

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА РОЗВИТКУ СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ (огляд літератури)

Кравчун Н. О., Полторак В. В., Земляніцина О. В., Грінченко Т. С.,
Горшунська М. Ю.¹, Романова І. П.

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків;

¹ Харківська медична академія післядипломної освіти

Цукровий діабет (ЦД) є одним з найбільш поширених захворювань в сучасному світі, в його структурі переважає ЦД 2 типу, кількість хворих на який сягає близько 250 млн осіб, а щорічний приріст становить 5–7 %. За даними ряду епідеміологічних досліджень, у 24–88 % хворих на ЦД виявляються діабетичні гепатопатії, серед яких найчастіше зустрічається неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [1–7].

У сучасній науковій літературі наведено дані щодо ураження печінки при вірусних гепатитах, алкогольному гепатиті, отруєннях тощо. В низці джерел описано патологію печінки при деяких ендотоксикозах, але характеристика ураження цього органу у хворих на ЦД недостатня [3, 8]. В існуючих стандартах щодо постановки діагнозу і терапії хворих на ЦД 2 типу рекомендовано використання терміну «діабетичний гепатоз». Проте, на нашу думку, цей діагноз не відображує ступеня ураження печінки, не віддзеркалює достатньою мірою роль НАЖХП у розвитку мікро- й макросудинних уражень, не обґрунтовує використання тієї чи іншої тактики терапії даного ускладнення ЦД.

У зв'язку із вказаним вище актуальним є визначення ступеня ураження печінки, з'ясування впливу НАЖХП на виникнення судинних ускладнень та діабетичної

нейропатії, у тому числі у хворих на ЦД 2 типу із супутнім аутоімунним тиреоїдитом, та, в залежності від цього, розробка ефективних схем терапії.

Неалкогольна жирова хвороба печінки є складним синдромокомплексом, що включає жирову дистрофію печінки, стеатогепатит та фіброз, кожна складова з яких може призвести до цирозу печінки та гепатоцелюлярного раку. Вона охоплює широкий спектр патології від простого стеатозу до стеатогепатиту і цирозу та є найбільш розповсюдженою причиною порушень печінкових тестів серед дорослих [9–11]. Розповсюдженість НАЖХП в загальній популяції коливається від 15 до 30 % в різних країнах [12–14], з подальшим її зростанням. У 20 % пацієнтів із НАЖХП розвивається стеатогепатит, який майже у половині випадків призводить до цирозу печінки [15]. Показники залежать від віку, полу, етнічної належності. У розвинутих країнах чітко простежується зростання розповсюдженості неалкогольного стеатогепатиту одночасно з підвищенням індексу маси тіла (ІМТ). Численні популяційні дослідження продемонстрували, що 91 % осіб з ІМТ більше 30 кг/м² мають ознаки стеатозу за даними ультразвукового дослідження. Дійсна частота неалкогольного стеатогепатиту залишається неуточненою, оскільки для діагно-

стики необхідне морфологічне дослідження печінки. Разом з тим, є дані, що приблизно у 20 % пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом розвивається цироз, який в подальшому декомпенсується у 30–40 % та призводить до летального кінця впродовж 10 років [16]. Порівняно з особами без діабету, хворі на ЦД 2 типу мають збільшений ризик розвитку цієї патології [10, 11, 17]. Наявні також повідомлення, що 70–75 % хворих на ЦД 2 типу мають різні форми НАЖХП [18–20]. Характерною особливістю НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу є більш виразні біохімічні зміни, ніж у пацієнтів з дисліпідемією. Можливе також підвищення аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ) в 4–5 разів від верхньої межі норми (співвідношення АсАТ / АлАТ < 1), лужної фосфатази та γ -глутаміл-транспептидази. Це підтверджено результатами дослідження Postdam Study (2008) за участі 787 осіб, хворих на ЦД, та 2224 осіб без цього захворювання віком 35–65 років, які продемонстрували, що концентрації γ -глутамілтранспептидази та АлАТ можна вважати специфічними предикторами розвитку патології печінки у хворих на ЦД [21].

Відомо, що суттєвим фактором у формуванні НАЖХП за наявності ЦД 2 типу є гіперінсулінемія та інсулінорезистентність, що розвиваються внаслідок надлишкової маси тіла, ожиріння, гіперглікемії, гіперліпідемії [22, 23].

При виникненні та прогресуванні ожиріння збільшується надходження у печінку вільних жирних кислот (ВЖК), що призводить до накопичення ліпідів усередині гепатоцитів і формування стеатозу. Окиснення ВЖК супроводжується запальною реакцією, яка призводить до стеатогепатиту і в клінічній практиці характеризується підвищенням рівня трансаміназ, що є однією з ознак синдрому цитолізу.

Численними дослідженнями доведено, що вісцеральне ожиріння супроводжується особливо високим ризиком розвитку судинних захворювань. Встановлено, що саме при надлишковому відкладанні вісцерального жиру, навіть при нормальному індексі маси тіла, ризик розвитку ішемічної хворо-

би серця значно підвищується. Вісцеральне ожиріння також супроводжується запаленням жирової тканини з підвищеним утворенням і секрецією цитокінів та хімокінів, зміною експресії адипокінів. Ці порушення сприяють розвитку атеросклерозу і ЦД, а також інсулінорезистентності, яка відіграє патогенетичну роль при атеросклерозі та тісно асоційована з кардіоваскулярною захворюваністю і смертністю [24].

