

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПІОГЛІТАЗОНОМ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ З СУПУТНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ RS 1801282 (PRO12ALA) ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА PPAR- γ

¹Шипулін В.П. (<http://orcid.org/0000-0002-6780-130X>)

¹Парунян Л.М. (<http://orcid.org/0000-0002-8370-2045>)

¹Тищенко В.В. (<http://orcid.org/0000-0002-4157-4428>)

²Коляда О.К. (<http://orcid.org/0000-0001-7271-1942>)

¹Пономарьов О.М. (<http://orcid.org/0000-0002-2637-5148>)

¹Мельник Н.Г. (<http://orcid.org/0000-0002-3485-4472>)

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна

nataliya.g.melnyk@gmail.com

Актуальність. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки, з одного боку, а з іншого – залишається непоміченим суттєвим фактором ризику серцево-судинних захворювань. Перебіг НАЖХП часто обтягується супутнім метаболічним синдромом (МС). Існуюче медикаментозне лікування НАЖХП має недоліки у його ефективності та орієнтованості на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Враховуючи відсутність ефективного медикаментозного лікування, зареєстрованого для НАСГ, – оптимізація лікування НАЖХП є актуальним завданням. Піоглітазон (агоніст PPAR- γ) інсулінсенситайзор, рекомендований для лікування НАСГ після біопсії печінки. Недостатня ефективність піоглітазону ймовірно обумовлена плейотропною дією гена PPAR- γ . Серед мутацій гена PPAR- γ найбільш розповсюджений Pro12Ala поліморфізм. Ген PPAR- γ є ядерним протеїном регуляції транскрипції, що впливає на диференціацію адипоцитів, метаболізм жирних кислот та чутливість до інсуліну. Дослідження в Україні щодо ефективності піоглітазону в лікуванні НАЖХП у поєднанні з МС, залежно від наявності rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ , раніше не проводились.

Мета – вивчити ефективність лікування піоглітазоном у хворих на НАЖХП з супутнім МС залежно від наявності rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ .

Матеріали та методи. У клініко-генетичному з втручанням дослідженні взяло участь 93 пацієнти з НАЖХП та супутнім МС. Методом рандомізації пацієнтів було розподілено на дві групи, зівставні за віком, статтю та індексом маси тіла. Всім пацієнтам була запропонована комплексна програма схуднення (КПС), що складалася з 12-тижневого спостереження за пацієнтом. КПС включала модифікацію способу життя пацієнта: зменшення раціону харчування на 500 ккал від фізіологічних добових витрат енергії та його фізичну активність 150-200 хв на тиждень, при візитах додатково обговорювались проблеми прихильності до рекомендацій. Пацієнти першої групи дотримувалися КПС і приймали піоглітазон 15 мг/добу. Пацієнти другої групи дотримувалися тільки КПС. Загалом програма складалася з 5 візитів впродовж 12 тижнів. Всім пацієнтам проведено молекулярно-генетичне дослідження rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ , а також антропометричні обміри, лабораторне та інструментальне обстеження (УЗ-стеатометрія) до і через 12 тижнів лікування.

Результати. В результаті порівняльного аналізу виявлено, що пацієнти з НАЖХП та МС з 1 групи, які дотримувалися КПС та приймали піоглітазон в добовій дозі 15 мг, мали вірогідно кращі показники контрольованого параметру згасання за результатами УЗ-стеатометрії ($p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами 2 групи, які дотримувалися тільки КПС. В 1 групі показники стеатозу печінки мали прямопропорційний зв'язок з ІМТ ($r = 0,33$), вісцерального жиру ($r = 0,475$), АЛТ ($r = 0,42$), ТГ ($r = 0,48$), інсуліну натще ($r = 0,38$). Розповсюдженість мінорної алелі 12Ala rs 1801282 поліморфізму гена PPAR- γ у хворих на НАЖХП у поєднанні з МС складає 15%. У пацієнтів 1 групи виявлена асоціація ($p = 0,03$) наявності алелі 12Ala rs 1801282 поліморфізму гена PPAR- γ зі зниженням показника контрольованого параметру згасання стеатозу, ВШ=0,11 (95% ДІ 0,01–1,0) в рецесивній моделі успадкування. У пацієнтів 2 групи не виявлено зв'язку ($p = 0,59$) зменшення ступеня стеатозу з наявністю алелі 12Ala, ВШ=0,6 (95% ДІ 0,1–3,3).

Висновки. У пацієнтів з НАЖХП та супутнім МС додаткове призначення до КПС піоглітазону (15 мг/добу впродовж 12 тижнів) вірогідно краще зменшує стеатоз. У хворих на НАЖХП у поєднанні з МС існує асоціація наявності алелі 12Ala поліморфізму гена PPAR- γ і ефективності піоглітазону 15 мг, ВШ=0,11 (95% ДІ 0,01–1,0) у порівнянні з алеллю 12Pro.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром, УЗ-стеатометрія, контрольований параметр згасання (CAP), rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізм гена PPAR- γ , піоглітазон.

Актуальність. Неалкогольна жирова хвороба печінки (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. Смертність зумовлена значною мірою серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), хоча неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) може призвести до цирозу, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми [1, 2]. Швидкість прогресування 1 стадії фіброзу відповідає кожним 14 рокам у хворих на неалкогольну жирову дистрофію печінки (НАЖДП) і кожним 7 рокам – у випадку НАСГ, та подвоюється знов-таки у випадку присутності артеріальної гіпертензії [3]. НАСГ асоціюється зі збільшеним стандартизованим коефіцієнтом смертності при порівнянні із загальною популяцією, а захворювання печінки є третьою, за частотою, причиною смерті після ССЗ та раку [4].

