsy-proven advanced non-alcoholic fatty liver disease in the Veterans Health Administration. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jan;47(2):268-278. doi: 10.1111/apt.14411.
198. Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G., Angulo P. , Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome // *Digest. Liver Dis*. 2015; 47 (3): 181-90. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.09.020>.
199. Yang KC, Hung HF, Lu CW, Chang HH, Lee LT, Huang KC. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Metabolic Syndrome Independently of

- Central Obesity and Insulin Resistance. *Sci Rep.* 2016 Jun 1;6:27034. doi: 10.1038/srep27034.
200. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL et al. World Gastroenterology Organisation. Global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2014 48(6). 467-473. doi: 10.1097/MCG.000000000000116.
201. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67(4):829-846. doi:10.1016/j.jhep.2017.05.016.
202. Younossi ZM, Reyes MJ, Mishra A, Mehta R, Henry L. Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steatohepatitis - a case for personalised treatment based on pathogenic targets. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(1):3-14. doi:10.1111/apt.12543
203. Cholankeril R, Patel V, Perumpail BJ, Yoo ER, Iqbal U, Sallam S et al. Anti-Diabetic Medications for the Pharmacologic Management of NAFLD. *Diseases.* 2018;6(4):93. Published 2018 Oct 3. doi:10.3390/diseases6040093.
204. Mazzella N, Ricciardi LM, Mazzotti A, Marchesini G. The role of medications for the management of patients with NAFLD. *Clinics in Liver Disease.* 2014 Feb;18(1):73-89. DOI: 10.1016/j.cld.2013.09.005.
205. Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options *JHEP Reports.* October 2019; 1 (4): 312-328. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.07.002>.
206. Konerman MA, Jones JC, Harrison SA. Pharmacotherapy for NASH: Current and emerging. *J Hepatol.* 2017; 68 (2): 362-375. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.015>.
207. Filipova E, Uzunova K, Kalinov K, Vekov T et al. Effects of pioglitazone therapy on blood parameters, weight and BMI: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2017; 9 (90). <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0290-5>.

208. Cheng HS, Tan WR, Low ZS, Marvalim C, Lee JYH, Tan NS. Exploration and Development of PPAR Modulators in Health and Disease: An Update of Clinical Evidence. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 11;20(20):5055. doi: 10.3390/ijms20205055.
209. Filozof C, Goldstein BJ, Williams RN, Sanyal A. Non-alcoholic steatohepatitis: limited available treatment options but promising drugs in development and recent progress towards a regulatory approval pathway. *Drugs.* 2015 Aug;75(12):1373-92. doi: 10.1007/s40265-015-0437-3.
210. Ratziu V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S65-S75. doi:10.1016/j.jhep.2015.02.041.
211. Zhao XR, Gonzales N, Aronowski J. Pleiotropic role of PPAR γ in intracerebral hemorrhage: an intricate system involving Nrf2, RXR, and NF- κ B. *CNS Neurosci Ther.* 2015 Apr;21(4):357-66. doi: 10.1111/cns.12350. Epub 2014 Nov 28. PMID: 25430543; PMCID: PMC4376579.
212. Oseini AM, Sanyal AJ. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int.* 2017;37 Suppl 1(Suppl 1):97-103. doi:10.1111/liv.13302.
213. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018;24(7):908-922. doi:10.1038/s41591-018-0104-9.
214. Tao L, Wu L, Zhang W, Maa W, Yang G, Zhanga J et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ inhibits hepatic stellate cell activation regulated by miR-942 in chronic hepatitis B liver fibrosis. *Life Sciences.* 2020 Jul;253:117572. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117572.
215. Soccio RE, Chen ER, Lazar MA. Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2014 Oct 7;20(4):573-91. doi: 10.1016/j.cmet.2014.08.005.
216. Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC et al. Diabetes Incidence and Glucose Tolerance after Termination of Pioglitazone

- Therapy: Results from ACT NOW. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2056-2062. doi:10.1210/jc.2015-4202. (I0-120/G0-120 × Matsuda index)
217. Boeckmans J, Natale A, Rombaut M, Buyl K, Rogiers V, De Kock J et al. Anti-NASH Drug Development Hitches a Lift on PPAR Agonism. *Cells.* 2019 Dec 21;9(1):37. doi: 10.3390/cells9010037
218. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016;165(5):305-315. doi:10.7326/M15-1774.
219. Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, Lenaour G et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology.* 2010;51(2):445-453. doi:10.1002/hep.23270.
220. Mota M, Banini BA, Cazanave SC, Sanyal AJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2016;65(8):1049-1061. doi:10.1016/j.metabol.2016.02.014.
221. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-357. doi:10.1002/hep.29367.
222. Takeda. ACTOS® Product Monograph (pioglitazone hydrochloride) [Internet]. December 2015. [cited 2017 January 2]. Available from https://www.takeda.com/siteassets/en-ca/home/what-we-do/our-medicines/product-monographs/actos/actos-pm-18jan2018-clean_en.pdf
223. Cheang WS, Tian XY, Wong WT, Huang Y. The peroxisome proliferator-activated receptors in cardiovascular diseases: experimental benefits and clinical challenges. *Br J Pharmacol.* 2015;172(23):5512-5522. doi:10.1111/bph.13029.

224. Inzucchi SE, Viscoli CM, Young LH, Furie K.L, Gorman M., Lovejoy A.M et al. Pioglitazone Prevents Diabetes in Patients With Insulin Resistance and Cerebrovascular Disease. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1684-1692. doi:10.2337/dc16-0798.
225. Radenković M. Pioglitazone and Endothelial Dysfunction: Pleiotropic Effects and Possible Therapeutic Implications. *Sci Pharm*. 2014 Aug 18;82(4):709-21. doi:10.3797/scipharm.1407-16.
226. Woo M, Lee HS, Kim J. Effect of pioglitazone in acute ischemic stroke patients with diabetes mellitus: a nested case–control study. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18:67. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0874-5>.
227. Viscoli CM, Brass LM, Carolei A, Conwit R, Ford GA, Furie KL et al. IRIS Trial investigators. Pioglitazone for secondary prevention after ischemic stroke and transient ischemic attack: rationale and design of the Insulin Resistance Intervention after Stroke Trial. *Am Heart J*. 2014 Dec;168(6):823-9.e6. doi:10.1016/j.ahj.2014.07.016.
228. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321-1331. doi:10.1056/NEJMoa1506930.
229. Menso J. Westerouen van Meeteren, Joost P.H. Drenth, Eric T.T.L. Tjwa Elafibranor: a potential drug for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Expert. Opin. Inv. Drug*. 2019; 29(10). doi:10.1080/13543784.2020.1668375.
230. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-690. doi:10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
231. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol*. 2015;63(3):705-712. doi:10.1016/j.jhep.2015.05.006.

