



Ожирение как фактор риска неалкогольной жировой болезни печени

Павленко О.А.

Павленко Ольга Алексеевна –
д-р мед. наук, профессор кафедры
эндокринологии и диабетологии¹
✉ 634041, г. Томск, ул. Тверская, 81–7,
Российская Федерация.
E-mail: pavlenko.51@mail.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – широко распространенное заболевание, ассоциированное с ожирением и метаболическим синдромом. Основным патогенетическим фактором развития стеатоза печени служит инсулинорезистентность, которая может привести к развитию сахарного диабета 2-го типа. Преодоление инсулинорезистентности путем снижения массы тела и назначения инсулиносенситайзеров считается перспективным направлением лечения НАЖБП. Согласно российским методическим рекомендациям по лечению и диагностике НАЖБП, препаратом

выбора для фармакотерапии ожирения является сибутрамин. В качестве инсулиносенситайзеров при лечении НАЖБП в широкой клинической практике применяется препарат из группы бигуанидов метформин. Лечение НАЖБП, рассматриваемой в рамках метаболического синдрома, должно быть комплексным, затрагивающим различные звенья формирования болезни.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, липиды крови, стеатоз, гликемия, сибутрамин, метформин.

¹ ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, Российская Федерация

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – актуальная проблема современной медицины, вызывающая интерес врачей разных специальностей. В связи с ростом распространенности ожирения и сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа) в последнее время

значительно увеличилось количество больных с НАЖБП, их доля составляет 20% в общей популяции [1, 2, 3].

Жировую дистрофию печени в США имеют более 34% взрослого населения, в Японии – 29% [4]. По данным российского эпидемиологического исследования DIREG_L_01903 (2007),



в рамках которого было обследовано 30 787 пациентов, обратившихся к терапевтам поликлиник, НАЖБП была выявлена у 27%. Среди этих больных с НАЖБП стеатоз печени обнаружен у 80,3%, стеатогепатит – у 16,8%, цирроз печени – у 2,9%. В возрастной группе до 50 лет наличие НАЖБП наблюдали у 17,6% пациентов, в группе 50 лет и старше – у 38,4%, то есть более чем вдвое чаще [5]. Ведущими факторами риска НАЖБП у населения России оказались метаболический синдром (МС), частота которого у пациентов с НАЖБП составила 31,8% против 5,8% у лиц без НАЖБП, а также его компоненты: абдоминальное ожирение (56,2% против 28,4%), гипертриглицеридемия (47% против 11,5%), гипергликемия (20,7% против 3,8%), СД 2 типа (23,1% против 3,7%) и артериальная гипертензия (69,9% против 31,4%) [6].

Патогенез НАЖБП

Ожирение – наиболее значимый фактор, связанный с НАЖБП. Индекс массы тела (ИМТ) является независимым предиктором развития жировой инфильтрации печени [7, 8]. ИМТ выше 30 кг/м² в 95–100% сопровождается развитием стеатоза печени и в 20–47% – неалкогольного стеатогепатита [9, 10, 11].

НАЖБП встречается у 100% пациентов с абдоминальным ожирением и МС (по критериям Международной федерации диабета (англ. International Diabetes Federation – IDF), 2005 г.), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – у 41,7% [12]. Это дает основание рассматривать НАЖБП как обязательный компонент МС и доказывает необходимость ее включения в критерии диагностики МС [13]. Наличие НАЖБП при МС обусловлено единым патогенезом, основными компонентами которого являются висцеральное (или абдоминальное) ожирение и инсулинорезистентность. Абдоминальная жировая ткань секретирует большое количество различных медиаторов: свободные жирные кислоты, лептин, адипонектин, резистин, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), трансформирующий ростовой фактор- β 1, интерлейкин-6 и др. [14, 15]. В адипоцитах и гепатоцитах ФНО- α активирует ингибитор каппа-киназы-бета (I κ K β), что приводит к нарушению связывания инсулина с рецептором. Инсулиновый рецептор 1-го типа (IRS-1) под воздействием ФНО- α фосфорилируется, в гепатоцитах уменьшается его сродство к инсулину, и тем самым потенцируется инсулинорезистентность. Висцеральная жировая ткань высокочувствительна к липолитическому