Застаріла *vice versa* інтерпретація НАЖХП [5], як печінкового прояву метаболічного синдрому (МС), основними компонентами якого є інсулінорезистентність, атерогенна дисліпідемія, вісцеральне ожиріння та гіпертензія [6], спонукає зосередитись на лікуванні НАЖХП більше як *ab ovo* [7].

На даний момент лікування пацієнтів з НАЖХП полягає в зменшенні і/або стабілізації маси тіла, а також корекції метаболічних розладів. Існуючі рекомендації по медикаментозному лікуванню НАСГ піоглітазоном 30 мг, або вітаміном Е 800 мг, або їх комбінації легітимні виключно тільки після біопсії печінки з підтвердженням діагнозу НАСГ. Таким чином, пошук неінвазивних маркерів стеатогепатиту є актуальною областю досліджень, як і власне медикаментозне лікування [8, 9, 10, 11, 12, 13].

Згідно документу EASL–EASD–EASO 2016 року, ахіллесовою п'ятою є медикаментозне лікування, яке має недоліки у його ефективності та орієнтованості на НАСГ. Показання для медикаментозного лікування НАЖХП існують для окремих груп пацієнтів: прогресуючий НАСГ (фіброз 3 і цироз печінки), а також рання стадія НАСГ з підвищеним ризиком прогресування фіброзу (вік > 50 років; цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу), МС, підвищена АЛТ) або активний НАСГ з високою некрозапальною активністю. На цей час немає жодного препарату, який пройшов би фазу III випробувань і схвалений для лікування НАСГ регулюючими органами [14, 15]. 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 призведе до резолюції НАСГ за 72 тижні [16].

У дослідженні PIVENS (2010) при ретроспективних аналізах у пацієнтів з підгрупи з чітко визначеним НАСГ піоглітазонова індукція резолюції стеатогепатиту відбулася у 47% пацієнтів (21% для плацебо; P=0.001), а спровокована прийомом вітаміну Е – у 36% (P =0.05) [17]. Очевидно, у люди-

ни піоглітазонова відповідь є плейотропною, нюансується сіткою молекулярних регуляторів та визначається як факторами навколишнього середовища, так і станом здоров'я окремої особи [18].

В дослідженні IRIS (2014) піоглітазон також знизив ризик розвитку ЦД 2 типу на 52% (ВШ 0,48; 95% ДІ 0,33-0,69; P<0,0001) [19]. В іншому дослідженні 2016 року він також показав зниження ризику розвитку ЦД 2 типу та повторних ішемічних подій [20]. В даних дослідженнях зниження серцево-судинного ризику може бути пояснене піоглітазоновим послабленням прогресування атеросклерозу через стимуляцію гамма-рецепторів, які активують проліферацію пероксисом в судинній стінці [21, 22] та/або у клітинах з запаленням [23] одночасно з (але не завжди присутніми) його метаболічними властивостями, опосередкованими гамма-рецепторами, які активують проліферацію пероксисом в адипоцитах, скелетних м'язах і печінці. Побічні ефекти глітазонів: збільшення ваги, переломи кісток у жінок і, рідше, застійна серцева недостатність. Незважаючи на профіль безпеки та переносимості, піоглітазон може призначатися лише пацієнтам з НАСГ та ЦД 2 типу, де ліки є зареєстрованими. Однак основною метою лікування НАЖХП повинна бути профілактика прогресування захворювання та зниження ризиків серцево-судинних захворювань. З огляду на існуючі обмеження, використання половинної дози піоглітазону зможе допомогти уникнути можливих побічних реакцій.

Ген гамма-рецептора, який активується проліфераторами пероксисом (PPAR- γ), є біомолекулярною мішенню медіаторного інсулінсенситайзора піоглітазону [17, 24], що застосовується в якості другої лінії лікування пацієнтів з ЦД 2 типу. Ген PPAR- γ є ядерним протеїном регуляції транскрипції, що впливає на диференціацію адипоцитів, метаболізм жирних кислот та чутливість до інсуліну. Серед мутацій гена PPAR- γ найбільш розповсюджений Pro12Ala поліморфізм. У європеїдів відмічена найбільш висока частота розповсюдженості rs1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ – 12-20%. Асоціативний вплив дикого варіанта алелі 12Pro (CC) гена PPAR- γ пов'язаний з ЦД 2 типу, що підтверджений в дослідженнях на європейській і російській популяціях [25]. Мутантний варіант алелі 12Ala (CG або GG) гена PPAR- γ пов'язаний з підвищеною чутливістю клітин до інсуліну, збільшеним індексом маси тіла (ІМТ), однак у випадку з більш низькою масою тіла в деяких популяціях має протективні властивості щодо розвитку ЦД 2 типу. Тобто 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 12Ala, ніж у носіїв алелі 12Pro [26]. Алель 12Ala поліморфізму гена PPAR- γ

ймовірно змінює афінність рецептора з тiazолідиндіонами, пояснюючи кращу терапевтичну відповідь у даної групи пацієнтів [27].

Дослідження в Україні щодо ефективності піоглітазону, агоніста PPAR- γ , в лікуванні НАЖХП у поєднанні з МС, залежно від наявності rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ , раніше не проводились.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки у західних країнах. Враховуючи відсутність ефективного медикаментозного лікування, зареєстрованого для НАСГ, – оптимізація лікування НАЖХП є актуальним завданням. МС є широко розповсюдженим тяжким супутнім метаболічним ускладненням НАЖХП. Отже, дослідження ефективності піоглітазону, залежно від наявності rs 1801282 поліморфізму гена PPAR- γ , ймовірно є важливим орієнтиром для персоналізованого лікування пацієнтів з НАЖХП та супутнім МС.

Мета – вивчити ефективність лікування піоглітазоном у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з супутнім метаболічним синдромом, залежно від наявності rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ .

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено відповідно до Конвенції про захист прав людини щодо застосування біології та медицини. До проспективного дослідження включено 93 пацієнти, які були консультовані на базі гастроентерологічного та терапевтичного відділень Київської міської клінічної лікарні № 18. Дизайн дослідження: клініко-генетичне, з втручанням. Критерії включення у дослідження: пацієнти з встановленим діагнозом неалкогольної жирової хвороби печінки, визначеним методом УЗ-стеатометрії, супутній МС, вік – 18-60 років, підвищення АЛТ менше 2,5 разів верхньої межі норми. Кожним пацієнтом була підписана поінформована згода на включення його у дослідження. Критерії виключення: гепатити інших етіологій, ЦД 1 і 2 типу, серцева недостатність (1-4 клас за NYHA), рак сечового міхура в анамнезі у пацієнта та родичів 1 лінії рідства, інші важкі супутні захворювання.

Шляхом рандомізації хворі були розподілені на дві групи. Середній вік обстежених хворих склав $43,4 \pm 8,8$ роки. В 1 групі (n=46) було 24 чоловіка і 22 жінки, які дотримувалися комплексної програми схуднення і приймали піоглітазон 15 мг\добу. В 2 групі (n=47) було включено 21 чоловіка і 26 жінок, які дотримувалися тільки комплексної програми схуднення. Всім пацієнтам була запропонована комплексна програма схуднення, що складалася з 12-тижневого спостереження за пацієнтом. КПС включала модифікацію способу життя пацієнта:

зменшення раціону харчування пацієнта на 500 ккал від фізіологічних добових витрат енергії та його фізичну активність 150-200 хв на тиждень [8, 14], 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 відбувся через 10 днів від початку програми для оцінки комплаєнсу: аналізу показників крокоміру та щоденнику харчування за 3-4 дні в тиждень. Загалом програма складалася з 5 візитів до лікаря впродовж 12 тижнів. Всім пацієнтам проведено молекулярно-генетичне дослідження rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ , а також антропометричні обміри (зріст, ІМТ, обвід талії та стегон), лабораторне (АЛТ, АСТ, ГГТП, інсулін натще та через 2 год після прийому 75 г глюкози, ліпідний спектр крові) та інструментальне обстеження (біоелектрична імпедансометрія, УЗ-стеатометрія) до і через 12 тижнів лікування.

Молекулярно-генетичне дослідження генотипу проведено з метою виявлення асоціації наявності rs 1801282 поліморфізму гена PPAR- γ з ефективністю лікування піоглітазоном та наступної прогностичної оцінки ефективності терапії. Визначення наявності rs 1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ виконано лабораторією епігенетики в ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». 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). Зберігали виділену ДНК при температурі не більше мінус 16 °С. Поліморфні варіанти аналізованих генів вивчали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу із використанням діагностичного набору «SNP-ЕКСПРЕС-SHOT» виробництва ТОВ НІФ «Літех» (Росія). 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 Алель1 (Pro12), мічений флуорофором HEX, Алель 2 (12Ala) – 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). Режим ампліфікації: 94 °С, 3 хв; 40 циклів: 94 °С, 15 с; 64 °С, 40 с.

Для діагностики НАЖХП використовували ультразвуковий метод дослідження за допомогою приладу Soneus P7 (Ultrasign, Україна). Ступінь стеатозу визначали за результатами ультразвукової стеатометрії за шкалою контрольованого параметру згасання (controlled attenuation parameter – CAP), яка відповідала морфологічній шкалі NAS (NAFLD activity score): легкий (S1 – 2,20-2,29 дБ\см), помірний (S2 – 2,30-2,90 дБ\см), тяжкий (S3 – більше 2,90 дБ\см)[28]. Діагноз НАСГ встановлювали при наявності біохімічних ознак цитолізу (підвищення АЛТ, АСТ, ГГТП).

Діагностика МС у пацієнтів та ведення їх проведено згідно з рекомендаціями Американської асоціації серця та Американського коледжу кардіології щодо контролю вмісту холестерину у крові (АНА/ACC, 2018) [6].

Маса тіла, оцінка стану компонентного складу тіла пацієнтів здійснювалася за допомогою біоімпедансного аналізатору фірми OMRON BF-511 (Японія, 2016). При перевищенні вісцеральної жирової тканини більше 8% у жінок і більше 10% у чоловіків діагностували абдомінальне ожиріння. Розрахунок основного обміну проводився за допомогою рівняння Харріса-Бенедикта. ІМТ пацієнтів обчислили за допомогою формули Кетле. Всім пацієнтам до і через 12 тижнів лікування проведений глюкозотолерантний тест (ГТТ) з 75 г глюкози та одночасним визначенням інсуліну натще та через 2 год за стандартною методикою, рекомендованою Американською діабетичною асоціацією (ADA, 2019) [29]. Рівень інсуліну визначали імуноферментним методом, використовуючи набір реагентів фірми «DRG Instruments GmbH» (Німеччина). Концентрацію тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним методом на біохімічному аналізаторі Humalyzer 2000 (Німеччина), використовуючи стандартні набори.

Через 12 тижнів лікування вивчали динаміку біохімічних (зниження або нормалізації рівнів АЛТ, інсуліну натще та стимульованого інсуліну через 2 години після ГТТ, ТГ) і ультразвукових (зменшення розмірів печінки, покращення ехоструктури, зменшення контрольованого параметру згасання – ступеня стеатозу) показників, а також антропометричних даних (зменшення ІМТ, вісцерального жиру).