232. Loomba R, Sirlin CB, Ang B, Bettencourt R, Jain R, Salotti J et al. Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). *Hepatology*. 2015;61(4):1239-1250. doi:10.1002/hep.2764.
233. Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol*. 2015;62(1):190-197. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.036.
234. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2015 Mar 14;385(9972):946] [published correction appears in *Lancet*. 2016 Apr 16;387(10028):1618]. *Lancet*. 2015;385(9972):956-965. doi:10.1016/S0140-6736(14)61933-4.
235. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376(7):641-651. doi:10.1056/NEJMoa1600869.
236. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg*. 2014;260(5):893-899. doi:10.1097/SLA.0000000000000945.
237. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015;149(2):379-e16. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.014.
238. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KGMM, Zimmet PZ et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint

- Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*. 2016;39(6):861-877. doi:10.2337/dc16-0236.
239. Trovato FM, Martines GF, Brischetto D, Trovato G, Catalano D. Neglected features of lifestyle: Their relevance in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2016 Nov 28;8(33):1459-1465. doi: 10.4254/wjh.v8.i33.1459.
240. Mancini JG, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss. *Am J Med*. 2016;129(4):407-415.e4. doi:10.1016/j.amjmed.2015.11.028.
241. Khalatbari-Soltani S, Imamura F, Brage S, Rolfe EDL, Griffin SJ, Wareham NJ et al. The association between adherence to the Mediterranean diet and hepatic steatosis: cross-sectional analysis of two independent studies, the UK Fenland Study and the Swiss CoLaus Study. *BMC Med*. 2019;17(1):19. Published 2019 Jan 24. doi:10.1186/s12916-019-1251-7.
242. Baratta F, Pastori D, Polimeni L, Bucci T, Ceci F, Calabrese C, et al. Adherence to Mediterranean Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effect on Insulin Resistance. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(12):1832-1839. doi:10.1038/ajg.2017.371.
243. Agarwal A, Ioannidis JPA. PREDIMED trial of Mediterranean diet: retracted, republished, still trusted?. *BMJ*. 2019;364:l341. Published 2019 Feb 7. doi:10.1136/bmj.l341.
244. Yki-Järvinen H. Nutritional Modulation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2015 Nov 5;7(11):9127-38. doi: 10.3390/nu7115454.
245. Tobias DK, Chen M, Manson JE, Ludwig DS, Willett W, Hu FB. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(12):968-979. doi:10.1016/S2213-8587(15)00367-8.
246. Gepner Y, Shelef I, Komy O, Cohen N, Schwarzfuchs D, Bril N et al. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by

- decreasing hepatic fat content. *J Hepatol.* 2019;71(2):379-388. doi:10.1016/j.jhep.2019.04.013.
247. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis.* 2014;18(1):91-112. doi:10.1016/j.cld.2013.09.009.
248. Zelber-Sagi S, Ivancovsky-Wajcman D, Fliss Isakov N, et al. High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *J Hepatol.* 2018;68(6):1239-1246. doi:10.1016/j.jhep.2018.01.015.
249. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab.* 2017 Feb 7;25(2):262-284. doi: 10.1016/j.cmet.2016.12.022.
250. Bazzano LA, Hu T, Reynolds K, Yao L, Bunol C, Liu Y et al. Effects of low-carbohydrate and low-fat diets: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014 Sep 2;161(5):309-18. doi: 10.7326/M14-0180.
251. Public Health England [Internet] 2020. [cited 2 June 2020]. Available from <https://www.nhs.uk/change4life>.
252. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-e15. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.005.
253. Thomas JG, Bond DS, Phelan S, Hill JO, Wing RR. Weight-loss maintenance for 10 years in the National Weight Control Registry. *Am J Prev Med.* 2014;46(1):17-23. doi:10.1016/j.amepre.2013.08.019.
254. Fothergill E, Guo J, Howard L, Kerns JC, Knuth ND, Brychta R, Chen KY, Skarulis MC, Walter M, Walter PJ, Hall KD. Persistent metabolic adaptation 6 years after "The Biggest Loser" competition. *Obesity (Silver Spring).* 2016 Aug;24(8):1612-9. doi: 10.1002/oby.21538.

255. Soini S, Mustajoki P, Eriksson JG. Weight loss methods and changes in eating habits among successful weight losers. *Ann Med*. 2016;48(1-2):76-82. doi:10.3109/07853890.2015.1136428.
256. Vallis M. Quality of life and psychological well-being in obesity management: improving the odds of success by managing distress. *Int J Clin Pract*. 2016;70(3):196-205. doi:10.1111/ijcp.12765.
257. Aronson JK. Compliance, concordance, adherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Apr;63(4):383-4. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02893.x.
258. Mathus-Vliegen L, Toouli J, Fried M, Khan A.G., Garisch J., Hunt R. et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on obesity. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(7):555-561. doi:10.1097/MCG.0b013e318259bd04.
259. Miller BM, Brennan L. Measuring and reporting attrition from obesity treatment programs: A call to action!. *Obes Res Clin Pract*. 2015;9(3):187-202. doi:10.1016/j.orcp.2014.08.007.
260. World Health Organisation. Adherence to Long Term Therapies - Evidence for Action. [Internet]. 2013 [cited 2 February 2018]. Available from: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/.
261. Yancy WS Jr, Mayer SB, Coffman CJ, et al. Effect of Allowing Choice of Diet on Weight Loss: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(12):805-814. doi:10.7326/M14-2358.
262. Lemstra M, Bird Y, Nwankwo C, Rogers M, Moraros J. Weight loss intervention adherence and factors promoting adherence: a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2016 Aug 12;10:1547-59. Published online 2016 Aug 12. doi: 10.2147/PPA.S103649.
263. Dhurandhar NV, Kyle T, Stevenin B, Tomaszewski K; ACTION Steering Group. Predictors of weight loss outcomes in obesity care: results of the national ACTION study. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1422. Published 2019 Oct 30. doi:10.1186/s12889-019-7669-1.

264. Simpson SA, McNamara R, Shaw C, Kelson M, Moriarty Y, Randell E et al. A feasibility randomised controlled trial of a motivational interviewing-based intervention for weight loss maintenance in adults. *Health Technol. Assess.* 2015; 19(50). doi: 10.3310/hta19500.
265. Burgess E, Hassmén P, Pumpa KL. Determinants of adherence to lifestyle intervention in adults with obesity: a systematic review. *Clin Obes.* 2017;7(3):123-135. doi:10.1111/cob.12183
266. Leung AWY, Chan RSM, Sea MMM, Woo J. An overview of factors associated with adherence to lifestyle modification programs for weight management in adults. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(8):922. Published 2017 Aug 16. doi:10.3390/ijerph14080922.
267. Alvarado M, Murphy MM, Guell C. Barriers and facilitators to physical activity amongst overweight and obese women in an Afro-Caribbean population: A qualitative study. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2015;12:97. Published 2015 Jul 28. doi:10.1186/s12966-015-0258-5.
268. Hadžiabdić MO, Mucalo I, Hrabač P, Matic T, Rahelić D, Božikov V. Factors predictive of drop-out and weight loss success in weight management of obese patients. *J Hum Nutr Diet.* 2015;28 Suppl 2:24-32. doi:10.1111/jhn.12270.
269. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, Cai H, Cassimatis T, Chen KY et al. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake [published correction appears in *Cell Metab.* 2019 Jul 2;30(1):226]. *Cell Metab.* 2019;30(1):67-77.e3. doi:10.1016/j.cmet.2019.05.008.
270. Kovač Blaž M, Švab I. A Multidisciplinary Approach to Treating Obesity in a Community Health Centre. *Zdr Varst.* 2015 Sep 25;54(4):252-8. doi: 10.1515/sjph-2015-0033.5.
271. Forman EM, Manasse SM, Butryn ML, Crosby RD, Dallal DH, Crochiere RJ. Long-Term Follow-up of the Mind Your Health Project: Acceptance-Based versus