Викликають зацікавлення дані щодо сполучення жирової дистрофії печінки із дисбактеріозом кишечника. При дисбактеріозі кишечника порушуються природні процеси ферментативного гідролізу білків, а також синтезу вітамінів, що неминуче призводить до дефіциту білків, ферментів і коферментів, які беруть участь у синтезі ліпопротеїдів, а також до накопичення ліпідних крапель всередині гепатоцитів [25]. Можна припустити, що застосування панкреатичних ферментів та пробіотиків, які сприяють відновленню нормального біоценозу кишечника, може сприяти відновленню структури печінкової тканини та попереджати прогресування ускладнень ЦД 2 типу, пов'язаних із НАЖХП.

На теперішній час визначено вплив окремих складових метаболічного синдрому на частоту розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Встановлено участь всіх складових, а також цитокінів, фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), ендотеліальної дисфункції у прогресуванні судинної патології. Особливу увагу було приділено артеріальній гіпертензії, якій на даний час надається значення не лише в розвитку судинних ускладнень, але й ЦД [26–29].

На відміну від артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності, абдомінального ожиріння, НАЖХП не всіма авторами визнається як компонент метаболічного синдрому. Інсуліноподібний фактор росту (ІФР-1) синтезується в печінці та здатний стимулювати процеси ремоделювання міокарда і ангиогенез, відіграє роль у захисті кардіоміоцитів від апоптозу. Деградація колагену контролюється станом інтерстиціальних колагеназ, зокрема матриксною металопротеїназою 1 типу (ММП-1). До речовин, що регулюють активність ММП-1,

слід віднести специфічний тканинний інгібітор металопротеїназ-1 (TIMP-1) та представника родини прозапальних цитокінів — TNF- α . Результатом порушення балансу між синтезом та деградацією колагену є розвиток інтерстиціального реактивного фіброзу міокарда з підвищенням його жорсткості, а також розвиток фіброзу печінки [30].

Натепер збільшуються докази того, що НАЖХП, особливо за наявності ЦД 2 типу, може бути пов'язана із збільшеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень незалежно від інших класичних чинників [19, 31, 32]. Ідентифікація пацієнтів із НАЖХП особливо доцільна серед пацієнтів із ЦД 2 типу для проведення більш інтенсивної терапії з метою зменшення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

Слід відзначити наявність клінічних даних, що свідчать про зв'язок НАЖХП із підвищеною частотою специфічних мікросудинних уражень у хворих на ЦД 2 типу, а саме ретинопатії та нефропатії [32].

У сучасній науковій літературі проблема регуляції обміну в жировій тканині висвітлена достатньо добре: відомо, що жирова тканина є ендокринним органом із різнобічними функціями, що регулює загальний метаболізм, а також запальні процеси та імунні відповіді [33, 34]. Адипоцити продукують адипоцитокіни, з яких найбільш дослідженими є лептин, адипонектин та резистин. Лептин є специфічним регулятором енергії в організмі, за своєю структурою він схожий із IL-6, IL-12, IL-15. Рівень лептину в крові суттєво (у 2–7 разів) підвищується при ожирінні, а рівень вільного лептину не залежить від кількості вісцерального жиру. Доведено суттєве значення лептину для формування інсулінорезистентності, опосередкованої гормональними складовими у хворих на ЦД 2 типу із ідентифікованим підвищенням рівнів циркулюючого лептину за умов глікемічної суб- та декомпенсації [35].

При вісцеральному ожирінні збільшується продукція прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, TNF- α), що поряд із збільшенням рівнів ВЖК, резистину та зменшенням рівня адипонектину призводить до розвитку інсулінорезистентності. Серед низки адипоцитокінів особливу увагу привертає

вивчення адипонектину у крові, зважаючи на його зворотні зв'язки з інсулінорезистентними станами та судинними ускладненнями [36–45]. Натепер досить добре вивчено статеві-специфічний зв'язок між рівнем циркулюючого лептину та складовими інсулінорезистентності у хворих на ЦД 2 типу середнього віку, у тому числі за наявності ожиріння, за співставленням до класичних та новітніх чинників атерогенезу, встановлені корелятивні зв'язки лептину з інсулінорезистентністю у хворих на ЦД 2 типу за умов глікемічної суб- та декомпенсації [35, 36, 46]. Наявні дані щодо рівня адипонектину (гіпоадипонектинемії) в кровоплинні українських хворих на ЦД 2 типу [47].

Цікавими є дані щодо впливу етнічної належності на ці процеси, а також їх корекції [43, 48–53]. Є повідомлення щодо впливу агоністів до рецепторів PPAR- γ на рівні адипонектину у крові [41, 48, 54].