Статистичну обробку одержаних результатів виконували з використанням стандартного пакета програм IBM SPSS Statistics Base v.22. Проведено статистичний аналіз отриманих даних, були застосовані методи непараметричної та параметричної статистики. Порівняння результатів статистичного аналізу проведено із застосуванням критерію Стюдента, критерію Манна-Уїтні, рангового дисперсійного аналізу Краскела-Уолліса. Для оцінювання міри кореляційного зв'язку застосовувався коефіцієнт кореляції Пірсона. Відкидання нульової

гіпотези проводилося при рівні значущості $p < 0,05$. Частоти генотипів перевіряли на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга за допомогою критерію χ^2 . Методом бінарної логістичної регресії оцінювали мультиплікативну, домінуючу, рецесивну (критерій χ^2) та адитивну (критерій Кохрейна для лінійних трендів) моделі успадкування. Ступінь асоціації ступеня стеатозу визначали шляхом розрахунку коефіцієнта відношення шансів (ВШ) та його довірчого інтервалу (ДІ).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами лікування 93 хворих на НАЖХП і МС, через 12 тижнів спостереження в обох групах спостерігали клінічне покращення, яке у пацієнтів обох груп корелювало з відповідними показниками біохімічних, ультразвукових, антропометричних даних (табл. 1). Як видно з таблиці 1, середні значення досліджуваних показників в обох групах до лікування вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$).

В групі з піоглітазоном спостерігали вірогідно краще зменшення показників: контрольованого параметру згасання, за результатами УЗ-стеатометрії, ІМТ, вісцерального жиру, АЛТ, ТГ, інсуліну натще та через 2 години після ГТТ ($p < 0,05$). В 1 групі показники стеатозу печінки мали прямопропорційний зв'язок з ІМТ ($r=0,33$), вісцерального жиру ($r=0,475$), АЛТ ($r=0,42$), ТГ ($r=0,48$), інсуліну натще ($r=0,38$).

Отже, за результатами лікування пацієнтів з НАЖХП і МС протягом 12 тижнів, у пацієнтів виявлено вірогідно краще зменшення показників контрольованого параметру згасання в 1 групі ($p < 0,05$), які зменшились з 2,63 дБ\см до 2,08 дБ\см ($p < 0,05$), що додатково приймала піоглітазон 15 мг\добу, у порівнянні з 2 групою – з 2,46 дБ\см до 2,18 дБ\см ($p < 0,05$).

За нашими даними, розподіл генотипу в обох групах rs 1801282 поліморфізму гена PPAR- γ відповідав рівновазі Харді-Вайнберга ($p=0,92$ і $0,9$) (табл. 2).

Згідно таблиці 2, поширеність даного поліморфізму в українській популяції: Pro\Pro – 85%, Pro\Ala – 13%, Ala\Ala – 2% у всіх розглянутих моделях (мультиплікативній, загальній, адитивній, домінуючій і рецесивній) однаково зустрічався у пацієнтів обох груп.

Динаміка показників УЗ-стеатометрії та стимульованого інсуліну (через 2 години після ГТТ) залежно від наявності алелі 12Ala поліморфізму гена PPAR- γ до і через 12 тижнів лікування зображена на рисунках 1 і 2.

Як видно з рисунка 1, відзначалося зниження показника контрольованого параметру згасання печінки краще в 1 групі при наявності алелі 12Ala поліморфізму ($p < 0,05$). На рисунках 1 і 2 спостері-

гаємо, що у пацієнтів обох груп через 12 тижнів лікування показник контрольованого параметру згасання має прямопропорційний зв'язок зі зниженням стимульованого інсуліну ($r=0,73$) в 1 групі та ($r=0,48$) в 2 групі.

Виходячи з даних, наведених в таблиці 3, у пацієнтів 1 групи виявлена асоціація ($p=0,03$) наявності алелі 12Ala rs 1801282 поліморфізму гена PPAR-γ зі зниженням показника контрольованого

параметру згасання, $VSH=0,11$ (95% ДІ 0,01–1,0) в рецесивній моделі успадкування). У пацієнтів 2 групи не виявлено зв'язку ($p=0,59$) зменшення стеатозу з наявністю алелі 12Ala, $VSH=0,6$ (95% ДІ 0,1–3,3). Отже, вірогідність різниці за критерієм χ^2 у частоті зменшення ступеня стеатозу, залежно від наявності алелі 12Ala, виявлено в 1 групі пацієнтів, що додатково приймали піоглітазон. Ефективність піоглітазону в 1 групі, при наявності алелі 12Ala полімор-

Таблиця 1
Динаміка показників ефективності лікування хворих на НАЖХП з супутнім МС в 1 і 2 групах

Показник	Група	До лікування (M± SD) #	Через 12 тижнів (M± SD) #	P
УЗ-стеатометрія, дБ/см	1 (n=46)	(2,63±0,5) *	(2,08±0,19)	$p < 0,05$
	2 (n=47)	(2,46±0,07) *	(2,18±0,11)	$p < 0,05$
ІМТ, кг/м ²	1 (n=46)	(34,31±2,4) *	(31,91±2,16)	$p < 0,05$
	2 (n=47)	(33,39±0,94)	(31,6±2,0)	$p < 0,05$
Вісцеральний жир	1 (n=46)	(15,6±3,5) *	(12,2±2,4)	$p < 0,05$
	2 (n=47)	(14,9±2,3) *	(13,5±1,9)	$p < 0,05$
АЛТ, Од/л	1 (n=46)	(44,6±25,2) *	(40,1±19,8)	$p < 0,05$
	2 (n=47)	(44,0±29,0) *	(38,2±25,6)	$p < 0,05$
ТГ, ммоль/л	1 (n=46)	(1,88±0,12) *	(1,79±0,17)	$p < 0,05$
	2 (n=47)	(1,78±0,11) *	(1,66±0,14)	$p < 0,05$
Інсулін натще, мОДл	1 (n=46)	(16,01±0,66) *	(12,8±0,72)	$p < 0,05$
	2 (n=47)	(13,86±0,7) *	(12,43±0,65)	$p < 0,05$
Інсулін через 2 год після ГТТ, мОДл	1 (n=46)	(49,18±3,0) *	(33,97±4,6)	$p < 0,05$
	2 (n=47)	(39,5±3,82) *	(32,44±4,71)	$p < 0,05$

Примітки: M – вибіркове середнє; SD – вибіркове стандартне відхилення; p – досягнутий рівень вірогідності; * – різниця між середніми показниками в 1 та 2 групах до лікування не була статистично вірогідною ($p > 0,05$); # – для аналізу динаміки показників ефективності для порівняння використані критерії Стьюдента та Краскела-Уолліса для пов'язаних вибірок, при порівнянні показників у двох групах (у відповідний період) – для незалежних вибірок.