- Standard Behavioral Treatment for Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(4):565-571. doi:10.1002/oby.22412.
272. Celis-Morales C, Livingstone KM, Marsaux CF, Macready AL, Fallaize R, O'Donovan CB et al. Effect of personalized nutrition on health-related behaviour change: evidence from the Food4Me European randomized controlled trial. *Int J Epidemiol*. 2017;46(2):578-588. doi:10.1093/ije/dyw186.
273. Gerber LH, Weinstein AA, Mehta R, Younossi ZM. Importance of fatigue and its measurement in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2019 Jul 28;25(28):3669-3683. doi: 10.3748/wjg.v25.i28.3669.
274. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(11):758-769. doi:10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008.
275. Weaver CM, Miller JW. Challenges in conducting clinical nutrition research. *Nutr Rev*. 2017 Jul 1;75(7):491-499. doi: 10.1093/nutrit/nux026.
276. Sansone RA, Bohinc RJ, Wiederman MW. Body mass index and self-reported compliance with general health care. *South Med J*. 2015;108(2):79-81. doi:10.14423/SMJ.0000000000000231
277. Burgess E, Hassmén P, Welvaert M, Pumpa KL. Behavioural treatment strategies improve adherence to lifestyle intervention programmes in adults with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Clin Obes*. 2017;7(2):105-114. doi:10.1111/cob.12180.
278. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008 [Internet]. 2011 [cited 2 January 2017]. Available from: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_report_waistcircumference_and_waisthip_ratio/en/.
279. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment

Panel III) National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute National Institutes of Health NIH Publication No. 02-5215 September 2002 <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/heart/atp-3-cholesterol-full-report.pdf>.

280. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [published correction appears in *J Hypertens*. 2019 Jan;37(1):226]. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
281. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-480. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
282. American Diabetes Association Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020 *Diabetes Care* 2020 Jan; 43(Supplement 1): S14-S31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>.
283. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF Consultation. [Internet], 2006. [Accessed 9 April 2016]. Available from http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf.
284. American Diabetes Association Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019 *Diabetes Care* 2019 Jan; 42(Supplement 1): S29-S33. <https://doi.org/10.2337/dc19-S003>.
285. Камінський ОВ. Офіційні критерії діагностики цукрового діабету, нормоглікемія і самоконтроль глікемії. *Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal*. 2017;13:184-90. doi: 10.22141/2224-0721.13.3.2017.104117.

286. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015 Jan-Feb;19(1):160-4. doi: 10.4103/2230-8210.146874.
287. Yosten GLC, Maric-Bilkan C, Luppi P, Wahren J. Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;307:E955–E968. doi: 10.1152/ajpendo.00130.2014.
288. Takahashi K, Nakamura H, Sato H, Matsuda H, Takada K, Tsuji T. Four Plasma Glucose and Insulin Responses to a 75 g OGTT in Healthy Young Japanese Women. *J Diabetes Res.* Volume 2018 |Article ID 5742497 | 7 pages | <https://doi.org/10.1155/2018/5742497>.
289. Leighton E, Sainsbury CAR, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes *Diabetes Ther.* 2017 Jun; 8(3): 475–487. Published online 2017 May 8. doi: 10.1007/s13300-017-0265-4.
290. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med.* 2013 Jul; 30(7): 803–817. Published online 2013 Jun 23. doi: 10.1111/dme.12159.
291. Глоба ЄВ, Зелінська НБ. Глікований гемоглобін у практиці ендокринолога (огляд літератури і власні дані). *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2014; 5:62-66. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mezh_2014_5_14.
292. Barros RK, Cotrim HP, Daltron CH, Olivera YA. Hyperferritinemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Assoc med bras.* 01 Mar 2017; 63(3):284-289. doi: 10.1590/1806-9282.63.03.284.
293. Bradley KA, DeBenedetti AF, Volk RJ, Williams EC, Frank D, Kivlahan DR. AUDIT-C as a brief screen for alcohol misuse in primary care. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(7):1208-1217. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00403.x.
294. Frank D, DeBenedetti AF, Volk RJ, Williams EC, Kivlahan DR, Bradley KA. Effectiveness of the AUDIT-C as a screening test for alcohol misuse in three

- race/ethnic groups. *J Gen Intern Med.* 2008 Jun;23(6):781-7. doi: 10.1007/s11606-008-0594-0.
295. Свінціцький АС, Соловійова ГА, Динник НВ, Богомаз ВМ, Бака ОМ. Неінвазивна діагностика ступеня стеатозу та фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки. *Сучасна гастроентерологія.* 2016; 2:106-113. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2016_2_14.
296. Марунчин НА, Динник ОБ, Кобиляк НМ, Федусенко ОА, Баранник ЄО. Вимір коефіцієнта затухання – новий неінвазивний метод ультразвукової діагностики стеатогепатозу. *Ендокринологія.* 2017; 22(2):115–120. Режим доступу: <https://endokrynologia.com.ua/index.php/journal/article/view/67>
297. Марунчин НА, Динник ОБ, Ковалеренко ЛС. Застосування принципу мультипараметричного ультразвуку для діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2017; 13(2): 171 –176. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mezh_2017_13_2_15.
298. Кобиляк Н М, Динник ОБ, Кирієнко ДВ. Сучасні підходи до діагностики та скринінгу метаболічних порушень у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2015; 5 (69): 89 – 99. Режим доступу: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/41390.
299. Pu K, Wang Y, Bai S, Wei H, Zhou Y, Fan J et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):51. Published 2019 Apr 8. doi:10.1186/s12876-019-0961-9
300. Chauhan A, Sultan LR, Furth EE, Jones LP, Khungar V, Sehgal CM. Diagnostic accuracy of hepatorenal index in the detection and grading of hepatic steatosis. *J Clin Ultrasound.* 2016;44(9):580-586. doi:10.1002/jcu.22382.

301. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, Fujii K, Nakajima T, Katoet T et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(12):2708-2715. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01526.x
302. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24(1):67-74. doi:10.1097/00005650-198601000-00007.
303. FDA Drug Safety Communication. Update to ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and increased risk of bladder cancer [Internet], 2013. [Accessed 9 April 2016]. Available from <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm226257.htm>.
304. Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L, Russo P, Saragoni S, Buda S et al. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database. *Eur Heart J.* 2015;36(36):2454-2462. doi:10.1093/eurheartj/ehv301.
305. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderson MM et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. *JAMA.* 2015;314(3):265-277. doi:10.1001/jama.2015.7996 .
306. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ.* 2016;352:i1541. Published 2016 Mar 30. doi:10.1136/bmj.i1541.
307. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(3):452-458. doi:10.1038/bmt.2012.244.
308. Шипулін ВП, Мартинчук ОА, Коляда ОК, Мельник НГ. Прогностичні чинники ефективності лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі

- ожиріння. Сучасна гастроентерологія. 2020; 115(5):7–14. DOI: <http://doi.org/10.30978/MG-2020-5-7>.
309. Шипулін ВП, Мельник НГ. Проблематика прихильності до лікування пацієнтів, хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жирною хворобою печінки. Клінічна та профілактична медицина. 2020; 12(2):62–70. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.03](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.03)
310. Harris R, Harman DJ, Card TR, Aithal GP, Guha IN. Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(4):288-297. doi:10.1016/S2468-1253(16)30205-9.
311. Contreras-Zentella ML, Hernández-Muñoz R. Is Liver Enzyme Release Really Associated with Cell Necrosis Induced by Oxidant Stress? *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:3529149. doi: 10.1155/2016/3529149. Epub 2015 Dec 20. PMID: 26798419; PMCID: PMC4699024.
312. Lee YK, Park JE, Lee M, Hardwick JP. Hepatic lipid homeostasis by peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2. *Liver Res*. 2018;2(4):209-215. doi:10.1016/j.livres.2018.12.001.
313. Шипулін ВП, Руденко ММ, Коляда ОК, Мельник НГ. Клініко-генетичні особливості пацієнтів з ожирінням та неалкогольною жирною хворобою печінки. Гастроентерологія. 2020; 54(4):44–49. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216713>.
314. Шипулін ВП, Чернявський ВВ, Мельник НГ. Роль поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR-γ у хворих на ожиріння та НАЖХП. Academic research in multidisciplinary innovation :Abstracts of XI International Scientific and Practical Conference. November 30 – December 03, 2020. Amsterdam, Netherlands 2020. 15-16 pp.: 232–237. Available at : DOI: 10.46299/ISG.2020.II.XI. URL: <https://isg-konf.com>.

315. Jiang J, Xie Z, Guo J, Wang Y, Liu C, Zhang S, Tang W, Chen Y. Association of PPARG rs 1801282 C>G polymorphism with risk of colorectal cancer: from a case-control study to a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Aug 10;8(59):100558-100569. doi: 10.18632/oncotarget.20138.
316. Priya SS, Sankaran R, Ramalingam S, Sairam T, Somasundaram LS. Genotype Phenotype Correlation of Genetic Polymorphism of PPAR Gamma Gene and Therapeutic Response to Pioglitazone in Type 2 Diabetes Mellitus- A Pilot Study. *J Clin Diagn Res*. 2016 Feb;10(2):FC11-4. doi: 10.7860/JCDR/2016/16494.7331.
317. Шипулін ВП, Мельник НГ. Потенції ад'ювантної терапії піоглітазоном неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні ожиріння. *Медична наука України*. 2020;16(1):22–30. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2020.04>.
318. Shypulin V, Rudenko N, Martynchuk O, Koliada A, Guryanov V, Melnyk N. THE RS1801282 PPARG POLYMORPHISM DEPENDENT METABOLIC EFFECTS OF PIOGLITAZONE IN PATIENTS WITH OBESITY AND CONCOMITANT NAFLD. *Eureka: HS [Internet]*. 2020Sep.22 [cited 2020Nov.30];(6):15–23. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2020.001426>.
319. Шипулін ВП, Чернявський ВВ, Мельник НГ. Метаболічні ефекти персоналізованого лікування хворих на ожиріння та неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) PPAR- γ 2. VIII наукова сесія інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 26-27 листопада 2020 р. м. Дніпро, 2020. *Гастроентерологія*. 2020; 54(4):120 (94 eng). DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216717>.
320. Шипулін ВП, Парунян ЛМ, Тіщенко ВВ, Коляда ОК, Пономарьов ОМ, Мельник НГ. Ефективність лікування піоглітазоном у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з супутнім метаболічним синдромом залежно від

- наявності rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ . Медична наука України. 2019; 15(1-2): 25–33. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1-2.2019.04>.
321. Wijarnpreecha K, Panjawatanan P, Thongprayoon C, Jaruvongvanich V, Ungprasert P. Association between gastroesophageal reflux disease and nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2017 Nov-Dec;23(6):311-317. doi: 10.4103/sjg.SJG_161_17.
322. Michopoulos S, Chouzouri VI, Manios ED, Grapsa E, Antoniou Z, Papadimitriou CA et al. Untreated newly diagnosed essential hypertension is associated with nonalcoholic fatty liver disease in a population of a hypertensive center. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016 Jan 13;9:1-9. doi: 10.2147/CEG.S92714.
323. Fattahi MR, Niknam R, Safarpour A, Sepehrimanesh M, Lotfi M. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Non-alcoholic Fatty Liver Disease; A Population-Based Study. *Middle East J Dig Dis*. 2016 Apr;8(2):131-7. doi: 10.15171/mejdd.2016.18.
324. Степанов ЮМ. Результати обсерваційного перехресного дослідження PRELID 2 (2015–2016). Частина 1. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки, характеристика супутньої патології, метаболічного синдрому та його окремих критеріїв у пацієнтів, які звертаються до терапевтів і гастроентерологів в Україні. *Gastroenterologia*. 2019;53(1):26-33. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163454.
325. Присяжнюк ВП, Сидорчук ЛП. Асоціація Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ із біохімічними показниками крові та ліпідного спектра у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки. *Буковинський медичний вісник*. 2015; 19, (4): 149-153. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv_2015_19_4_37.14.
326. Фадєєнко ГД, Кушнір ІЕ, Чернова ВМ, Соломенцева ТА, Нікіфорова ЯВ, Курінна ОГ, Петеньова ЛЛ. Нутригенетична характеристика хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі метаболічного синдрому.

- Сучасна гастроентерологія. 2018; 6:7-13. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2018_6_3.
327. Li Q, Chen R, Bie L, Zhao D, Huang C, Hong J. Association of the variants in the PPARG gene and serum lipid levels: a meta-analysis of 74 studies. *J Cell Mol Med*. 2015 Jan;19(1):198-209. doi: 10.1111/jcmm.12417.
328. Maciejewska-Skrendoa A, Pawlikb A, Sawczukc M. PPARA, PPARD and PPARG gene polymorphisms in patients with unstable angina. *Gene*. 2019 Aug 30; 711:143947. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.143947>.
329. Sirota JC, McFann K, Targher G, Johnson RJ, Chonchol M, Jalal DI. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism*. 2013 Mar;62(3):392-9. doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.013.
330. Shih MH, Lazo M, Liu SH, Bonekamp S, Hernaez R, Clark JM. Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in the US population. *J Formos Med Assoc*. 2015 Apr;114(4):314-20. doi: 10.1016/j.jfma.2012.11.014.
331. Chao G, Zhu Y, Fang L. Uric acid levels are critical for non-alcoholic fatty liver disease, 12 February 2020, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [[+https://doi.org/10.21203/rs.2.23270/v1](https://doi.org/10.21203/rs.2.23270/v1)].
332. Яринич ЮМ, Сидорчук ЛП. Молекулярно-генетичні чинники ризику неалкогольної жирової хвороби печінки та ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію. *Семейная медицина*. 2017; 5:101-106. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2017_5_24.
333. Filipova E, Uzunova K, Kalinov K, Vekov T. Effects of pioglitazone therapy on blood parameters, weight and BMI: a meta-analysis // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017; 9: Article 90. doi: 10.1186/s13098-017-0290-5. eCollection 2017.