Існують клінічні свідчення щодо зв'язку між низькими рівнями адипонектину в сироватці та інсулінорезистентністю, метаболічним синдромом, ЦД 2 типу, кардіоваскулярною хворобою та НАЖХП [36, 37, 39, 40, 42–45, 55]. Зокрема, печінка (поряд із м'язовою тканиною і серцем) є одним із цільових органів для адипонектину, де за фізіологічних умов він гальмує виділення глюкози, накопичення жирів та запалення [41].

Слід зазначити, що дослідження зв'язку між поліморфізмом гена адипонектину та розвитком НАЖХП, за відсутності або наявності різного ступеня виразності метаболічного синдрому, поодинокі [43], не зважаючи на відому суттєву роль адипонектину в фізіології та патофізіології печінки [42, 43] та доведений модулюючий вплив окремих гаплотипів гену адипонектину на метаболічні параметри інсулінорезистентності у хворих на ЦД 2 типу [51].

Здійснено достатню кількість генетичних досліджень, а саме, вивчення біологічних ефектів гену PON-1, який контролює фермент параксоназу 1 (PON-1 EC 3. 1.8.1). Фермент PON-1 синтезується в печінці і головним чином асоційований з ліпопротеїдами високої щільності, він зменшує накопичення перекисей ліпідів в ліпопротеїдах низької щільності. Натепер отримані дані в укра-

їнській популяції, які засвідчують асоціацію поліморфізму Q192R гена PON-1 з розвитком ЦД 2 типу (підвищення ризику патології у гомозигот та його суттєве зниження у гетерозигот) [56, 57]. Окрім того, у останніх, за умов збереження детермінуючого значення Q192R гена PON-1 для фенотипічного патерну ферменту, діагностовано менш виразні зсуви деяких показників інсулінорезистентності та оксидативного стресу (підвищення у кровоплині рівнів лептину та зниження концентрації глутатіонпероксидази) [58].

Натепер існує неоднозначна думка щодо змін рівня резистину в плазмі крові. Показано, що збільшений рівень резистину в циркуляції може розглядатися як маркер метаболічного синдрому та свідчити про зниження чутливості печінкової тканини до інсуліну [59], але існують і протилежні дані [60].

Гіперінсулінемія, яка розвивається при інсулінорезистентності, є одним із чинників, що впливає на розвиток НАЖХП. Інсулін активує синтез ВЖК і тригліцеридів, знижує швидкість окиснення ВЖК у печінці, що сприяє відкладанню в них тригліцеридів. Фактор некрозу пухлин- α пригнічує ліпопротеїназу, призводячи до мобілізації жиру із депо, втрати маси тіла, що сприяє ще більшому накопиченню жиру в печінці. При окисненні жирних кислот утворюються продукти ПОЛ, виникають зміни, описані в літературі як оксидативний стрес, що з часом призводить до прогресування НАЖХП та у клінічній практиці характеризуються динамікою трансаміназ. Оксидативний стрес, як відомо, викликає активацію ліпоцитів печінки, призводячи до фіброзних змін у ній та сприяючи розвитку мікро- та макросудинних ускладнень [1].

Останнім часом все частіше спостерігається асоціація ЦД 2 типу з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози, тобто діагностується аутоімунний полігландулярний синдром-3 (АПС-3). Порушення в системі імунорегуляції, що призводять до розвитку аутоімунної патології, частково мають генетичні причини, які реалізуються лише у поєднанні з неспецифічним впливом факторів навколишнього середовища [61–66].

Очевидно, що порушення функціонування клітинної ланки імунної системи закономірно призводить до надмірної активації гуморального компонента, що проявляється у виникненні гіпергамаглобулінемії, збільшенні вмісту циркулюючих імунних комплексів і накопиченні органоспецифічних аутоантитіл, що призводить до деструкції тканин щитоподібної і підшлункової залоз з подальшим розвитком їхньої гіпофункції [67–70]. Виходячи з цього факту, можна припустити виникнення антитіл до клітин печінки, а саме до строми. В цьому випадку, можливо, розвиваються порушення, які не можна не враховувати при виборі терапії у хворих на ЦД 2 типу у сполученні із АІТ. Недостатньо встановлено роль патології печінки при розвитку різних алергічних реакцій, у тому числі сенсibiлізації до різних інсулінів. Вказана проблема вимагає комплексного вирішення з метою розробки адекватних заходів терапії у хворих на ЦД 2 типу за наявності НАЖХП, що сприятиме поліпшенню якості їхнього життя та зменшенню ризику ускладнень.

Хворі на ЦД 2 типу із проявами метаболічного синдрому мають більший ризик розвитку НАЖХП, ніж у популяції. У хворих на ЦД 2 типу в сполученні із НАЖХП встановлені синдроми білково-енергетичної недостатності функції печінки, цитолізу, холестеразу, ендотеліальної дисфункції, метаболічного синдрому, які зростали паралельно зі збільшенням маси тіла, сприяли посиленню вторинної інсулінорезистентності, створили сприятливі умови для прогресування НАЖХП, що, у свою чергу, погіршило перебіг ЦД 2 типу та сприяло розвитку пізніх ускладнень. Доведено негативний вплив гіпергомоцистемії на ендотелій, її роль у посиленні ПОЛ, активації проліферації гладком'язових клітин та накопиченні колагену в стінках судин. Проведені дослідження показали, що мають місце різні порушення вмісту мікро- та макроелементів, глибина яких залежить від активності патологічного процесу в печінці, стадії захворювання та функціонального стану органу. Порушення біоелементного обміну несприятливо впливають на перебіг та кінцеві стадії ЦД 2 типу, що вимагає обов'язкової корекції

вмісту калію, натрію, кальцію, магнію, заліза, цинку та міді. Показано, що комбінована терапія із використанням препаратів альфа-ліпоєвої кислоти, урсодезоксихолевої кислоти та метаболітотропних препаратів підвищує ефективність терапії хворих на ЦД, сприяє нормалізації показників вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного та ліпідного обмінів, ПОЛ і антиоксидантного захисту, балансу жовчних кислот і гомостеїну в сироватці крові у більшості хворих [71–74].