действию катехоламинов и обладает низкой чувствительностью к антилиполитическому действию инсулина. В отличие от подкожной жировой ткани висцеральная жировая ткань богаче кровоснабжается и иннервируется. Непосредственно в воротную вену из висцеральной жировой ткани секретируются свободные жирные кислоты. Их избыток блокирует связывание инсулина гепатоцитами, что приводит к развитию инсулинорезистентности на уровне печени [12]. К факторам, способствующим проявлению феномена инсулинорезистентности, относят наследственность (особенности строения генов-регуляторов обмена глюкозы и жиров – таких как PPAR α , - γ), избыточное развитие жировой ткани, недостаточную физическую активность, переизбыток пищи [16]. Снижение чувствительности периферических тканей (прежде всего мышц и белой жировой ткани) к инсулину, то есть периферическая инсулинорезистентность, сопровождается развитием гипергликемии и/или гиперинсулинемии. При гиперинсулинемии в жировой ткани нарастает липолиз с высвобождением повышенного количества свободных жирных кислот; в гепатоцитах происходит активация глюконеогенеза, снижение синтеза гликогена, а также снижение скорости β -окисления свободных жирных кислот, что ведет к отложению избыточного количества триглицеридов (ТГ) в гепатоцитах и секреции повышенного количества липопротеинов очень низкой плотности [17, 18, 19].

В условиях повышенного поступления свободных жирных кислот в печень возрастает роль β -пероксисомного и Ω -микросомального окисления с участием субъединиц цитохрома P450 (CYP2E1, CYP4A). При этом митохондриальное окисление снижается и возникает дефицит аденозинтрифосфата в клетке, а возрастающая интенсивность микросомального окисления сопровождается накоплением активных форм кислорода. На фоне имеющегося стеатоза это приводит к перекисному окислению липидов, накоплению высокотоксичного малонового диальдегида и развитию окислительного стресса [20, 21, 22, 23]. Дефицит аденозинтрифосфата, перекисное окисление липидов, выработка Fas-лиганда, ФНО- α , трансформирующего ростового фактора, интерлейкина-6 сопровождаются гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, развитием нейтрофильной инфильтрации и разрастанием фиброзной ткани – развивается НАСГ, в части случаев прогрессирующий до стадии цирроза печени [24].

Классификация и клиническая картина

НАЖБП подразделяют на 3 основные клинико-морфологические формы: 1) стеатоз печени; 2) неалкогольный стеатогепатит; 3) цирроз печени в исходе НАСГ [25, 26].

Клинические проявления у пациентов с НАЖБП носят неспецифический характер: повышенная утомляемость, ноющие боли или дискомфорт в правой подреберной области без отчетливой связи с приемом пищи. Нередко встречается бессимптомное течение заболевания, при котором признаки стеатоза печени и НАСГ выявляются случайно при лабораторно-инструментальном обследовании. На стадии цирроза печени появляются жалобы, связанные с печеночной недостаточностью и портальной гипертензией: на увеличение размеров живота, отеки, повышенную кровоточивость, нарушение сна [27]. При объективном исследовании выявляются признаки МС – избыточная масса тела, симптомы нарушенного обмена глюкозы и артериальной гипертензии. На стадии цирроза печени появляются «печеночные знаки», умеренная желтуха [28]. При перкуссии и пальпации обнаруживаются умеренное увеличение печени, закругленный край и иногда тестоватая консистенция. При выраженном фиброзе печень становится плотной, на стадии цирроза наблюдаются увеличение селезенки и асцит [29].

Диагностика

При диагностике НАЖБП необходимо исключить злоупотребление алкоголем в анамнезе в гепатотоксичных дозах (более 40 г этанола в сутки для мужчин и более 20 г – для женщин), а также такие причины, как хронический вирусный гепатит, болезнь Вильсона – Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунные болезни печени, лекарственный гепатит. Диагноз НАЖБП – это диагноз исключения [30]. Что касается биохимических изменений, то они носят неспецифический характер. Умеренный цитолиз регистрируется у 50–90% больных, соотношение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), как правило, менее 1. В ряде случаев гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) в пределах 2 норм. Повышение активности щелочной фосфатазы обычно также не превышает двукратного уровня. Примерно в 20% случаев выявляется умеренное повышение содержания общего билирубина (до 1,5–2 норм). Снижение содержания альбумина в крови определяется на стадии цирроза. При исследовании липидного профиля выявляется дислипидемия как характерная черта МС. Диагностически значимые

отклонения – это повышение содержания ТГ > 1,7 ммоль/л и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин [31].

