

РЕШЕННЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ В РАМКАХ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова

Институт терапии АМН Украины им. Л.Т. Малой, Харьков

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатоз, стеатогепатит, метаболический синдром, лечение.

Основная проблема коррекции метаболических нарушений в рамках инсулинорезистентности (ИР) и метаболического синдрома (МС) — многофакторность и сложность патогенеза. Стратегия лечения заключается в следующих равнозначных тактических направлениях: изменение образа жизни; лечение ожирения; лечение ИР и гипергликемии; лечение дислипидемии. Назначаемые лекарственные препараты должны улучшать действие инсулина в периферических тканях, то есть устранять сами звенья патогенеза проявлений и осложнений МС [3, 31, 40].

Основными органами-мишенями такой коррекции являются адипоциты, гепатоциты и мышечная ткань. При этом состояние печени является важнейшим как в патогенезе гипергликемии, так и в выборе лекарственной терапии.

Модификация образа жизни, лечение ожирения

Трудно переоценить роль модификации образа жизни в лечении МС. Исследования Diabetes Prevention Study (DPS), проведенное в Финляндии, и US Diabetes Prevention Program (USDPP), выполненное в США, показали эффективность уменьшения массы тела при изменении образа жизни в предупреждении развития СД-2 у больных с ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Оба эти исследования показали снижение частоты развития СД-2 на 58% в течение 3 лет изучения. Результаты исследования USDPP продемонстрировали также преимущества модификации образа жизни по сравнению с применением метформина при МС [5, 26].

Какую диету рекомендовать? В сравнительном исследовании диет Atkins, Ornish, Weight Watchers и Zone было показано, что все они эффективны для уменьшения массы тела и соответственно в отношении уменьшения кардиоваскулярных рисков [10].

Пациент может придерживаться той диеты, которая ему подходит больше, с обязательным условием — она должна быть гипокалорийной и соб-

людать ее нужно постоянно. Действительно, чтобы пациенты с МС соблюдали рекомендации, нужна сильнейшая мотивация, которую далеко не всегда удается сформировать у этих пациентов.

Отсюда ясно, что у большинства пациентов с МС должна подключаться лекарственная терапия по поводу ожирения. Выбор лекарственного препарата при высоком риске развития ИБС, СД-2, НАСГ определяется необходимостью в одновременном воздействии как на массу тела, так и на состояние гепатоцитов и сосудистые факторы риска. В настоящее время для длительной терапии ожирения применяют орлистат и сибутрамин.

Орлистат — конкурентный ингибитор липазы, снижающий всасывание жира в кишечнике. Результаты исследования XENDOS (XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects) показали, что его применение в сочетании с диетотерапией и увеличением физической активности более эффективно, чем только изменение образа жизни, для предупреждения развития СД-2. Оно способствует более эффективному уменьшению массы тела, улучшению показателей липидного обмена и АД и более стойкому удержанию достигнутых результатов при хорошей переносимости и безопасности применения этого препарата в течение 4 лет [29, 30, 37, 38].

Сибутрамин — селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах центральной нервной системы (ЦНС). Результаты многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования клинической эффективности применения сибутрамина в целях снижения и поддержания массы тела в течение 2 лет (Sibutramin Trial in Obesity Reduction and Maintenance — STORM) показали, что у 93% пациентов удалось достичь клинически значимого уменьшения массы тела (> 5%). Удержать на 80% и более достигнутую разницу в массе тела смогли у 43% пациентов, получавших сибутрамин, и только у 16% в группе больных, принимающих плацебо. В исследовании STORM также отмечено снижение

уровня ТГ на 20% и повышение концентрации холестерина (ХС) ЛПВП на 21%.

В исследованиях DPS, USDPP, XENDOS, STORM, STOP-NIDDM доказано, что изменение образа жизни (гипокалорийная диета и повышение физической активности) само по себе является терапевтическим фактором в стратегии ведения больных с МС.

Большой интерес представляют разработки направленной лекарственной терапии ожирения.