В терапії таких пацієнтів необхідно враховувати, що стеатоз без ознак стеатогепатиту має доброякісний перебіг. Саме некроз і запалення печінкової тканини сполучені з прогресуванням змін в печінці та розвитком цирозу і гепатоцелюлярної карциноми. Здійснюється багато спроб використовувати різні препарати в різних дозуваннях та різних тривалості їх застосування для терапії. Враховуючи прогресуючий перебіг стеатогепатиту, робляться спроби сповільнити явища запалення та некрозу в тканині печінки. З цією метою активно вивчаються препарати, які належать до групи гепатопротективних [16, 76, 79].

Плоди розторопши плямистої (*Fructus Silybi Mariae*) застосовують при захворюваннях печінки вже багато століть. Основною діючою речовиною розторопши є сілімарин — суміш з чотирьох флавонолігнанів. В останні десятиріччя гепатопротективні властивості сілімарину знаходять пояснення завдяки розкриттю механізмів дії в експерименті та підтверджуються в клінічних дослідженнях, які відповідають вимогам доказової медицини. Сілімарин викazuje антиоксидантний, антигепатотоксичний, протизапальний, антиалергічний, антифібротичний ефекти, стимулює регенерацію тканини печінки.

Нещодавно отримано дані клінічних досліджень стосовно ефективності L-орнітину-L-аспартату при лікуванні печінкової енцефалопатії, а також у хворих, які страждають на цироз печінки [16, 77]. Доведено, що препарат стимулює синтез протеїну в м'язових тканинах та уповільнює м'язову деградацію. Доцільно буде отримати досвід щодо використання указанного лі-

карського засобу у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП.

Для лікування тяжких уражень гепатоцелюлярного апарату використовують глюкокортикостероїди, гепатопротектори з мембраностабілізуючою дією, класичними представниками яких є есенційні фосфоліпіди. Есенційні (незамінні) фосфоліпіди або EPL®-субстанція входять до складу гепатопротективних препаратів, вони відновлюють та зберігають клітинну структуру печінки, при цьому в ній уповільнюється формування сполучної тканини. В організмі людини EPL®-субстанція нормалізує обмін ліпідів та білків, а також детоксикаційну функцію печінки. Такий препарат здатен не лише захищати, але й відновлювати цілісність оболонок та енергетичні запаси гепатоцитів [1, 25].

Окрім гепатопротективних, в літературі активно обговорюються інші групи препаратів. Інсуліносенситайзери — тіазолідиндіони, які стимулюють накопичення ВЖК у підшкірних адипоцитах, а не в печінці й абдомінальній клітковині, що підвищує чутливість до інсуліну. Крім цього, препарати виказують протизапальний ефект, зменшують рівень ядерного фактору NF-κB, посилюють інгібування NF-κB та підвищують рівень адипонектину. В пілотних дослідженнях інсуліносенситайзери позитивно впливають як на рівень трансаміназ, так і на гістологічну активність. Проте підвищення гіперферментемії після їх відміни, а також велика кількість побічних ефектів з боку серцево-судинної системи, посилення остеопорозу та негативний вплив на масу тіла обмежують можливість їх використання [16]. В цьому зв'язку доречно наголосити, що доведені останнім часом *in vivo* інсулінсенситайзерні властивості гліметіриду [78] за відомої здатності підвищувати рівень циркулюючого адипонектину у хворих на ЦД 2 типу [79].

Метформін поліпшує чутливість до інсуліну, зменшує продукцію глюкози печінкою та покращує засвоєння нею глюкози, що призводить до зниження експресії ФНП-α [29]. Застосування метформіну позитивно впливає на рівень амінотрансфераз, гістологічну структуру печін-

ки при НАЖХП. При терапії таких пацієнтів слід віддавати перевагу препаратам групи метформіну, оскільки вони зменшують інсулінорезистентність. Показана ефективність сполученого застосування вищевказаних препаратів із гепатопротекторами [80]. Однак метформін також має низку побічних ефектів з боку ЖКТ, описані поодинокі випадки лактоацидозу.

Застосування антиоксидантів, таких, наприклад, як вітамін Е, призводить до нейтралізації вільних радикалів та попереджає утворення продуктів перекисного окислення ліпідів. В ряді досліджень доведено гальмуючий ефект вітаміну Е на розвиток запалення, підвищення рівнів трансаміназ і розвиток фіброзу. Оцінюється ефективність препаратів, що впливають на обмін ліпідів: статинів, фібрів, омега-3 поліненасичених жирних кислот, що може бути перспективним з огляду на їх вплив не лише на локаль-

ні процеси в печінці, але й на інші прояви метаболічного синдрому [81].