Наиболее распространенным и удобным в клинической практике методом диагностики жировой дистрофии печени является ультразвуковое исследование (УЗИ), при котором выявляются следующие признаки: гепатомегалия и диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы (эхогенность печени превышает эхогенность почек), нечеткость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхо-сигналов. УЗИ печени имеет высокую чувствительность (89%) и специфичность (93%) в выявлении НАЖБП, если содержание жира в печени превышает 30% [28]. В диагностике НАЖБП можно использовать также методы визуализации: компьютерную и магнитно-резонансную томографию, чувствительность и специфичность которых 90,9 и 94% соответственно [32]. Из неинвазивных методов оценки активности воспалительных изменений и фиброза в печени применяют фибросканирование, тест ФиброМакс и АктиТест [33].

Дифференциальная диагностика между стеатозом и НАСГ с оценкой стадии фиброза возможна при биопсии печени с гистологическим исследованием. Гистологическая картина в печени при НАЖБП характеризуется крупнопочечной жировой дистрофией в 3-й зоне (центрлобулярно), воспалительной инфильтрацией (нейтрофилами, лимфоцитами, макрофагами), фиброзом (преимущественно перивенулярным) и дополнительными признаками: тельцами Мэллори, фокальными центрлобулярными некрозами, отложением железа. При НАСГ жировые включения откладываются в гепатоцитах, что приводит к увеличению их объема и появлению в цитоплазме и клетках Купфера гранул, представляющих собой лизосомальные депозиты фосфолипидов [34].

Прогноз

При выявлении НАЖБП кратковременный прогноз благоприятный. Однако при длительном течении, прогрессировании абдоминального ожирения и МС ситуация усугубляется. Выявлены следующие прогностические факторы прогрессирования НАЖБП с развитием гепатита и фиброза: возраст более 45 лет, женский пол, ИМТ > 28 кг/м², увеличение активности АЛТ в 2 раза и более, уровень ТГ > 1,7 ммоль/л, наличие артериальной гипертензии, СД 2 типа, индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) более 5 [29].



Лечение

Одним из перспективных направлений лечения НАЖБП является преодоление инсулинорезистентности путем снижения массы тела и назначения инсулиносенситайзеров.

В большинстве случаев у пациентов с МС и абдоминальным ожирением не удается достигнуть «идеальной» массы тела. Однако ее снижение даже на 10–15% от исходной дает выраженный клинический эффект за счет уменьшения количества висцерального жира и регресса системной гиперинсулинемии. При уменьшении массы тела на 10 кг отмечают снижение общей смертности на 20%, снижение систолического и диастолического артериального давления на 10 мм рт. ст., снижение гипергликемии натощак у 50% больных, увеличение ЛПВП на 8%, снижение ТГ на 30% [35].

Пациентам с НАЖБП следует ограничить потребление сладких напитков и простых углеводов, а также включить в рацион питания продукты, имеющие низкий гликемический индекс и содержащие повышенное количество мононенасыщенных и ω -3-полиненасыщенных жирных кислот, растительной клетчатки [36, 37]. Рекомендован также так называемый средиземноморский тип питания: обилие фруктов, овощей, рыбы при малом потреблении жирного «красного» мяса [38].

Многочисленные клинические исследования доказывают, что физические нагрузки способствуют увеличению чувствительности рецепторов к инсулину, а физические упражнения не менее 1 часа в день в сочетании с диетой приводят к достоверно значимому улучшению биохимических и гистологических показателей при НАЖБП [39, 40, 41, 42]. Снижение массы тела на 500–1000 г в неделю сопровождается положительной динамикой клинико-лабораторных показателей, уменьшением инсулинорезистентности и стеатоза в печени [30, 43, 44, 45].