Таблиця 2
Частота однонуклеотидного rs 1801282 поліморфізму гена PPAR-γ ($\chi^2=0,061$; $p=0,806$)

Генотип	Група 1 (n=46)	Група 2 (n=47)
Pro/Pro (C/C) – гомозигота по дикому варіанту алелі	39	40
Pro/Ala (C/G) – гетерозигота	6	6
Ala/Ala (G/G) – гомозигота по мутантному варіанту алелі	1	1

Примітка: χ^2 критерій хі-квадрат Пірсона з поправкою Сйтса, p – досягнутий рівень вірогідності

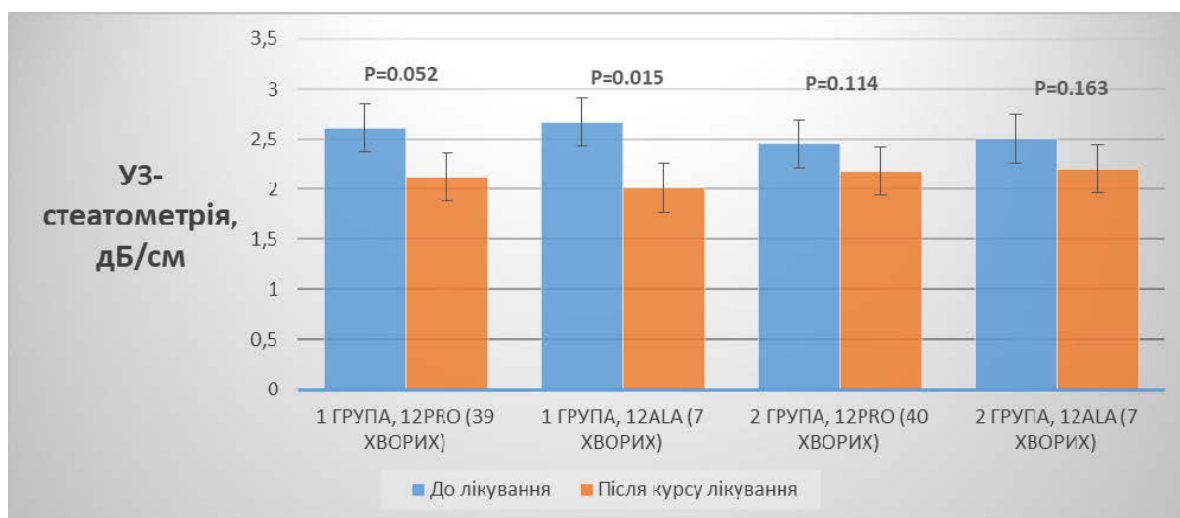


Рис. 1. Динаміка показників УЗ-стеатометрії до і через 12 тижнів лікування, залежно від наявності алелі 12Ala поліморфізму гена PPAR-γ

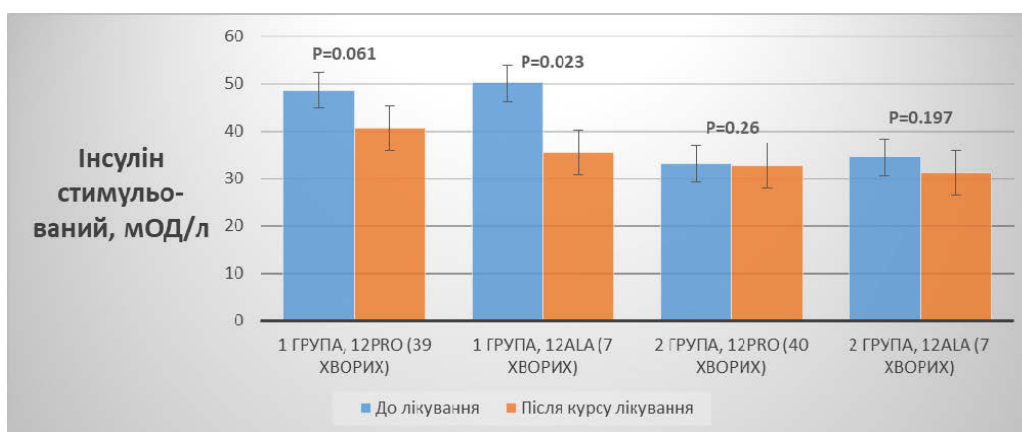


Рис. 2. Динаміка показників стимульованого інсуліну до і через 12 тижнів лікування залежно від наявності алелі 12Ala поліморфізму гена PPAR-γ

Таблиця 3

Рецесивна модель вірогідності зменшення ступеня стеатозу у пацієнтів 1 і 2 груп залежно від наявності rs 1801282 поліморфізму гена PPAR-γ

Групи	Генотип (n)	Зменшення ступеня стеатозу	Відсутність зменшення стеатозу	χ^2	P	ВІП
						Значення (95% ДІ)
1 (n=46)	Pro/Pro(39)	16	23	4,75	0,03	8,6 (1,0–78,7)
	Pro/Ala(6) + Ala/Ala (1)	6	1			0,11 (0,01–1,0)
2 (n=47)	Pro/Pro(40)	13	27	0,29	0,59	1,6 (0,3–8,0)
	Pro/Ala(6) + Ala/Ala(1)	3	4			0,6 (0,1–3,3)