334. Dubois V, Eeckhoutte J, Lefebvre P, Staels B. Distinct but complementary contributions of PPAR isotypes to energy homeostasis // *J Clin Invest*. 2017; 127(4):1202-14. <https://doi.org/10.1172/JCI88894>.
335. de Jong M, van der Worp HB, van der Graaf Y, Visseren FLJ, Westerink J. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):134. Published 2017 Oct 16. doi:10.1186/s12933-017-0617-4.
336. Black MH, Wu J, Takayanagi M, Wang N, Taylor KD, Haritunians T et al. Variation in PPARG is associated with longitudinal change in insulin resistance in Mexican Americans at risk for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):1187-1195. doi:10.1210/jc.2014-3246.
337. Domenici FA, Brochado MJ, Martinelli A, Zucoloto S, da Cunha SF, Vannucchi H. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma2 polymorphisms in nonalcoholic fatty liver disease: a study in Brazilian patients. *Gene*. 2013; 529(2):326–331. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.06.091>.

ДОДАТКИ

Додаток А

Опитувальник анамнестичних даних щодо ожиріння

дата _____ ПІБ, р.н. _____

1)	Яка кількість прийомів їжі протягом дня?	1-2	3-4	5-6	7-8	>8
2)	Чи бувають випадки вживання великої кількості їжі?	0	1	2	3	4
3)	Вкажіть період за який набрали вагу в роках	0-4	5-9	10-14	15-20	>20
4)	Вкажіть коливання щодо ваги в кілограмах за останній рік (напр., зима\літо)	0	1-2	3-4	5-9	>10
5)	Вкажіть максимальну вагу протягом життя в кілограмах	50-79	80-99	100-119	120-149	150-199
6)	Чи маєте в сім'ї членів першої лінії рідства з надлишковою масою тіла або ожирінням? 0-ні, 1-так, 2-не знаю	0	1	2	-	-
7)	Чи були ранні захворювання серцево-судинної системи у членів сім'ї першої лінії рідства чоловічої статі < 55 років та жіночої статі < 65 років у вигляді інфаркту міокарду або раптової смерті 0-ні, 1-так, 2-не знаю	0	1	2	-	-
8)	Як часто Ваша фізична активність досягає 150 хв\тиждень?	0	1	2	3	4
9)	Чи вживали Ви препарати, що пов'язані в підвищенням маси тіла або які ймовірно могли підвищити вагу? 0- ні, 1- глюкокортикостероїди,	0	1	2	3	4

	<i>2- антипсихотичні препарати,антидепресанти , 3-оральні контрацептиви, 4- оральні цукрознижуючі препарати</i>					
10)	Чи Ви курите? Якщо так, то кількість сигарет\добу	0	< 10	11- 20	21- 30	> 31
11)	Вкажіть тривалість в роках куріння?	0	1-5	6-10	11- 20	> 21
12)	Чи є у Вас апноє уві сні - це голосний храп, потім переривання дихання під час сну, за яким часто слідує голосний вдих та коротке пробудження? <i>0-ні, 1-так, 2 – не знаю</i>	0	1	2		
13)	Чи вмієте Ви справлятися зі стресом?	0	1	2	3	4
14)	Чи бажаєте Ви позбутися лишньої ваги?	0	1	2	3	4
15)	Вкажіть кількість попередніх спроб схуднути?	0	1-2	3-4	5-6	> 6
16)	Усвідомлені причини, що заважають контролювати вагу?	1	2	3	4	5
	<i>1- соціальний тиск - прийом їжі з сім'єю, друзями, колегами, 2-тяга та \або бажання приємних відчуттів, пов'язаних зі споживанням їжі(наприклад , шоколаду, пива), 3- стрес-індуковані негативні емоційні стани(депресія, злість, тривога), 4- низький рівень мотивації, відсутність віри в себе,5- проблеми з організацією режиму дня і харчування</i>					

Питання 2,8,13,14: 0 – ніколи\дуже рідко, 1 – інколи\ на 30%, 2 – нечасто\на 50 %, 3 – часто\практично 80 %, 4 – постійно\практично 100%.

Додаток Б

Мотиваційний опитувальник-самозвіт прихильності до лікування

дата _____ ПІБ, р.н. _____

<i>Прихильність до модифікації способу життя:</i>					
1) Чи дотримувалися Ви даним Вам рекомендаціям по раціональному харчуванню?	0	1	2	3	4
2) Чи виконували Ви дані Вам рекомендації по помірній фізичній активності 150-200 хв\тиждень	0	1	2	3	4
<i>Прихильність до медикаментозного лікування:</i>					
3) Чи забували Ви коли небудь приймати препарат піоглітазон 15 мг? <i>забував -0, не забував-1</i>	0	1			
4) Чи відносились Ви деколи не уважно до часу прийому препарату? <i>так-0, ні-1</i>	0	1			
5) Чи не пропускали Ви прийом препарату, якщо відчували себе добре? <i>пропускаю -0, не пропускаю-1</i>	0	1			
6) Коли відчували себе погано (гірше) після прийому ліків, чи не пропускали Ви наступний прийом ліків? <i>пропускаю -0 не пропускаю -1</i>	0	1			
<i>Прихильність до медичного супроводу:</i>					
7) Чи допомагає Вам краще дотримуватися рекомендацій мотиваційне інтерв'ювання на контрольних візитах (10 день, 1, 2, 3 місяці лікування)?	0	1	2	3	4
8) Чи були для Вас важливими контрольні зважування на візитах і обговорення супутніх складнощів щодо зміни способу життя?	0	1	2	3	4

Питання 1, 2, 7, 8: 0 – ніколи\дуже рідко, 1 – інколи\ на 30%, 2 – нечасто\на 50 %,

3 – часто\практично 80 %, 4 – постійно\практично 100%

Додаток В

Результати порівнянь даних ультразвукової стеатометрії, антропометричних та метаболічних показників через 12 тижнів лікування у носіїв різних генотипів поліморфізму C>G (rs1801282) гена PPAR- γ 2, Me (Q_I–Q_{III})