Новый препарат «Римонабан» реализует свои эффекты через эндоканнабиноидную рецепторную систему головного мозга. Эта система участвует в контроле энергобаланса и массы тела. Римонабан — селективный ингибитор СВ1-рецепторов, подавляет гиперфагию, уменьшает ожирение, снижает тягу к курению. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования римонабана у пациентов с СД-2 и ожирением показали, что лечение этим препаратом способствовало достоверному (в среднем на 5%) уменьшению массы тела и сердечно-сосудистых рисков, характерных для МС. В результате лечения римонабаном уменьшилась окружность талии, снизился уровень гликированного гемоглобина (у 68% пациентов уровень HbA1c был менее 7%), АД, ТГ, повысилась концентрация ХС ЛПВП. Препарат находится в фазе активных клинических испытаний [23, 33, 34].

Интересным направлением в лечении ожирения является применение миметиков инкретина. У пациентов с СД-2 исследовали агонист кишечного глюкагоноподобного пептида GLP-1. На уровне ЦНС GLP-1 воздействует на гипоталамические центры насыщения, что приводит к снижению аппетита и массы тела. На основе действия GLP-1 создан фармакологический препарат «Экзендин», являющийся активатором рецепторов GLP-1. Есть основания полагать, что в будущем системы GLP-1 будут широко применяться для лечения ожирения и МС [24].

Лечение неалкогольного стеатоза и стеатогепатита (НАСГ)

Установлено, что постепенное умеренное снижение массы тела наиболее эффективно в случаях развития НАСГ на фоне ожирения и сахарного диабета и может сопровождаться положительной динамикой клинико-лабораторных показателей, снижением индекса гистологической активности [2].

Целью терапии является остановка прогрессирования патологических изменений в печени и, по возможности, предотвращение развития ее цирроза. До настоящего времени не разработано строгих схем ведения пациентов с НАСГ, в связи с чем терапия остается эмпирической и ограничена рассмотрением патологических состояний, связанных с развитием неалкогольного стеатогепатита. Мероприятия, направленные на устранение или ослабление действия факторов, ведущих к развитию НАСГ, не всегда эффективны у многих больных. Получены определенные результаты при применении различных групп препаратов (урсоде-

зоксиколовая кислота, метронидазол, незаменимые аминокислоты, «Цитраргинин», средства, снижающие уровень липидов крови) [3, 6, 16, 26, 35].

За последнее время исследовали эффективность препаратов урсодезоксиколовой кислоты (УДХК). УДХК обладает прямым цитопротекторным и мембраностабилизирующим действием. В пилотных исследованиях применение УДХК (в дозе 13—15 мг/кг/сут) в течение 12 мес сопровождалось значительным улучшением показателей печеночных тестов, липидного обмена, уменьшением явного стеатоза печени без существенного снижения массы тела [4, 25].

Вопрос об эффективности препаратов, нормализующих обмен липидов и обладающих прямым цитопротекторным действием на течение стеатогепатита, пока остается дискуссионным [2, 13]. Учитывая патогенез НАСГ, актуальным является использование препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды, которые являются основными элементами в структуре оболочки клеточных органелл печени и оказывают нормализующее действие на метаболизм липидов, белков [9,17]. Препарат «Эссенциале Н» — наилучшая комбинация эссенциальных фосфолипидов для терапии НАСГ.

Основным «строительным материалом» для синтеза специфических тканевых белков, ферментов, пептидных гормонов и других физиологически активных соединений являются аминокислоты [2,3]. «Цитраргинин» способен корригировать печеночный белковый и жировой обмен, а также восстанавливать процессы микроциркуляции в печени.

Особого внимания заслуживает лактулоза, посредством которой осуществляется коррекция эндотоксемии при НАСГ. Она способствует улучшению клинического состояния больных с НАСГ и положительно влияет на гистологические характеристики печени [3].

Имеются сведения о применении метронидазола при наличии илеоюнального анастомоза с синдромом мальабсорбции и избыточного бактериального роста, что приводит к уменьшению выраженности стеатоза печени. Влияние этого препарата на течение первичного НАСГ не изучено.

Прогноз стеатоза печени и НАСГ не ясен. При стеатозах прогноз относительно благоприятный, а НАСГ в свою очередь может прогрессировать в фиброз или цирроз печени.