Таким чином, актуальним на теперішній час є визначення ролі НАЖХП у формуванні мікро- та макросудинних ускладнень, з'ясування механізмів розвитку патології печінки у хворих на ЦД 2 типу в залежності від наявності або відсутності супутньої аутоімунної патології, що дасть змогу в подальшому розробити патогенетично обґрунтовані алгоритми діагностики та оптимізувати схеми терапії цих хворих. Цікаво продовжити дослідження в українській популяції поліморфізму гена адипонектину та його асоціацій з рівнями циркулюючого гормону, виразністю інсулінорезистентності, фенотиповою експресією метаболічного синдрому та ефективністю фармакотерапії у хворих на ЦД 2 типу, визначити внесок поліморфізму гена адипонектину у формування груп ризику щодо НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дегтярева И. И. Детоксическая и белково-синтетическая роль печени: сравнительный анализ влияния гепатопротекторов различного механизма действия [Текст] / И. И. Дегтярева, И. Н. Скрыпник, А. В. Невойт // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2004. — № 1.
2. Кузнецова Е. Л. Новые данные о молекулярных механизмах гепатобилиарного транспорта [Текст] / Е. Л. Кузнецова, Е. Н. Широкова, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2006. — № 6. — С. 8–11.
3. Михальчук Л. М. Неалкогольна жирова хвороба печінки [Текст] / Л. М. Михальчук, А. С. Ефімов // Междунар. эндокринолог. журн. — 2010. — № 2 (26). — С. 71–82.
4. Петрова Ю. Н. Клинико-лабораторная характеристика неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом [Текст] / Ю. Н. Петрова // Междунар. эндокринолог. журн. — 2007. — № 6 (12). — С. 42–46.
5. Подымова С. Д. Болезни печени [Текст]: Руководство для врачей / С. Д. Подымова. — М.: Медицина, 2005. — 768 с.
6. Brunt E. Historical grading and standing for nonalcoholic steatohepatitis / E. Brunt // Falk. Symposium. Steatohepatitis: Abstract. — 2000. — P. 14–15.
7. Roberts E. A. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A “growing” problem? [Text] / E. A. Roberts // J. Hepatol. — 2007. — Vol. 46, № 6. — P. 1133–1142.
8. Юрьев К. Л. Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность [Текст] / К. Л. Юрьев // Укр. мед. часопис. — 2010. — № 3 (77). — С. 59–66.
9. Day C. P. Nonalcoholic fatty liver disease: current concepts and management strategies [Text] / C. P. Day // Clin. Med. — 2006. — Vol. 6. — P. 19–25.
10. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome [Text] / G. Marchesini, R. Marzocchi, F. Agostini [et al.] // Curr. Opin. Lipidol. — 2005. — Vol. 16. — P. 421–427.
11. McCullough A. J. Pathophysiology of non-alcoholic steato-hepatitis [Text] / A. J. McCullough // J. Clin. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 40. — Suppl. 1 — S. 17–29.
12. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos Nutrition and Liver Study [Text] / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti [et al.] // Hepatology. — 2005. — Vol. 42. — P. 44–52.
13. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. [Text] / J. D. Browning, L. S. Szczepaniak, R. Dobbins [et al.] // Hepatology. — 2004. — Vol. 40. — P. 1387–1395.
14. Clark J. M. The prevalence and aetiology of elevated aminotransferase levels in the United States [Text] / J. M. Clark, F. L. Brancati, A. M. Diehl // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 960–967.
15. Ткач С. М. Современные подходы к диагностике и лечению жировой болезни печени [Текст]