Показники, од. вимірювання	Група хворих				р
	Пацієнти 1 групи з CC генотипом (n=50)	Пацієнти 1 групи з CG та GG генотипом (n=11)	Пацієнти 2 групи з CC генотипом (n=51)	Пацієнти 2 групи з CG та GG генотипом (n=11)	
1	2	3	4	5	6
ІМТ, кг\м ²	29,20 (27,70–31,16)	29,05 (25,95–32,22)	29,64 (28,45–32,17)	31,68 (29,96 – 36,83)	0,05
КПЗ, дБ\см	2,25 ² (2,17–2,33)	1,91 ^{1,3} (1,833–2,14)	2,24 ² (2,163–2,387)	2,18 (2,065–2,273)	0,002
Глюкоза натще, ммоль\л	4,55 ⁴ (4,3–4,8)	4,9 (4,55–5,25)	4,5 ⁴ (4,125–4,775)	4,8 ^{1,3} (4,7–5,25)	0,007
Глюкоза t=120 хв, ммоль\л	4,75 (4,4–5,5)	4,4 (4,23–5,18)	5 (4,4–5,7)	4,8 (4,2–5,08)	0,18
Інсулін натще, мОд\л	6,84 ⁴ (5,10–7,99)	8,5 (6,50–10,43)	7,86 (6,57–9,24)	11,12 ¹ (9,15–13,15)	0,001

Продовж. дод. В

1	2	3	4	5	6
Інсулін t=120 хв, мОд\л	43,55 ^{2,4} (31,81–54,03)	23,11 ^{1,3} (16,33–26,63)	47,97 ^{2,4} (35,93–54,93)	25,21 ^{1,3} (19,20–34,78)	<0,001
С-пептид натще, мкг\л	1,95 ² (1,67–2,23)	1,50 ^{1,3,4} (1,27– 1,64)	2,06 ² (1,745– 2,273)	2,17 ² (2,04– 2,73) ²	<0,001
С-пептид t=120 хв, мкг\л	5,04 ² (4,07–6,08)	3,37 ^{1,3,4} (2,985– 4,106)	5,59 ² (4,68–6,72)	4,97 ² (4,17–5,80)	<0,001
Феритин, мкг\л	113,09 (73,71–189,75)	103,45 (77,118–169,426)	117,97 (96,862–224,44)	116,15 (103,33–143,47)	0,70
Сечова кислота, мкмоль\л	268,91 ² (239,42–306,34)	193,35 ^{1,3,4} (190,38–206,14)	303,70 ² (254,60–330,26)	266,48 ² (258,14–274,01)	<0,001

Примітки:

1. ¹ – p < 0,05 щодо 1 групи з генотипом CC;
2. ² – p < 0,05 щодо 1 групи з генотипами CG та GG;
3. ³ – p < 0,05 щодо 2 групи з генотипом CC;
4. ⁴ – p < 0,05 щодо 2 групи з генотипами CG та GG.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Шипулін ВП, Мельник НГ. Потенції ад'ювантної терапії піоглітазоном неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні ожиріння. *Медична наука України*. 2020;16(1):22–30. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).
2. Шипулін ВП, Руденко ММ, Коляда ОК, Мельник НГ. Клініко-генетичні особливості пацієнтів з ожирінням та неалкогольною жировою хворобою печінки. *Гастроентерологія*. 2020; 54(4):44–49. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).
3. Шипулін ВП, Мартинчук ОА, Коляда ОК, Мельник НГ. Прогностичні чинники ефективності лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні ожиріння. *Сучасна гастроентерологія*. 2020; 115(5):7–14. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).
4. Shypulin V, Rudenko N, Martynchuk O, Koliada A, Guryanov V, Melnyk N. THE RS1801282 PPARG POLYMORPHISM DEPENDENT METABOLIC EFFECTS OF PIOGLITAZONE IN PATIENTS WITH OBESITY AND CONCOMITANT NAFLD. *Eureka: HS* [Internet]. 2020Sep.22 [cited 2020Nov.30];(6):15–23. (Автор провела збір матеріалу, аналіз літератури, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).

Продовж. дод. Г

Опубліковані праці апробаційного характеру:

1. Шипулін ВП, Чернявський ВВ, Мельник НГ. Метаболічні ефекти персоніфікованого лікування хворих на ожиріння та неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) PPAR- γ 2. *VIII наукова сесія інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 26-27 листопада 2020 р. м. Дніпро, 2020. Гастроентерологія. 2020; 54(4):120 (94 eng). (Автором проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*
2. Шипулін ВП, Чернявський ВВ, Мельник НГ. Роль поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ у хворих на ожиріння та НАЖХП. *Academic research in multidisciplinary innovation: Abstracts of XI International Scientific and Practical Conference. November 30 – December 03, 2020. Amsterdam, Netherlands 2020. 15-16 pp.: 232–237. Available at : DOI: 10.46299/ISG.2020.II.XI. URL: <https://isg-konf.com>. (Автором проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Шипулін ВП, Парунян ЛМ, Тіщенко ВВ, Коляда ОК, Пономарьов ОМ, Мельник НГ. Ефективність лікування піоглітазоном у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з супутнім метаболічним синдромом залежно від наявності rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ . *Медична наука України. 2019; 15(1-2): 25–33. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів).*
2. Шипулін ВП, Мельник НГ. Проблематика прихильності до лікування пацієнтів, хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Клінічна та профілактична медицина. 2020; 12(2):62–70. (Автор провела збір*

Продовж. дод. Г

матеріалу, аналіз літератури, виконала статистичне опрацювання даних, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з керівником).

Апробація результатів дисертації

Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на науково-практичних конференціях: «Сучасні досягнення науки в медичній практиці» (Київ, 1-3 жовтня, 2019, усна доповідь), «VIII наукова сесія інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (Дніпро, 26-27 листопада 2020 р., форма участі – публікація тез), XI Міжнародна науково-практична конференція «Academic research in multidisciplinary innovation», (Амстердам, Нідерланди, 30.11- 03.12 2020 р., форма участі – публікація тез).

Апробацію дисертації проведено на засіданні кафедри внутрішньої медицини № 1 та фаховому семінарі Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (2020 р.)

Додаток Д

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи та
інновацій
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця
професор С.В. Земсков



2020 р.

Акт впровадження

1. Пропозиції для впровадження:

- 1) У хворих на НАЖХП на тлі ожиріння при проведенні лабораторно-інструментального обстеження доцільно додатково визначати rs1801282 (Pro12Ala) поліморфізм гена PPAR- γ для оцінки ризику ЦД 2 типу та ССЗ.
- 2) Для підвищення ефективності лікування хворих на ожиріння та НАЖХП доцільно використовувати систему прогнозування з врахуванням методу лікування, генотипу rs1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ , контрольованого параметру згасання, кількості попередніх спроб схуднути та тривалості ожиріння пацієнта.
- 3) При лікуванні хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП у пацієнтів з наявністю з CG генотипу rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2 необхідно додатково до немедикаментозних заходів призначати піоглітазон у добовій дозі 15 мг.

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Мельник Н.Г., асистент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (бульвар Шевченка 17).