Лечение гипергликемии и ИР

С учетом значительного повышения рисков сосудистых осложнений при гипергликемии лечить ее следует уже на этапах нарушенной гликемии натощак (НГН) и НТГ, предотвращая развитие СД-2. Как и при лечении ожирения, помимо диеты, нужно своевременно подключать и лекарственную терапию (рисунок).

Акарбоза. В многоцентровом рандомизированном исследовании STOP-NIDDM (Study TO Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) 1429 больных с НТГ были распределены на группы. Од-



Рисунок. Ткани-мишени для действия препаратов при МС

на группа больных принимала плацебо, а вторая акарбозу. Под влиянием акарбозы значительно увеличилась конверсия НТГ в состояние нормальной толерантности к глюкозе ($P < 0,0001$). Риск развития инфаркта миокарда снизился более чем на 90% ($P = 0,0002$). Количество новых случаев артериальной гипертензии уменьшилось на 34% ($P < 0,004$), риск развития любого сосудистого заболевания — на 49% ($P = 0,03$). Таким образом, впервые было установлено, что гликемический контроль у пациентов с предиабетическими стадиями нарушения обмена углеводов приводит к снижению частоты новых коронарных событий и артериальной гипертензии (АГ) [7,8].

Метформин. Применение метформина у больных МС является патогенетически обоснованным, так как механизм действия этого препарата обеспечивает снижение инсулинорезистентности [9, 16]. Он улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, повышая связывание его с рецепторами. При лечении метформином ускоряется утилизация глюкозы инсулинзависимыми тканями, что обусловлено нормализацией активности тирозинкиназы инсулинового рецептора, а также стимуляцией синтеза белков-транспортёров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4. Метформин потенцирует неокислительный путь обмена глюкозы (синтез гликогена) и подавляет глюконеогенез из лактата, уменьшая таким образом гиперпродукцию глюкозы печенью и снижая гипергликемию натощак. Антиатерогенный эффект метформина проявляется в уменьшении печеночного синтеза липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и умеренном снижении уровня триглицеридов. Он обладает анорексигенным действием (нецентрального генеза), уменьшая тем самым степень ожирения. Комплекс эффектов метформина позволяет говорить о направлении действия этого препарата на разрыв порочного круга метаболического синдрома. А безопасность, доказанная многолетним успешным применением и клиническими исследованиями, делает метформин препаратом выбора при МС.

Тиазолидиндионы (инсулин-сенситайзеры) являются группой препаратов, наиболее эффективно снижающих ИР, механизм действия которых связан со стимуляцией PPAR γ -рецепторов (рецепторы, активируемые индукторами пероксисом, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor). При их активации изменяется транскрипция генов, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов. В результате этого повышаются активность переносчиков глюкозы (ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4) в мышечной и жировой тканях, аутофосфорилирование и киназная активность инсулиновых рецепторов, снижаются экспрессия фактора некроза опухолей, глюконеогенез, повышается активность липопротеинлипазы, стимулируется дифференцировка липоцитов, что в совокупности ведет к снижению ИР [12, 19].

Профилактическая эффективность троглитазона была подтверждена в исследовании (TRIPOD) у 235 женщин с НТГ и гестационным диабетом в анамнезе. Через 2,5 года терапии риск СД2 снизился на 56%. Превентивный эффект препарата сохранялся в течение 8 мес после его отмены. В других исследованиях также была продемонстрирована эффективность тиазолидиндионов в профилактике СД-2 у пациентов с НТГ и ИР [11].

В продолжающемся исследовании DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone) приняли участие 4000 пациентов с НТГ. Их распределили на группы. Одна принимала розиглитазон и вторая — рамиприл. Первичными конечными точками исследования являются данные о новых случаях СД-2 и общей смертности. Цели и задачи исследований DREAM и NAVIGATOR одинаковы, но сахароснижающий и гипотензивный препараты имеют различные механизмы действия. Розиглитазон повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, а нагеллинид стимулирует секрецию инсулина. Рамиприл является ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), а вальсартан — блокатор АТ1-рецепторов. В обоих проектах исследуют возможности профилактики СД-2. При этом в ис-

следованиях NAVIGATOR также анализируются протективные кардиоваскулярные эффекты препаратов [1, 7, 14, 15].