Рекомендации Американской ассоциации гастроэнтерологов (англ. American Gastroenterological Association) и российские методические рекомендации по лечению и диагностике НАЖБП вводят в алгоритм лечения этого заболевания меры по коррекции массы тела, включая применение фармакотерапии [46, 47]. Согласно данным Американской ассоциации гастроэнтерологов, снижение массы тела на 3–5% приводит к улучшению показателей НАСГ (снижение уровня АЛТ, АСТ и улучшение гистологии печени), а на 10% – к уменьшению выраженности некровоспалительной активности в печени [46].

Российские методические рекомендации по лечению и диагностике НАЖБП в качестве

препарата выбора для снижения веса называют сибутрамин [28]. Т. Sabunci и соавт. [46] исследовали влияние шестимесячной терапии сибутрамином в сочетании с низкокалорийной диетой на течение НАЖБП у 13 пациентов, имеющих ИМТ в среднем $37,3 \text{ кг/м}^2$. Среднее снижение массы тела составило 10,2%, инсулинорезистентности – 47%, АСТ – 41%, АЛТ – 59% , ГГТ – 27%. У 11 пациентов уменьшились проявления стеатоза по данным УЗИ. М.А. Tambascia и соавт. описали результаты применения сибутрамина в течение полугода в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, включившем 40 женщин с ИМТ $34,3 \pm 2,9 \text{ кг/м}^2$ и нормальной толерантностью к глюкозе. Применение сибутрамина 10 мг в течение 24 недель привело к уменьшению массы тела в среднем на 5,6 кг, значительному снижению ГГТ [47].

В России также проводятся исследования по применению сибутраминсодержащих препаратов. В ходе наблюдательной программы ВЕСНА по оценке шестимесячного применения препарата Редуксин® (сибутрамин и микрокристаллическая целлюлоза) с участием 34 719 пациентов получено достоверное снижение массы тела на 13,4%, холестерина на 13%, глюкозы на 7%, триглицеридов на 14%, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 13%.

С октября 2012 г. по настоящее время под руководством Эндокринологического научного центра проводится программа ПримаВера. Национальный координатор программы – президент Российской ассоциации эндокринологов, главный эндокринолог Минздрава России академик И.И. Дедов. ПримаВера – самая крупномасштабная в России и мире наблюдательная программа по применению Редуксина, объединяющая 3326 врачей и 100 000 пациентов как из лечебных учреждений мегаполисов, так и поселковых больниц на территории всей Российской Федерации. Ниже представляем предварительные результаты, полученные одним из центров, принимавших участие в программе ПримаВера, – клиникой «Бион» (г. Томск). За год в программу ПримаВера было включено 44 пациента (38 женщин и 6 мужчин) в возрасте от 22 до 53 лет. У 72,7% пациентов был установлен сопутствующий диагноз «ожирение». До начала лечения преобладала группа с ИМТ $30\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$ (54,5%). После 12 месяцев терапии, в том числе препаратом Редуксин®, наиболее многочисленной стала группа с ИМТ $25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ (52,3%). Таким образом, участие в программе ПримаВера позволило снять диагноз «ожирение» у 50% пациентов,

а 18,2% наблюдаемых достигли своего «идеального» веса. Через 12 месяцев окружность талии уменьшилась в среднем на 11,5% (11,3 см), масса тела – на 15,1% (14,3 кг). Эти данные говорят об уменьшении висцерального жира и, следовательно, выраженности инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Отмечались благоприятные изменения показателей липидограммы: увеличение ЛПВП на 16%, снижение ТГ на 15%, ЛПНП на 17% и общего холестерина на 12%. У больных СД 2 типа наряду с уменьшением массы тела на фоне приема сибутрамина произошло снижение HbA_{1c} на 0,8%, то есть был компенсирован углеводный обмен. У пациентов уменьшились проявления стеатоза печени по данным УЗИ.

В качестве инсулиносенситайзеров при лечении НАЖБП в широкой клинической практике применяется препарат из групп бигуанидов – метформин. В клинических исследованиях показана его эффективность в уменьшении инсулинорезистентности и в непосредственном лечении НАСГ [48].