3. Джерело інформації:

- 1) Шипулін В.П., Парунян Л.М., Коляда О.К., Тищенко В.В., Пономарьов О.М., Мельник Н.Г. Ефективність лікування піоглітазоном у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з супутнім метаболічним синдромом залежно від наявності rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ . Медична наука України – 2019. – Т. 15, № 1-2.– С. 25-33.
- 2) Шипулін В.П., Мельник Н.Г. Потенції ад'ювантної терапії піоглітазоном неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні ожиріння. Медична наука України – 2020. – Т. 16, № 1 – С.22-30.
- 3) Шипулін В.П., Мельник Н.Г. Проблематика прихильності до лікування пацієнтів, хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. Клінічна та профілактична медицина – 2020. – Т. 12, № 2 – С. 62-70.
- 4) Shypulin VP, Rudenko NN, Martynchuk OA, Koliada AK, Guryanov VG, Melnyk NH. The rs1801282 PPARG polymorphism dependent metabolic effects of pioglitazone in patients with obesity and concomitant NAFLD. Eureka: Health sciences. 2020; 6. Published online 2020 Sep.
4. **Де і коли впроваджено:** кафедра внутрішньої медицини № 1 НМУ імені О.О. Богомольця.
5. **Термін впровадження:** 14 вересня 2020 р. – 14 вересня 2021р.
6. **Форма впровадження:** використання матеріалів у науково-дослідній роботі, впровадження у лікувальну роботу і навчальний процес кафедри (в навчальні плани лікарів-інтернів на кафедрі внутрішньої медицини № 1 НМУ імені О.О. Богомольця).
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає. Матеріали дисертації рекомендовано для використання в клінічній практиці та навчальні плани лікарів-інтернів на кафедрі внутрішньої медицини № 1 НМУ.

Відповідальний за впровадження

д.мед.н., професор
завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1

В.П. Шипулін

Додаток Е

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Київської міської клінічної лікарні № 18»

Виконавчого органу Київської міської ради

(Київська міська державна адміністрація)

Пилипченко Л.В.

«17» 2020 р.

Акт впровадження

результатів, отриманих в дисертаційній роботі, у практику охорони здоров'я

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб оптимізації лікування хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки та їх клініко-генетичні особливості»

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Мельник Н.Г., асистент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (бульвар Шевченка 17).

3. Джерело інформації:

1) Шипулін В.П., Парунян Л.М., Коляда О.К., Тіщенко В.В., Пономарьов О.М., Мельник Н.Г. Ефективність лікування піоглітазоном у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з супутнім метаболічним синдромом залежно від наявності rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR-γ. Медична наука України – 2019. – Т. 15, № 1-2. – С. 25-33.

2) Шипулін В.П., Мельник Н.Г. Проблематика прихильності до лікування пацієнтів, хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. Клінічна та профілактична медицина – 2020. – Т. 12, № 2 – С. 62-70.

3) Shypulin VP, Rudenko NN, Martynchuk OA, Koliada AK, Guryanov VG, Melnyk NH. The rs1801282 PPARG polymorphism dependent metabolic effects of pioglitazone in patients with obesity and concomitant NAFLD. Eureka: Health sciences. 2020; 6 : . Published online 2020 Sep.

4. Де і коли впроваджено: Київська міська клінічна лікарня № 18, терапевтичне відділення.

5. Термін впровадження: 21 вересня 2020 – 21 вересня 2021 р.

6. Форма впровадження: використання матеріалів у науково-дослідній роботі, впровадження у лікувальну роботу.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень немає. Матеріали дисертації рекомендовано для використання в клінічній практиці.

Дата 17.09.2020

Підпис Л.В. Пилипченко

(відповідальний за впровадження)

Зав. терапевтичним відділенням

Юлія Сергіївна Р.В.

Додаток Ж

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Київської міської клінічної лікарні № 18»

Виконавчого органу Київської міської ради

(Київська міська державна адміністрація)

Пилипенко І.В.

2020 р.

Акт впровадження

результатів, отриманих в дисертаційній роботі, у практику охорони здоров'я

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб оптимізації лікування хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки та їх клініко-генетичні особливості»

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Мельник Н.Г., асистент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (бульвар Шевченка 17).

3. Джерело інформації:

1) Шипулін В.П., Парунян Л.М., Коляда О.К., Тіщенко В.В., Пономарьов О.М., Мельник Н.Г. Ефективність лікування піоглітазоном у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з супутнім метаболічним синдромом залежно від наявності rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR-γ. Медична наука України – 2019. – Т. 15, № 1-2. – С. 25-33.

2) Шипулін В.П., Мельник Н.Г. Потенції ад'ювантної терапії піоглітазоном неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні ожиріння. Медична наука України – 2020. – Т. 16, № 1 – С.22-30.

3) Shypulin VP, Rudenko NN, Martynchuk OA, Koliada AK, Guryanov VG, Melnyk NH. The rs1801282 PPARγ polymorphism dependent metabolic effects of pioglitazone in patients with obesity and concomitant NAFLD. Eureka: Health sciences. 2020; 6 : . Published online 2020 Sep.

4. Де і коли впроваджено: Київська міська клінічна лікарня № 18, гастроентерологічне відділення.

5. Термін впровадження: 21 вересня 2020 – 21 вересня 2021 р.

6. Форма впровадження: використання матеріалів у науково-дослідній роботі, впровадження у лікувальну роботу.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень немає. Матеріали дисертації рекомендовано для використання в клінічній практиці.

Дата 14.09.2020

Підпис Мельник Н.Г.

(відповідальний за впровадження)

Зав. гастроентерологічним відділенням

Людмила Вересова Ш.В.

Додаток И

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
ТОВ «ГАСТРОЦЕНТР»
Цикаленко І.М.,
« 21 » 2020 р.



Акт впровадження

результатів, отриманих в дисертаційній роботі, у практику охорони здоров'я

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб оптимізації лікування хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки та їх клініко-генетичні особливості»

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Мельник Н.Г., асистент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (бульвар Шевченка 17).

3. Джерело інформації:

- 1) Шипулін В.П., Парунян Л.М., Коляда О.К., Тіщенко В.В., Пономарьов О.М., Мельник Н.Г. Ефективність лікування піоглітазоном у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з супутнім метаболічним синдромом залежно від наявності rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR-γ. Медична наука України – 2019. – Т. 15, № 1-2. – С. 25-33.
- 2) Шипулін В.П., Мельник Н.Г. Потенції ад'ювантної терапії піоглітазоном неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні ожиріння. Медична наука України – 2020. – Т. 16, № 1 – С. 22-30.
- 3) Шипулін В.П., Мельник Н.Г. Проблематика прихильності до лікування пацієнтів, хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. Клінічна та профілактична медицина – 2020. – Т. 12, № 2 – С. 62-70.
- 4) Shypulin VP, Rudenko NN, Martynchuk OA, Koliada AK, Guryanov VG, Melnyk NH. The rs1801282 PPARG polymorphism dependent metabolic effects of pioglitazone in patients with obesity and concomitant NAFLD. Eureka: Health sciences. 2020;6. Published online 2020 Sep.

4. Де і коли впроваджено: ТОВ «ГАСТРОЦЕНТР»

5. Термін впровадження: 22 вересня 2020 р. – 22 грудня 2020 р.


6. Форма впровадження: використання матеріалів у науково-дослідній роботі, впровадження у лікувальну роботу.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень немає. Матеріали дисертації рекомендовано для використання в клінічній практиці.

Дата 21.09.2020р.

Проф., д.мед.н. Чернявський В.В.