Примітка: χ^2 критерій хі-квадрат Пірсона, p – досягнутий рівень вірогідності

фізму, може бути пояснена зміною афінності рецептора PPAR-γ у цих пацієнтів і в результаті кращою терапевтичною відповіддю при наявності поліморфізму, яку відображають показники зниження інсуліну через 2 години ГТТ та контрольованого параметру згасання. Активация PPAR-γ індукує експресію багатьох генів ліпогенезу та інгібування ліполізу. Ці ефекти викликають збільшення маси підшкірного жиру і зниження плазмового рівня ЖК, що, в свою чергу, підвищує чутливість тканин до інсуліну, сприяючи зменшенню стеатозу печінки. Схожі дані асоціативного впливу алелю 12Ala та кращим контролем глікемії отримані в дослідженні у пацієнтів з ЦД 2 типу при лікуванні піоглітазоном [30]. В нашому дослідженні є обмеження, що стосуються поширеності даного поліморфізму в популяції, через що невелику вибірку пацієнтів, на якій встановлено асоціацію наявності поліморфізму з ефективністю лікування піоглітазоном. Отримані результати потребують подальшого уточнення на більшій вибірці хворих.

ВИСНОВКИ

У пацієнтів з НАЖХП та супутнім МС додаткове призначення до комплексної програми схуднення піоглітазону (15 мг/добу впродовж 12 тижнів) вірогідно краще зменшує ступінь стеатозу печінки.

У хворих на НАЖХП у поєднанні з МС існує асоціація наявності алелі 12Ala поліморфізму гена PPAR-γ і ефективності піоглітазону 15 мг, ВІП=0,11 (95% ДІ 0,01–1,0) у порівнянні з алеллю 12Pro.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікт інтересів, який може сприятися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерело фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

REFERENCES

- Byrne C.D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease // *J. Hepatol.* 2015; 62 (1): 47-64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>
- Francque S.M., van der Graaff D., Kwanten W.J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications // *J. Hepatol.* 2016; 65: 425-43. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.005>
- Haflidadottir S., Jonasson J.G., 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; 14: 166. doi: 10.1186 / 1471-230X-14-166.
- Singh S., Allen A.M., Wang Z., Prokop L.J., Murad M.H., 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): 643-54.e1-9; quiz e39-40. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.014.
5. 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>.
 6. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ ABC/ACPM/ ADA/ AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary // *J. Am. Coll. Card.* 2019; 73 (24): 3168-3209. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>.
 7. Yang K.C., Hung H.-F., Lu C.-W. et al. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Metabolic Syndrome Independently of Central Obesity and Insulin Resistance // *Sci. Rep.* 2016; 6 (27034). <https://www.nature.com/articles/srep27034>
 8. Non-alcoholic fatty liver disease. Adapted evidence-based clinical setting, 2014. http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_826Gepatyty/2014_826_AKN_ANGHP.pdf
 9. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L., Friedman S.L., Diago M., Romero-Gomez M. Weight loss via lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology.* 2015; 149 (2): 367-78. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>
 10. Ratziu V., Goodman Z., Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH // *J. Hepatol.* 2015; 62 (1): 65-75. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.041>
 11. Oseini A.M., Sanyal A.J. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) // *Liver Int.* 2017; 37 (1): 97-103. <https://doi.org/10.1111/liv.13302>
 12. Tapper E.B., Lok A.S. F. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice // *N.Engl. J. Med.* 2017; 377 (8): 756-68. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1610570>
 13. Rinella M.E., Lominadze Z., Loomba R. et al. Practice patterns in NAFLD and NASH: real life differs from published guidelines // *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2016; 9 (1): 4-12. <https://doi.org/10.1177/1756283X15611581>
 14. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease 2016 // *J. Hepatol.* 2016; 64 (6): 1388-402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
 15. Menso J. Westerouen van Meeteren, Joost P.H. Drenth & Eric T.T.L. Tjwa Elafibranon: a potential drug for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) // *Expert. Opin. Inv. Drug.* 2019; 1-7. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1668375>
 16. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., 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): 328-57. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
 17. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., Bass N.M., Neuschwander Tetri B.A., Lavine J.E., Tonascia J., Unalp A., Van Natta M., Clark J., Brunt E.M., Kleiner D.E., Hoofnagle J.H., Robuck P.R. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (18): 1675-85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>
 18. Pallavi R. Devchand, Tianyun Liu, Russ B. Altman, Garret A. FitzGerald, Eric E. Schadt The Pioglitazone Trek via Human PPAR Gamma: From Discovery to a Medicine at the FDA and Beyond // *Front. Pharmacol.* 2018; 1093; <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01093>
 19. Kernan W.N., Viscoli C.M., Furie K.L., et al. IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack // *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 1321-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>
 20. Inzucchi S.E., Viscoli C.M., Young L.H., Furie KL, Gorman M, Lovejoy AM, Dagogo-Jack S, Ismail-Beigi F., Korytkowski M.T., Pratley R.E, Schwartz G.G., Kernan W.N., for the IRIS Trial Investigators Pioglitazone Prevents Diabetes in Patients With Insulin Resistance and Cerebrovascular Disease // *Diabetes Care.* 2016; 39 (10): 1684-92. <https://doi.org/10.2337/dc16-0798>
 21. Cheang W.S., Tian X.Y., Wong W.T., Huang Y. The peroxisome proliferator-activated receptors in cardiovascular diseases: experimental benefits and clinical challenges // *Br. J. Pharmacol.* 2015; 172 (23): 5512-22. <https://doi.org/10.1111/bph.13029>
 22. Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M., Bray G.A., Buchanan T.A., Clement S.C., Henry R.R., Kitabchi A.E., Mudaliar S., Ratner R.E., Stentz F.B., Musi N., Reaven P.D., DeFronzo R.A. Diabetes incidence and glucose tolerance after termination of pioglitazone therapy: Results from ACT NOW // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101 (5): 2056-62. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4202>
 23. Castrillo A., Tontonoz P. PPARs in atherosclerosis: the clot thickens // *J. Clin. Invest.* 2004; 114 (11): 1538-40. <https://doi.org/10.1172/JCI23705>
 24. Cusi K., Orsak B., Bril F. 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: 305-15. <https://doi.org/10.7326/M15-1774>
 25. Zyblitsev S.V., Mokriy V.Ya. Association of allele 12Pro polymorphism rs1801282 gene PPAR-r with type 2 diabetes // *Clinical. endocrinology and endocrin. Surgery.* 2016; 3: 33-7. [Ukrainian] <http://jcees.endocenter.kiev.ua/article/view/77483>
 26. Estivalet A.A., Leiria L.B., Dora J.M., Rheinheimer J., Bouzas A.P., Maia A.L., Crispim D. D2 Thr92Ala and PPAR γ 2 Pro12Ala Polymorphisms Interact in the Modulation of Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients // *Obesity (Silver Spring).* 2011; 19 (4): 825-32. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.231>
 27. Pei Q., Huang Q., Yang G.P., Zhao Y.C., Yin J.Y., Song M., Zheng Y., Mo Z.H., Zhou H.H., Liu Z.Q. PPAR- γ 2 and PTPRD gene polymorphisms influence type 2 diabetes patients' response to pioglitazone in