Установлено, что применение метформина в дозе 1,5–2 г/сут в течение 6–12 месяцев приводит к уменьшению инсулинорезистентности, снижению аппетита, гликемии, синтеза липидов в печени, усилению окисления жирных кислот, уменьшению уровня ТГ, ФНО- α , улучшению биохимической и гистологической картины (снижение стеатоза и фиброза печени) [35, 49, 50].

У пациентов с НАСГ прием метформина по 1,5 г/сут в течение 4 месяцев приводит к уменьшению инсулинорезистентности и цитолитического синдрома [48]. Повторная пункционная биопсия у пациентов, получавших метформин 2 г/сут в течение 1 года, продемонстрировала значительное уменьшение жировой инфильтрации, некровоспалительной реакции, а также фиброзных изменений печени [49, 51]. Метформин эффективен при НАСГ в том числе и у пациентов без СД 2 типа [52].

Спектр положительных эффектов метформина включает также уменьшение массы тела (за счет центрального аноректического действия), стимуляцию β -окисления жирных кислот. На фоне приема метформина снижается концентрация ТГ,

холестерина и ЛПНП в сыворотке крови. В 2007 г. метформин был одобрен IDF в качестве единственного препарата, применение которого возможно с целью профилактики СД 2 типа [28, 53].

В клетках печени метформин активирует АМФ-зависимую протеинкиназу, что приводит к угнетению глюконеогенеза. В скелетных мышцах и жировой ткани метформин способствует фосфорилированию инсулинового рецептора, перемещению транспортера глюкозы GLUT-4 из микросом в клеточную мембрану, в результате чего повышается захват глюкозы клетками и синтез гликогена в миоцитах. В жировой ткани метформин также ингибирует процессы липолиза и подавляет высвобождение свободных жирных кислот в кровь, благодаря чему уменьшается их приток к печени [54]. В отличие от других средств для повышения чувствительности к инсулину метформин не является гепатотоксичным и может использоваться длительное время [55].

Для пациентов с НАЖБП и ожирением (ИМТ не выше 40 кг/м²) рекомендован следующий алгоритм выбора терапии: гипокалорийная, гиполипидемическая диета; физические нагрузки не менее 3–4 раз в неделю по 30–40 минут; пребиотик; метформин 1,7–2 г/сут в 2 приема; альфа-липоевая кислота 600 мг/сут; урсодезоксихолевая кислота 15 мг/кг в сутки. При ИМТ более 40 кг/м² показана дополнительная физическая нагрузка не менее 4–5 раз в неделю, следует также рассмотреть вопрос о хирургическом лечении ожирения (гастропластика, бандажирование желудка) [29].

Сегодня проблема НАЖБП все больше и больше привлекает внимание исследователей и практических врачей. Появляются и накапливаются новые данные, которые помогут разработать рекомендации по лечению и профилактике НАЖБП. Однако уже сегодня очевидно, что лечение этого заболевания, если его рассматривать в рамках концепции МС, должно быть комплексным, затрагивающим различные звенья формирования болезни. С этой точки зрения комбинированная терапия сибутрамином и метформином (например, препаратом Редуксин® Мет) отвечает патогенетическому подходу к лечению НАЖБП. ©

Литература (References)

1. Charlton M. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(12):1048–58.
2. De Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol.* 2008;48 Suppl 1:S104–12.
3. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology.* 2009;49(1):306–17.
4. Brea A, Mosquera D, Martín E, Arizti A, Cordeiro JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(5):1045–50.
5. Драпкина О, Смирин В, Ивашкин В. Сахарный диабет как фактор риска неалкогольной жировой болезни печени. *Врач.* 2010;(3):2–4.