(відповідальний за впровадження)



Додаток К

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП ОРР «ОБУХІВСЬКА ЦЕНТРАЛЬНА РАЙОННА ЛІКАРНЯ»

Біліченко І.О.

«15» 2020 р.

Акт впровадження

результатів, отриманих в дисертаційній роботі, у практику охорони здоров'я

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб оптимізації лікування хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки та їх клініко-генетичні особливості»

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Мельник Н.Г., асистент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (бульвар Шевченка 17).

3. Джерело інформації:

1) Шипулін В.П., Парунян Л.М., Коляда О.К., Тіщенко В.В., Пономарьов О.М., Мельник Н.Г. Ефективність лікування піоглітазоном у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з супутнім метаболічним синдромом залежно від наявності rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR-γ. Медична наука України – 2019. – Т. 15, № 1-2.– С. 25-33.

2) Шипулін В.П., Мельник Н.Г. Потенції ад'ювантної терапії піоглітазоном неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні ожиріння. Медична наука України – 2020. – Т. 16, № 1 – С. 22-30.

3) Шипулін В.П., Мельник Н.Г. Проблематика прихильності до лікування пацієнтів, хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. Клінічна та профілактична медицина – 2020. – Т. 12, № 2 – С. 62-70.

4. Де і коли впроваджено: КНП ОРР «ОБУХІВСЬКА ЦЕНТРАЛЬНА РАЙОННА ЛІКАРНЯ»

5. Термін впровадження: 15 липня 2020 р. – 15 січня 2021 р.

6. Форма впровадження: у лікувально-діагностичну роботу закладу.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень немає. Матеріали дисертації рекомендовано для використання в клінічній практиці.

Дата 16.04.20

Медичний директор Якубишина Н.В.

(відповідальний за впровадження)



Додаток Л

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
(навчальної) роботи
Вінницького Національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова



П.П. Гуцалюк Ю.В.
10 2020 р.

Акт впровадження

1. Пропозиції для впровадження:

- 1) У хворих на НАЖХП на тлі ожиріння при проведенні лабораторно-інструментального обстеження доцільно додатково визначати поліморфізм rs1801282 (Pro12Ala) гена PPAR- γ 2 для оцінки ризику цукрового діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань.
- 2) Для підвищення ефективності лікування хворих на ожиріння та НАЖХП доцільно використовувати систему прогнозування з врахуванням методу лікування, генотипу поліморфізму rs1801282 (Pro12Ala) гена PPAR- γ 2, контрольованого параметру згасання, кількості попередніх спроб схуднути та тривалості ожиріння пацієнта.
- 3) При лікуванні хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП у пацієнтів з наявністю з CG генотипу поліморфізму rs1801282 гена PPAR- γ 2 необхідно додатково до немедикаментозних заходів призначати піоглітазон у добовій дозі 15 мг.

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Мельник Н.Г., асистент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (бульвар Шевченка 17).

3. Джерело інформації:

- 1) Шипулін В.П., Мельник Н.Г. Потенції ад'ювантної терапії піоглітазоном неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні ожиріння. Медична наука України. – 2020. – Т. 16, № 1 – С.22-30.
- 2) Шипулін В.П., Мельник Н.Г. Проблематика прихильності до лікування пацієнтів, хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. Клінічна та профілактична медицина. – 2020. – Т. 12, № 2 – С. 62-70.
- 3) Shypulin V, Rudenko N, Martynchuk O, Koliada A, Guryanov V, Melnyk N. THE RS1801282 PPARG POLYMORPHISM DEPENDENT METABOLIC EFFECTS OF PIOGLITAZONE IN PATIENTS WITH OBESITY AND CONCOMITANT NAFLD. Eureka: HS [Internet]. 2020Sep.22 [cited 2020Sep.30].

4. Де і коли впроваджено: кафедра внутрішньої і сімейної медицини Вінницького Національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Протокол №3 від 02 жовтня 2020 року.

5. Термін впровадження: 5 жовтня 2020 р. – 30 червня 2021 р.

6. Форма впровадження: використання матеріалів у науково-дослідній роботі, впровадження у лікувальну роботу і навчальний процес кафедри (в курсі лекцій і на практичних заняттях зі студентами IV і VI курсів).

7. Зауваження та пропозиції: зауважень немає. Матеріали дисертації рекомендовано для використання в науково-дослідній роботі, впровадження у лікувальну роботу і навчальний процес кафедри (в курсі лекцій і на практичних заняттях зі студентами IV і VI курсів на кафедрі внутрішньої і сімейної медицини).

Відповідальний за впровадження

д.мед.н., професор
зав. кафедри внутрішньої та сімейної медицини

І.Г. Палій

Додаток М

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор КНП
 «Центр первинної медико-санітарної
 допомоги №2 м. Вінниці»
 Кривов'яз Т.М.
 «13» жовтня 2020 р.



Акт впровадження

результатів, отриманих в дисертаційній роботі, у практику закладу охорони здоров'я

1. Назва пропозиції для впровадження: «Клініко-генетичні особливості хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки та персоналізація їх лікування»

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Мельник Н.Г., асистент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ, бульвар Шевченка 17)

3. Джерело інформації:

1) Шипулін В.П., Мельник Н.Г. Проблематика прихильності до лікування пацієнтів, хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. Клінічна та профілактична медицина – 2020. – Т. 12, № 2 – С. 62-70.

2) Shypulin V, Rudenko N, Martynchuk O, Koliada A, Guryanov V, Melnyk N. THE RS1801282 PPARγ POLYMORPHISM DEPENDENT METABOLIC EFFECTS OF PIOGLITAZONE IN PATIENTS WITH OBESITY AND CONCOMITANT NAFLD. Eureka: HS [Internet]. 2020Sep.22 [cited 2020Sep.30]; Available from: <http://journal.eu-jr.eu/health/article/view/1426>.

3) Шипулін В.П., Руденко М.М., Коляда О.К., Мельник Н.Г. Клініко-генетичні особливості пацієнтів з ожирінням та неалкогольною жировою хворобою печінки. Гастроентерологія. – 2020. – Т. 54, № 4.

4. Де і коли впроваджено: відділення денного стаціонару КНП ЦПМСД №2 м. Вінниці.

5. Термін впровадження: 13 жовтня 2020 р. – 13 січня 2021 р.

6. Форма впровадження: у лікувально-діагностичну роботу закладу.

7. Суть впровадження: полягає при проведенні лабораторно-інструментального обстеження пацієнтів з ожирінням та неалкогольною жировою хворобою печінки у додатковому визначенні поліморфного варіанту rs1801282 (Pro12Ala) гена PPAR-γ2 та персоналізоване призначення піоглітазону 15 мг/добу пацієнтам з генотипом CG/GG.

8. Результати застосування: Загальна кількість спостережень 123

9. Ефективність впровадження: Впровадження методу дозволяє оптимізувати ведення хворих на ожиріння у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки з врахуванням їх клініко-генетичних особливостей, що дає змогу персоналізувати їх лікування.

Дата 12.10.2020р. Зав. відділенням денного стаціонару Скічко Н.С.
 (відповідальний за впровадження)