- China // Acta Pharmacol. Sin. 2013; 34 (2): 255-61. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.144>
28. Marunchyn N., Dymnyk B., Kobylak N., Fedusenko A., Barannyk E. Measurement of attenuation coefficient – a new non-invasive method of ultrasound diagnosis of steatohepatosis // Endocrinology. 2017; 22 (2): 115-20. [Ukrainian] <https://endokrynologia.com.ua/index.php/journal/article/view/67/59>
29. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical care in Diabetes 2019 // Diabetes Care. 2019. 42 (1):13-28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
30. S. Shanmuga Priya, Ramalingam Sankaran, Sudha Ramalingam, Thiagarajan Sairam, LS Somasundaram 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. 10 (2): FC11–FC14. doi: 10.7860 / JCDR / 2016 / 16494.7331
- Отримано: 12.06.2019

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПИОГЛИТАЗОНОМ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ С СОПУТСТВУЮЩИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ rs 1801282 (PRO12ALA) ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА PPAR-γ

¹Шипулин В.П., ¹Парунян Л.М., ¹Тищенко В.В., ²Коляда А.К., ¹Пonomарев А.Н., ¹Мельник Н.Г.

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
²ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев, Украина
nataliya.g.melnyk@gmail.com

Актуальность. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени с одной стороны, а с другой – остается незамеченным существенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Течение НАЖБП часто усугубляется сопутствующим метаболическим синдромом (МС). Существующее медикаментозное лечение НАЖБП имеет недостатки в его эффективности и ориентированности на неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Учитывая отсутствие эффективного медикаментозного лечения, зарегистрированного для НАСГ, – оптимизация лечения НАЖБП является актуальной задачей. Пиоглитазон (агонист PPAR-γ) – инсулинсенситайзер, рекомендован для лечения НАСГ после биопсии печени. Недостаточная эффективность пиоглитазона вероятно обусловлена плейотропным действием гена PPAR-γ. Среди мутаций гена PPAR-γ наиболее распространенным является Pro12Ala полиморфизм. Ген PPAR-γ является ядерным протеином регуляции транскрипции, влияет на дифференциацию адипоцитов, метаболизм жирных кислот и чувствительность к инсулину. Исследования в Украине по эффективности пиоглитазона в лечении НАЖБП в сочетании с МС в зависимости от наличия rs 1801282 (Pro12Ala) полиморфизма гена PPAR-γ, ранее не проводились.

Цель: изучить эффективность лечения пиоглитазоном у больных НАЖБП с сопутствующим МС в зависимости от наличия rs 1801282 (Pro12Ala) полиморфизма гена PPAR-γ.

Материалы та методы. В клинико-генетическом с вмешательством исследовании приняли участие 93 пациентов с НАЖБП и сопутствующим МС. Методом рандомизации пациентов были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу и индексом массы тела. Всем пациентам была предложена комплексная программа похудения (КПП), состоявшая из 12-недельного наблюдения за пациентом. КПП включала модификацию образа жизни: уменьшение рациона питания на 500 ккал от физиологических суточных затрат энергии и его физическую активность 150-200 мин в неделю, при визитах дополнительно обсуждались проблемы приверженности рекомендациям. Пациенты первой группы придерживались КПП и принимали пиоглитазон 15 мг \ сутки. Пациенты второй группы придерживались только КПП. В целом программа состояла из 5 визитов в течение 12 недель. Всем пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизма rs 1801282 (Pro12Ala) гена PPAR-γ, а также антропометрические обмеры, лабораторное и инструментальное обследование (УЗ-стеатометрия) до и через 12 недель лечения.