- (Drapkina O, Smirin V, Ivashkin V. [Diabetes mellitus as a risk factor of non-alcoholic fatty liver disease]. *Vrach*. 2010;(3):2–4. Russian).
6. Маев ИВ, Цуканов ВВ, Лукичева ЭВ, Самсонов АА, Васютин АВ, Никушкина ИН. Распространенность, патогенез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени. *Фарматека*. 2011;(12):12–5. (Maev IV, Tsukanov VV, Lukicheva EV, Samsonov AA, Vasyutin AV, Nikushkina IN. [Prevalence, pathogenesis and principles of treatment of nonalcoholic fatty liver disease]. *Farmateka*. 2011;(12):12–5. Russian).
 7. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113–21.
 8. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346(16):1221–31.
 9. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol*. 1989;20(6):594–8.
 10. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434–8.
 11. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990;11(1):74–80.
 12. Драпкина ОМ, Корнеева ОН, Ивашкин ВТ. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды. *Лечащий врач*. 2010;(2). Доступно на: <http://www.lvrach.ru/2010/02/12157759/> (Drapkina OM, Korneeva ON, Ivashkin VT. [Treatment of non-alcoholic steatohepatitis in metabolic syndrome: focus on essential phospholipids]. *Lechashchiy vrach*. 2010;(2). Available at: <http://www.lvrach.ru/2010/02/12157759/> Russian).
 13. Корнеева ОН, Драпкина ОМ. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007;17(1 Прилож. 29):65. (Korneeva ON, Drapkina OM. [Non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2007;17(1 Suppl 29):65. Russian).
 14. Ding X, Saxena NK, Lin S, Gupta NA, Anania FA. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology*. 2006;43(1):173–81.
 15. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999;107(5):450–5.
 16. Драпкина ОМ, Тутнов ДА. Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с заболеваниями печени. *Российские медицинские вести*. 2008;(3):43–8. (Drapkina OM, Tutnov DA. [Treatment particulars in arterial hypertension in patients with liver disorders]. *Rossiyskie meditsinskie vesti*. 2008;(3):43–8. Russian).
 17. You M, Crabb DW. Recent advances in alcoholic liver disease II. Minireview: molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;287(1):G1–6.
 18. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved non-alcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology*. 2003;38(4):1008–17.
 19. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;122(6):1649–57.
 20. Zheng S, Hoos L, Cook J, Tetzloff G, Davis H Jr, van Heek M, Hwa JJ. Ezetimibe improves high fat and cholesterol diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Eur J Pharmacol*. 2008;584(1):118–24.
 21. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ*. 2005;172(7):899–905.
 22. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. *The Verona Diabetes Study*. *Diabetes Care*. 1999;22(5):756–61.
 23. Tolman KG, Dalpiaz AS. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(6):1153–63.
 24. Petta S, Muratore C, Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Dig Liver Dis*. 2009;41(9):615–25.
 25. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(2):285–300.
 26. Драпкина ОМ, Буеверова ЕЛ, Ивашкин ВТ. Атерогенная дислипидемия и печень. *Российские медицинские вести*. 2008;(1):17–23. (Drapkina OM, Bueverova EL, Ivashkin VT. [Atherogenic dyslipidemia and liver]. *Rossiyskie meditsinskie vesti*. 2008;(1):17–23. Russian).
 27. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113–21.
 28. Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ. Рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). М.; 2012. 12 с. (Ivashkin VT, Drapkina OM. Guidelines on diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Moscow; 2012. 12 p. Russian).
 29. Мехтиев СН, Гриневич ВБ, Кравчук ЮА, Бращенкова АВ. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение. *Лечащий врач*. 2008;(2). Доступно на: <http://www.lvrach.ru/2008/02/4829117/> (Mekhtiev SN, Grinevich VB, Kravchuk YuA, Brashchenkova AV. [Non-alcoholic fatty liver disease: clinical manifestation, diagnostics and treatment]. *Lechashchiy vrach*. 2008;(2). Available at: <http://www.lvrach.ru/2008/02/4829117/> Russian).
 30. Adams LA, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*. 2006;82(967):315–22.
 31. Драпкина ОМ, Клименков АВ, Ивашкин ВТ. Можно ли назначать статины пациентам с патологией печени? *Русский медицинский журнал*. 2007;15(2):74–9. (Drapkina OM, Klimenkov AV, Ivashkin VT. [Can statins be administered to patients with liver diseases?]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2007;15(2):74–9. Russian).
 32. Lee SS, Park SH, Kim HJ, Kim SY, Kim MY, Kim DY, Suh DJ, Kim KM, Bae MH, Lee JY, Lee SG, Yu ES. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *J Hepatol*. 2010;52(4):579–85.
 33. Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, Fournier C, Sandrin L, Miette V, Sasso M. Validation of Controlled Attenuation Parameter (CAP) as a non-invasive marker of steatosis in 228 patients with chronic liver disease from various causes. *J Hepatol*. 2010;52(Suppl 1):S35–6.
 34. Корнеева ОН, Драпкина ОМ, Павлов ЧС, Бакулин ИГ, Ивашкин ВТ. Неалкогольный стеатогепатит при метаболическом синдроме. *Consilium medicum (Прилож. Гастроэнтерология)*. 2007;(2):18–21. (Korneeva ON, Drapkina OM, Pavlov ChS, Bakulin IG, Ivashkin VT. [Non-alcoholic steatohepatitis in metabolic syndrome]. *Consilium medicum (Suppl. Gastroenterology)*. 2007;(2):18–21. Russian).
 35. Задюченко ВС, Адашева ТВ, Демичева ОЮ, Ромашкин АВ, Заседателева ЛВ. Метаболический синдром и ожирение. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии. *Consilium medicum*. 2004;6(9):663–8. (Zadionchenko VS, Adasheva TV, Demicheva OYu, Romashkin AV, Zasedateleva LV. [Metabolic syndrome and obesity. Arterial hypertension in metabolic syndrome: pathophysiology and basics of treatment]. *Consilium medicum*. 2004;6(9):663–8. Russian).
 36. Lowyck I, Fevery J. Statins in hepatobiliary diseases: effects, indications and risks. *Acta Gastroenterol Belg*. 2007;70(4):381–8.
 37. Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D, Piro S, Oliveri C, Alagona C, Papa G, Rabuazzo AM, Purrello F. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40(3):194–9.