Инсулинотерапия. Большой интерес вызывает продолжающееся исследование ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention), посвященное изучению эффектов раннего назначения инсулинотерапии (гларгин). Наряду с превалирующей группой СД-2 в исследование включены группы пациентов с НТГ и НГН. И опять решается вопрос о «нормогликемии любой ценой» наряду с изучением эффектов экзогенного пролонгированного инсулина на преддиабетических стадиях нарушений углеводного обмена.

Таким образом, в течение ближайших лет есть надежда получить ответ на многие вопросы, касающиеся профилактики СД-2, сосудистых осложнений, поддержания нормальной функции гепатоцитов и у пациентов с преддиабетическими нарушениями углеводного обмена и МС.

Лечение атерогенной дислипидемии. Необходимо помнить, что коррекция дислипидемии часто невозможна без активной терапии по поводу ИР и ожирения. Первичными целями терапии атерогенной дислипидемии при МС являются повышение уровня ЛПВП, снижение концентраций ЛПНП и триглицеридов. В зависимости от исходного типа дислипидемии может быть использован весь спектр гиполипидемических препаратов. Препаратами первого ряда при нарушениях липидного обмена у пациентов с МС, бесспорно, являются статины благодаря хорошей клинической эффективности (уменьшение содержания в крови ХС ЛПНП на 25—61% и уровня триглицеридов) и хорошей переносимости [32].

Статины снижают уровни всех липопротеинов, содержащих апопротеин В, и часто позволяют добиться достижения целевых уровней как ХС ЛПНП, так и не-ЛПВП ХС. Благоприятный клинический эффект статинов подтвержден в целом ряде клинических исследований (4S, LIPID, HPS, CARE и т. д.) [27, 28]. При изолированной или значительной гипертриглицеридемии препаратами выбора являются фибраты, которые уступают статинам по влиянию на ЛПНП, хуже переносятся и

имеют больший спектр лекарственных взаимодействий. В исследованиях DAIS и VA HIT было продемонстрировано положительное влияние фибратов на сердечно-сосудистый риск при СД-2. Никотиновая кислота имеет свойства, подобные фибратам, и в высоких дозах может привести к гипергликемии. Поэтому у больных с нарушением углеводного обмена (НТГ, НГН, СД-2) доза никотиновой кислоты не должна превышать 2 г в 1 сут. Возможна комбинация со статинами. Кроме того, статины не лишены побочных эффектов, среди которых — гепатодепрессивное воздействие. Перспективным является применение ингибитора абсорбции ХС (эзетимиб), действие которого в настоящее время активно исследуют [7, 20, 22].

В заключении следует отметить, что при ИР и МС состояние печени имеет важное значение для патогенеза гипергликемии и дислипидемии. Безусловно, поддержание нормальной функции гепатоцитов — одна из основ профилактики дальнейшей реализации компонентов МС и ИР. С этой целью представляется перспективной фармакотерапия, направленная прежде всего на нормализацию чувствительности к инсулину жировой, мышечной и печеночной тканей. В связи с этим более активное использование метформина и, возможно, тиазолидиндионов в сочетании со стандартным лечением ожирения и диетой может стать мощным фактором как в борьбе с НАСГ, так и в профилактике развития СД-2 и других компонентов МС.

Медицинские ассоциации с интересом ожидают результатов исследований влияния тиазолидиндионов и фибратов на клинические исходы. Важны и публикации клинических данных о новом поколении агонистов рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (ППАР), взаимодействующих как с ППАР-а, так и с РАПП-г, которые таким образом объединяют липидные, гликемические эффекты (влияние и на липидный, и на углеводный обмен) [21, 36, 39]. Изучаемые виды терапии, в частности применение миметиков инкретина, ингибиторов дипептидилпептидазы IV, ингибиторов протеинтирозинфосфатазы 1В, агентов, блокирующих эндоканнабиноидные рецепторы, могут стать перспективными при МС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бенсон С. и др. Телмисартан — блокатор ангиотензиновых рецепторов, способный стимулировать PPAR γ -рецепторы. — В кн.: Лечение артериальной гипертензии и метаболических нарушений: новые данные. — М.: Практика, 2005.
2. Степанов Ю. М., Филиппова А. Ю. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на проблему // Мистецтво лікування 1. — htm.
3. Фадеенко Г. Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерол. — 2002. — № 3 (13). — С. 9—17.
4. Фадеенко Г. Д., Кравченко Н. А. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики // Сучасна гастроентерол. — 2006. — № 1 (27). — С. 8—13.