- / С. М. Ткач // Здоров'я України. — 2008. — № 22. — С. 64–65.
16. Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гепа-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита [Текст] / М. Ф. Осипенко, А. В. Редькина, Е. А. Бикбулатова [и др.] // Гастроэнтерология. — 2010. — № 1.
 17. Adams L. A. Nonalcoholic fatty liver disease [Text] / L. A. Adams, P. Angulo, K. D. Lindor // CMAJ. — 2005. — Vol. 172. — P. 889–905.
 18. Approach to the pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatogepatic [Text] / J. Medina, L. I. Fernandez-Salazar, L. Garcia-Buey, R. Moreno-Otero // Diabetes. Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 2057–2066.
 19. Nonalcoholic fatty liver disease and risk future cardiovascular events among type 2 diabetic patients [Text] / G. Targher, L. Bertolini, F. Poli [et al.] // Diabetes. — 2007. — Vol. 54. — P. 3541–3546.
 20. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients [Text] / G. Targher, L. Bertolini, S. Rodella [et al.] // Diabetes. Care. — 2007. — Vol. 30. — P. 2119–2121.
 21. Колесникова Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: возможные риски, механизмы развития и способы коррекции [Текст] / Е. В. Колесникова // Здоров'я України. — 2010. — № 1. — С. 42.
 22. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите [Текст] / С. Н. Мамаев, Н. В. Багомедова, П. О. Богомолов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2007. — Т. 17, № 4. — С. 35–39.
 23. Relationship between insulin secretion, insulin action and fasting plasma glucose concentration in nondiabetic and noninsulin-dependent diabetic subjects [Text] / C. Bogardus, S. Lillioja, B. V. Howard, G. Reaven [et al.] // J. Clin. Invest. — 1984. — Vol. 74. — P. 1238–46.
 24. Колберг Б. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления [Текст] / Б. Колберг; пер. с англ. В. Шварца // Пробл. эндокринологии. — 2009. — Т. 55, № 4. — С. 44–49.
 25. Скрыпник И. Н. Избыточный вес как основа НАСГ и актуальная медико-социальная проблема [Текст] / И. Н. Скрыпник // Здоров'я України. — 2009. — № 20 (225). — 6 с.
 26. Кравчун Н. О. Активність інтерлейкіну-6 у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від варіанту перебігу захворювання [Текст] / Н. О. Кравчун // Пробл. эндокрин. патол. — 2005. — № 4. — С. 23–31.
 27. Кравчун Н. О. Зміст гомоцистеїну у сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу і його взаємозв'язок із клініко-метаболічними проказниками [Текст] / Н. О. Кравчун // Ендокринологія. — 2006. — Т. II, № 1. — С. 29–35.
 28. Кравчун Н. О. Стан інсулінорезистентності та функціональна активність бета-клітин у хворих із метаболічним синдромом за наявності та відсутності мікроангіопатій [Текст] / Н. О. Кравчун // Клініч. ендокринологія та ендокрин. хірургія. — 2005. — № 2 (11). — С. 23–25.
 29. Кравчун Н. О. Фактор некрозу пухлин-α та цукровий діабет [Текст] / Н. О. Кравчун // Пробл. эндокрин. патол. — 2005. — № 3. — С. 3–8.
 30. Журавлева Л. В. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на плазменные уровни маркеров фиброза и инсулиноподобного фактора роста-1 у больных с МС [Текст] / Л. В. Журавлева, О. В. Лавриненко, В. Н. Хворостинка // Укр. кардіол. журн. — [б. г.]. — С. 159.
 31. Targher G. Increased prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease [Text] / G. Targher, L. Bertolini, R. Padovani [et al.] // Diabet. Med. — 2006. — Vol. 23. — P. 403–409.
 32. Non-alcoholic fatty liver disease in independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients [Text] / G. Targher, L. Bertolini, S. Rodella [et al.] // Diabetologia. — 2008. — Vol. 51, № 3. — P. 444–450.
 33. Saltiel A. R. You are what you secrete [Text] / A. R. Saltiel // Nat. Med. — 2001. — Vol. 7. — P. 887–888.
 34. Spiegelman B. M. Obesity and the regulation of energy balance [Text] / B. M. Spiegelman, J. S. Flier // Cell. — 2001. — Vol. 101. — P. 1198–1209.
 35. Корелятивні зв'язки лептину з інсулінорезистентністю у хворих на цукровий діабет 2 типу за умов глікемічної суб- та декомпенсації [Текст] / М. Ю. Горшунська, Ю. І. Караченцев, Н. С. Красова [та ін.] // Пробл. эндокрин. патол. — 2008. — № 1. — С. 5–13.
 36. Циркулирующие адипокины лептин и адипонектин у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2) с метаболическим синдромом: связь с инсулинорезистентностью [Текст] / Ю. И. Караченцев, М. Ю. Горшунская, Н. С. Красова [и др.] // Диабет и сопутствующие заболевания: материалы наук.-практ. конф., посвящ. 15-річчю Міжнар. Днів Діабету в Україні, Дніпропетровськ, 22 трав. 2009 р. — Вип. 9. — Дніпропетровськ, 2009. — С. 42–43.
 37. Plasma concentration of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in 2 type diabetic patients [Text] / K. Hotta, T. Funahashi, Y. Aria [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vase Biol. — 2000. — Vol. 20. — P. 1595–1599.
 38. Kadowaki T. Adiponectine and adiponectin receptor [Text] / T. Kadowaki, T. Yamauchi // Endocrinol. Rev. — 2005. — Vol. 26. — P. 439–451.
 39. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men [Text] / M. Kumada, S. Kihara, S. Sumitsuji [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vase Biol. — 2003. — Vol. 23. — P. 85–89.