Результаты. В результате сравнительного анализа выявлено, что пациенты с НАЖБП и МС из 1 группы, которые придерживались КПП и принимали пиоглитазон в суточной дозе 15 мг, имели достоверное уменьшение показателей параметра контролируемого затухания при УЗ-стеатометрии ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами 2 группы, придерживались только КПП. В 1 группе показатели степени стеатоза печени имели прямо пропорциональную связь с ИМТ ($r = 0,33$), висцерально-го жира ($r = 0,475$), АЛТ ($r = 0,42$), ТГ ($r = 0,48$), инсулина натощак ($r = 0,38$). Распространенность минорной аллели 12Ala полиморфизма rs 1801282 гена PPAR-γ у больных НАЖБП в сочетании с МС составляет 15%. У пациентов 1 группы выявлена ассоциация ($p = 0,03$) наличия аллеля 12Ala rs 1801282 полиморфизма гена PPAR-γ с уменьшением показателя контролируемого параметра затухания, ОШ = 0,11 (95% ДИ 0,01–1,0) в рецессивной модели наследования). У пациентов 2 группы не выявлено связи ($p = 0,59$) уменьшения степени стеатоза с наличием аллеля 12Ala, ОШ = 0,6 (95% ДИ 0,1–3,3).

Выводы. У пациентов с НАЖБП и сопутствующим МС дополнительное назначения в КПП пиоглитазона (15 мг / сут в течение 12 недель) достоверно уменьшает стеатоз. У больных НАЖБП в сочетании с МС существует ассоциация наличия аллеля 12Ala полиморфизма гена PPAR-γ и эффективности пиоглитазона 15 мг, ОШ = 0,11 (95% ДИ 0,01–1,0) по сравнению с аллели 12Pro.

Ключевые слова: НАЖБП, МС, УЗ-стеатометрия, параметр контролируемого затухания (CAP), rs 1801282 (Pro12Ala) полиморфизм гена PPAR-γ, пиоглитазон.

EFFECTIVENESS OF TREATMENT WITH PIOGLITAZONE IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND CONCOMITANT METABOLIC SYNDROME DEPENDING ON PRESENCE RS 1801282 (PRO12ALA) POLYMORPHISM IN GENE PPAR- γ

¹Shypulin V.P., ¹Parunyan L.M., ¹Tishhenko V.V., ²Kolyada O.K., ¹Ponomarov O.M., ¹Melnyk N.G.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

*²Chebotaiev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine
nataliya.g.melnyk@gmail.com*

Relevance. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease on the one hand, and on the other, remains an unnoticed significant risk factor for cardiovascular disease. The course of NAFLD is often exacerbated by concomitant metabolic syndrome (MS). Existing medication for NAFLD has shortcomings in its efficacy and focus on non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Given the lack of effective medication registered for NASH, optimizing NAFLD treatment is an urgent task. Pioglitazone (PPAR- γ agonist) is an insulin sensitizer recommended for the treatment of NASH after liver biopsy. The lack of efficiency of pioglitazone is probably due to the pleiotropic effect of PPAR- γ gene. The most common among the mutations in PPAR- γ gene is Pro12Ala polymorphism. The PPAR- γ gene is a nuclear transcriptional regulation protein that affects adipocyte differentiation, fatty acid metabolism, and insulin sensitivity. Studies in Ukraine regarding the efficacy of pioglitazone in the treatment of NAFLD in combination with MS, depending on presence rs 1801282 (Pro12Ala) polymorphism in PPAR- γ gene, have not been performed previously.

Objective – to study the effectiveness of treatment with pioglitazone in patients with NAFLD and MS, depending on presence rs 1801282 (Pro12Ala) polymorphism in gene PPAR- γ .

Materials that methods. 93 patients with NAFLD and concomitant MS participated in the clinical-genetic intervention study. The randomization method of patients was divided into two groups, comparable in age, sex, and body mass index. All patients were offered a comprehensive weight loss program consisting of a 12-week follow-up. The comprehensive weight loss program included lifestyle modification: a reduction in diet of 500 kcal from the physiological daily energy expenditure and its physical activity for 150–200 min per week, the problems of adherence to recommendations were additionally discussed during the visits. The patients of the first group adhered to the comprehensive weight loss program and received pioglitazone 15 mg / day. Patients in the second group adhered only to comprehensive weight loss program. Overall, the program consisted of 5 visits over a 12-week period. All patients underwent a molecular genetic study of detecting rs 1801282 (Pro12Ala) polymorphism in PPAR- γ gene, as well as anthropometric measurements, laboratory and instrumental examinations (Ultrasound steatometry) before and after 12 weeks of treatment.

Results. Comparative analysis revealed that patients with NAFLD and MS in group 1 who adhered to comprehensive weight loss program and received pioglitazone at a daily dose of 15 mg had a more significant decrease in controlled attenuation parameter ($p < 0.05$) compared with patients in group 2, which only the comprehensive weight loss program complied. In group 1, liver steatosis rates had a direct correlation with BMI ($r = 0.33$), visceral fat ($r = 0.475$), ALT ($r = 0.42$), TG ($r = 0.48$), fasting insulin ($r = 0.38$). The prevalence of minor allele 12Ala rs 1801282 polymorphism in PPAR- γ gene in patients with NAFLD in combination with MS is 15%. Group 1 patients showed an association ($p = 0.03$) of the presence of 12Ala rs 1801282 allele in PPAR- γ gene polymorphism with a decrease of controlled attenuation parameter score, OR = 0,11 (95% ДІ 0,01–1,0) in the recessive model of inheritance. Patients in Group 2 found no association ($p = 0.59$) in the reduction of steatosis score with the presence of 12Ala allele, OR = 0,6 (95% ДІ 0,1–3,3).

Conclusions. In patients with NAFLD and concomitant MS, additional prescribing to the comprehensive weight loss program of pioglitazone (15 mg / day for 12 weeks) is likely to reduce steatosis. In patients with NAFLD in combination with MS, there is an association of the presence of 12Ala allele in PPAR- γ gene polymorphism and the effectiveness of pioglitazone 15 mg, OR = 0,11 (95% ДІ 0,01–1,0) compared to 12Pro allele.

Key words: NAFLD, metabolic syndrome, ultrasound steatometry, controlled attenuation parameter, rs 1801282 (Pro12Ala) polymorphism in gene PPAR- γ , pioglitazone.