5. Am. College of Physicians. The effect of diet and exercise or Metformin on the metabolic syndrome // A. H. J. — 2005. — N 142 (8). — P. 1—42.
6. Barclay L. Medscape Medical News. New definition of the metabolic syndrome: a newsmaker interview with Sir George Alberti, MA, DPhil, BMCh. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/504382> Accessed July 8, 2005.
7. Califf R.M. Insulin resistance: a global epidemic in need of effective therapies // Eur. Heart J. — 2003. — N 5. — P. 13—18.
8. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial // JAMA. — 2003. — N 290 (4). — P. 486—494.
9. Cleary P., Orchard T., Zinman B. et al. Coronary calcification in the Diabetes Control and Complications Trial/Epi-

demiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort for the DCCT/EDIC study group // Program and abstracts of the American Diabetes Association 63rd Annual Scientific Sessions; June 13—17.— 2003; New Orleans, Louisiana.

10. *Dansinger M.L., Gleason J.A., Griffith J.L. et al.* Research Laboratory, Tufts-New England Medical Center, Boston, Mass 02111 Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism Atherosclerosis, USA.— 2005.

11. Diabetes rates and β -cell function in the pioglitazone in prevention of diabetes (PIPOD) study // Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10—14.— 2005.— San Diego, California.

12. *Fagerberg B. et al.* Tesaglitazar, a novel dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/gamma agonist, dose-dependently improves the metabolic abnormalities associated with insulin resistance in a non-diabetic population // Wallenberg Laboratory for cardiovascular research, Sweden.— 2005.— Reprint.

13. *Ford E.S. et al.* Prevalence of the metabolic syndrome among US adults // JAMA.— 2002.— P. 356—359.

14. *Gillis C.N., Chen X., Merker M.M.* Lisinopril and ramiprilat protection of the vascular endothelium against free radical-induced functional injury // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 1992.— Vol. 262.— P. 212—216.

15. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // Hypertens.— 2003.— Vol. 21.— P. 1011—1053.

16. *Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // Diabetes Care.— 2001.— Vol. 24.— P. 683—689.

17. *Hamman R.* Late-breaking trials // Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10—14, 2005; San Diego, California. Presented June 12, 2005.

18. *Handa S., Hamada M., Ura M. et al.* Regression of increased left ventricular masses in elderly hypertensive patients on lisinopril as assessed by magnetic resonance imaging // Acad. Radiol.— 1996.— Vol.3.— P. 294—299.

19. *Hetzel J. et al.* Rapid effects of Rosiglitazone treatment of endothelial function and inflammatory biomarkers // Department of Endocrinology and Metabolism, University of Ulm, Germany.— 2005. Reprint.

20. HOPE study // N. Engl. J. Med.— 2000.— Vol. 342.— P. 145—53.

21. *Julius S. et al.* Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial // Lancet.— 2004.— Vol. 363.— P. 2022—2031.

22. *Kawahara J., Hsieh S., Tanaka S. et al.* Effects of lisinopril on lipid peroxidation, cell membrane fatty acids, and insulin sensitivity in essential hypertension with impaired glucose tolerance (abstract) // Am. J. Hypertens.— 1994.— Vol. 7.— P. 23A.

23. *Khaw K.T., Wareham N., Bingham S. et al.* Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk // Ann. Intern. Med.— 2004.— Vol. 141.— P. 413—20.

24. *Kendall D.M., Kim D., Poon T. et al.* Improvements in cardiovascular risk factors accompanied sustained effects on glycemia and weight reduction in patients with type 2 diabetes treated with exenatide for 82 weeks // Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10—14, 2005; San Diego, California.