40. Clinical picture, insuline resistance, and adipocytocines profiles of nonalcoholic steatogepatitis (NASH) patients in Indonesia [Text] / C.R. Lesmana, L.A. Lesmana, N. Akbar [et al.] // Acta. Med. Indones. — 2009. — Vol. 41 (1). — P. 6–10.
41. *Menzaghi C.* Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease [Text] / C. Menzaghi, V. Trischitta, A. Doria // Diabetes. — 2007. — Vol. 56. — P. 1198–1209.
42. Hypoadiponectinemia: risk factor for metabolic syndrome [Text] / O. Renaldi, B. Pramono, H. Sinorita [et al.] // Acta. Med. Indones. — 2009. — Vol. 41 (1). — P. 20–24.
43. Correlation between adiponectin polymorphisms and non-alcoholic fatty liver disease with or without metabolic syndrome in Chinese population [Text] / Z.L. Wang, B. Xia, U. Shrestha [et al.] // J. Endocrinol. Invest. — 2008. — Vol. 31 (12). — P. 1086–1091.
44. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia [Text] / C. Weyer, T. Funahashi, S. Tanaka [et al.] // J. Endocrinol. Metabol. — 2001. — Vol. 86. — P. 1930–1935.
45. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin [Text] / W.S. Yang, W.J. Lee, T. Funahashi [et al.] // J. Endocrinol. Metabol. — 2001. — Vol. 86. — P. 3815–3819.
46. *Gorshunska M.Y.* Gender-specific relationship between circulating leptin and insulin resistance parameters in obese type 2 diabetic patients [Text] / M.Y. Gorshunska, N.S. Krasova // Біологія: від молекули до біосфери: матеріали III міжнар. конф. молодих науковців, Харків, 18–21 листоп. 2008 р. — X., 2008. — С. 136–137.
47. Рівні адипонектину в циркуляції хворих на цукровий діабет 2 типу за співставленням до класичних та новітніх чинників атерогенезу [Текст] / М.Ю. Горшунська, Ю.І. Караченцев, Н.С. Красова [та ін.] // Ендокринологія. — 2007. — Т. 12, № 2. — С. 252–261.
48. Limitation of validity of the homeostasis model assesment as an index of insulin resistance in Korea [Text] / E.S. Kang, Y.S. Yun, S.W. Park [et al.] // Metabolism. — 2005. — Vol. 54. — P. 206–211.
49. The influence of adiponectin gene polymorphism on the Rosiglitazone response in patients with type 2 diabetes [Text] / E.S. Kang, S.Y. Park, H.J. Kim [et al.] // Diabetes. Care. — 2005. — Vol. 28. — P. 1139–1144.
50. *Méndez-Sánchez N.* The efficacy of adipokines and indices of metabolic syndrome as predictors of severe obesity-related hepatic steatosis. [Text] / N. Méndez-Sánchez, N.C. Chávez-Tapia, R. Medina-Santillán [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2006. Vol. 51 (10). — P. 1716–1722.
51. Adiponectin gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus in Ukrainian population [Text] / V. Poltorak, M. Gorshunska, Y. Karachentsev [et al.] // Abstracts of the IDF 20th World Diabetes Congress, Montreal, 18–22 October, 2009. — Montreal, 2009. — P. 419.
52. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians [Text] / F. Vasseur, N. Helbecque, C. Dina [et al.] // Hum. Mol. Genet. — 2002. — Vol. 11. — P. 2607–2614.
53. Genetic epistasis of adiponectin and PPAR γ 2 genotypes in modulation of insulin sensitivity: a family-based association study [Text] / W.S. Yang, C.A. Hsiung, L.T. Ho [et al.] // Diabetologia. — 2003. — Vol. 465. — P. 977–983.
54. *Menzaghi C.* Multigenic control of serum adiponectin levels: evidence for a role of the APM1 gene and a locus on 14q13 [Text] / C. Menzaghi, T. Ercolino, L. Salvemini [et al.] // Physiol. Genomics. — 2004. — Vol. 19. — P. 170–174.
55. *Schulze M.B.* Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes [Text] / M.B. Schulze, J. Shai, E.B. Rimm [et al.] // Diabetes. — 2005. — Vol. 54. — P. 534–539.
56. Асоціація поліморфізму Q192R гена PON-1 с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / М.Ю. Горшунская, Ю.И. Караченцев, Л.А. Атраментова [и др.] // Пробл. эндокрин. патол. — 2009. — № 4. — С. 5–11.
57. *Gorshunska M.* Paraoxonase 192 Q/R gene polymorphism, enzyme activity and coronary heart disease in type 2 diabetes [Text] / M. Gorshunska, I. Karachentsev, L. Atramentova [et al.] // Diabetologia. — 2009. — Vol. 52. — Suppl. 1. — P. 522–523.
58. *Горшунська М.Ю.* Фенотипічний патерн однонуклеотидного поліморфізму гена параоксонази (SNP Q192PON-1) у хворих на цукровий діабет 2 типу [Текст] / М.Ю. Горшунська // Пробл. эндокрин. патол. — 2010. — № 2. — С. 5–14.
59. *Скрипник Н.В.* Роль резистину у формуванні діабетичного стеатогепатиту у хворих на ЦД 2 типу з метаболічним синдромом / Н.В. Скрипник // Клініч. ендокринологія та ендокрин. хірургія. — 2007. — № 3 (20). — С. 61–63.
60. Рівні резистину в циркуляції хворих на цукровий діабет 2 типу: відношення до складових метаболічного синдрому [Текст] / Ю.І. Караченцев, М.Ю. Горшунська, Н.С. Красова [та ін.] // Пробл. эндокрин. патол. — 2007. — № 1. — С. 5–14.
61. *Кравчун Н.А.* Особенности частоты и структуры сочетанной эндокринной патологии по данным клиники Института проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины [Текст] / Н.А. Кравчун, О.В. Земляничина, И.В. Чернявская // Пробл. эндокрин. патол. — 2009. — № 1. — С. 12–15.
62. *Кравчун Н.А.* Цитокинпродуцирующая способность у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом / Н.А. Кравчун, Т.С. Гринченко // Пробл. эндокрин. патол. — 2007. — № 1. — С. 15–21.