25. *Kiyici M., Gurel S., Nak S.G. et al.* Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis // Can. J. Gastroenterol.— 2003.— Vol. 12, N 12.— P. 713—718.

26. *Lindstrom J., Louheranta A., Mannelin M.* The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity // Diabet Care.— 2003.— Vol. 26.— P. 3230—3236.

27. *Lindholm L.H. et al.* Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the antihypertensive treatment and lipid profile in a North of Sweden efficacy evaluation (ALPINE) study // Hypertens.— 2003.— Vol. 21.— P. 1563—1574.

28. *Mancia G. et al.* Outcomes with nifedipine GITS of coamilofide in hypertensive diabetes and nondiabetics in intervention as a goal in hypertension (INSIGHT) // Hypertension.— 2003.— Vol. 41.— P. 431—436.

29. *Mogensen C.E.* New concepts in blood pressure-lowering management in diabetic patients: the case for early ACE inhibitor combination therapy with diuretics // OA Human Hypertension.— 2005.— Vol. 19.— P. 15—20.

30. *Nielsen F.S., Rossing P., Ali S. et al.* Effects of lisinopril and atenolol on left ventricular mass in hypertensive type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy (abstract) // Am. J. Hypertens. 1994.— Vol. 7.— P. 40A.

31. Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10—14, 2005.— San Diego, California. Presented June 12.— 2005.

32. *Punzi H.A. et al.* Metabolic issues in the antihypertensive and lipid-lowering heart attack treat study // Curr. Hypertens. Rep.— 2004.— Vol. 6.— P. 106—110.

33. *Reisin E. et al.* Lisinopril versus HCTZ in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in obese Patients with Hypertension (TROPHY) Study Group // Hypert.— 1997.— Jul. 30.— P. 140—145.

34. *Scheen A.* Late breaking clinical trials. Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association.— June 10—14.— 2005.— San Diego.— California.

35. *Sethi J.K., Vidal-Puid A.* Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? // Trend Mol. Med.— 2005 Aug.— Vol. 11 (8)— P. 344—347.

36. *Sun Y., Ratajska A., Weber K.T.* Inhibition of angiotensin-converting enzyme and attenuation of myocardial fibrosis by lisinopril in rats receiving angiotensin II // J. Lab. Clin. Med.— 1995.— Vol. 126.— P. 95—101.

37. *Targerson J.S.* XENDOS — a Unique Advantage Abstract Book Satellite Symp.— May 2003.— Helsinki.

38. *Viridis A., Mattel P., Ghiadoni L. et al.* Effect of lisinopril on endothelial function in hypertensive patients (abstract) // Am. J. Hypertens.— 1995.— Vol. 8.— P.178.

39. *Vitale S. et al.* «Metabolic effect of Telmisartan and Losartan in Hypertensive patients with Metabolic syndrome.— 2005.— Reprint.

40. *van Zwieten P.A.* The metabolic syndrome — a therapeutic challenge // University of Amsterdam.— 2005.

**ВИРІШЕНІ ТА НЕВИРІШЕНІ ПИТАННЯ ТЕРАПІЇ
НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ
У РАМКАХ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ**

О.Я. Бабак, О.В. Колесникова

У статті описано сучасну терапевтичну стратегію лікування НАСГ у рамках МС, яка передбачає модифікацію способу життя, лікування ожиріння, корекцію стану гепатоцитів, терапію при гіперглікемії та інсулінорезистентності. Зауважено, що в разі інсулінорезистентності та МС стан печінки має важливе значення для патогенезу гіперглікемії та дисліпідемії.

**SOLVED AND NOT SOLVED QUESTIONS OF TREATMENT
NONALCOHOLIC FATTY DISEASE IN LIMITS OF METABOLIC SYNDROM**

O. Ya. Babak., Y.V. Kolesnikova

Modern therapeutical treatment nonalcoholic fatty disease in limits of metabolic syndrom which include modifications of life forms, obesity treatment, corrections of hepatocytes, hyperglycemia treatments and insulinresistans are demonstrated in article. The state of liver in patients with insulinresistans and metabolic syndroms have important significance in pathogenesis of hyperglycemia and dyslipidemia was showed.