63. *Осипова Л. С.* Роль печени в обеспечении иммунологической реактивности организма и развитии аллергических реакций [Текст] / Л. С. Осипова // *Здоров'я України*. — 2010. — № 1 (230). — С. 57.
64. *Шудин В. В.* Триггерная роль никеля в этиологии взрослых аутоиммунных заболеваний [Текст] / В. В. Шудин // *Врач-аспирант*. — 2006 — Т. 13, № 4. — С. 306–319.
65. *Manglabruks A.* Genetic factors in autoimmune thyroid disease analysed by restriction fragment length polymorphisms of candidate genes [Text] / A. Manglabruks, N. Cox, L. J. DeGroot // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1991. — Vol. 73. — P. 236–244.
66. Coincidence of high antiislet and antithyroid autoantibody titres in first-degree relatives of patients with type 1 diabetes [Text] / F. Sougioultzoglou, A. Falorni, G. Kassi [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2005. — Vol. 113 (2). — P. 85–89.
67. *Celani M. F.* Prevalence of abnormal thyrotropin concentrations measured by a sensitive assay in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / M. F. Celani, M. E. Bonati, N. Stucci // *Diabetes Res.* — 1994. — Vol. 27 (1). — P. 15–25.
68. Pancreatic islet-cell antibodies in diabetes mellitus correlated with the duration and type of diabetes, coexistent autoimmune disease, and HLA type. [Text] / W. J. Irvine, C. J. McCallum, R. S. Gray [et al.] // *Diabetes.* — 1977. — Vol. 26. — P. 138–147.
69. Distribution of autoantibodies to glutamic acid decarboxylase across the spectrum of diabetes mellitus seen South Africa [Text] / V. R. Panz, W. J. Kalk, M. Zouvanis, B. I. Joffe // *Diabet. Med.* — 2000. — Vol. 17 (7). — P. 524–527.
70. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes [Text] / R. Turner, I. Stratton, V. Horton [et al.] // *Lancet.* — 1997. — Vol. 350. — P. 1288–1293.
71. Некоторые клинико-патогенетические и терапевтические аспекты течения СД 1 типа под влиянием жировой дистрофии печени [Текст] / В. Н. Хворостинка, О. В. Лахно, О. И. Цивенко, Ю. А. Корюшко // *Международ. эндокрин. журн.* — 2009. — № 3 (21). — С. 26–35.
72. *Хворостинка В. Н.* Особенности нарушения микро- и макроэлементного спектра сыворотки крови при жировой дистрофии печени у больных СД 2 типа [Текст] / В. Н. Хворостинка, О. В. Лахно, О. И. Цивенко // *Международ. эндокрин. журн.* — 2007. — № 3 (9). — С. 23–26.
73. *Хворостинка В. М.* Вплив жирової дистрофії печінки в поєднанні з метаболічним синдромом на особливості перебігу ЦД [Текст] / В. М. Хворостинка, А. В. Власенко // *Международ. эндокрин. журн.* — 2007. — № 5 (11). — С. 65–70.
74. *Хворостинка В. М.* Ефективність патогенетичної терапії жирової дистрофії печінки у хворих на ЦД [Текст] / В. М. Хворостинка, А. В. Власенко // *Международ. эндокрин. журн.* — 2007. — № 4 (10). — С. 22–29.
75. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double blind, randomized, placebo-controlled study [Text] / S. K. Acharya, V. Bhatia, V. Sreenivas [et al.] // *Gastroenterology.* — 2009. — № 136 (7). — P. 2159–68.
76. *Oh M. K.* Review article: diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease [Text] / M. K. Oh, J. Winn, F. Poordad // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — № 28 (5). — P. 503–22.
77. *Грюнграйфф К.* Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени. Результаты обследования 1167 больных в разных центрах [Текст] / К. Грюнграйфф, Й. Ламберт-Бауманн; пер. с англ. [б. а.] // *Сучасна гастроентерологія*. — 2008. — № 2 (40). — С. 26–33.
78. Glimepiride as insulin sensitizer: increased live and muscle responses to insulin [Text] / R. C. Mori, S. M. Hirabara, A. E. Hirata [et al.] // *Diabet. Obes. Metabol.* — 2008. — P. 1–5.
79. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects [Text] / T. Tsunekawa, T. Hayashi, Y. Suzuki [et al.] // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 285–289.
80. *Урбанович А. М.* Неалкогольный стеатогепатит у пацієнтів із ЦД 2 типу: сучасний погляд на проблему [Текст] / А. М. Урбанович // *Международ. эндокрин. журн.* — 2009. — № 2 (20). — С. 38–42.
81. *Martin de Santa Olalla L.* N-3 fatty acids in glucose metabolism and sensitivity [Text] / Martin de Santa Olalla L., Sanchez Muniz F. J., M. P. Vaquero // *Nutr. Hosp.* — 2009. — Vol. 24 (2). — P. 113–127.