38. Tanaka N, Sano K, Horiuchi A, Tanaka E, Kiyosawa K, Aoyama T. Highly purified eicosapentaenoic acid treatment improves nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(4):413–8.
39. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol.* 1991;12(2):224–9.
40. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, McClain C. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr Biochem.* 2007;18(3):184–95.
41. Huang MA, Greenon JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, Emick D, Lok AS, Conjeevaram HS. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(5):1072–81.
42. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005;54(3):603–8.
43. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology.* 2004;39(6):1647–54.
44. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(6):623–8.
45. Ishibashi E, Eguchi Y, Mizuta T, Kitajima Y, Oza N, Nakashita S, Matsunobu A, Takahashi H, Kawaguchi Y, Ozaki I, Iwakiri R, Eguchi T, Ono N, Fujimoto K. The change in serum aminotransferase level achieved by weight reduction predicts the improvement of liver steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver 2009. 4.22–26 Copenhagen, Denmark. *J Hepatol.* 2009;50 Suppl 1:S360.
46. Sabuncu T, Nazligul Y, Karaoglanoglu M, Ucar E, Kilic FB. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom J Gastroenterol.* 2003;12(3):189–92.
47. Tambascia MA, Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Picolo M, Magro DO. Sibutramine enhances insulin sensitivity ameliorating metabolic parameters in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2003;5(5):338–44.
48. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet.* 2001;358(9285):893–4.
49. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, David E, Rizzetto M, Marchesini G. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(5):1082–90.
50. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, Yesilova Z, Gulsen M, Dagalp K. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(5):537–44.
51. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(1):23–8.
52. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(7):871–9.
53. Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ, Шульпекова ЮО. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации. *Российские медицинские вести.* 2009;(3):70. (Ivashkin VT, Drapkina OM, Shul'pekova YuO. [Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Methodical recommendations]. *Rossiyskie meditsinskie vesti.* 2009;(3):70. Russian).
54. Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, Promrat K, Heller T, Ghany M, Borg B, Loomba R, Liang TJ, Premkumar A, Hoofnagle JH. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2007;46(2):424–9.
55. De Lusong MA, Labio E, Daez L. Metformin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Phil J Gastroenterology.* 2006;(2):53–63.

Obesity as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease

Pavlenko O.A.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a highly prevalent disorder associated with obesity and metabolic syndrome. The main pathophysiological factor of liver steatosis is insulin resistance that may lead to development of type 2 diabetes mellitus. Overcoming of insulin resistance by means of body weight reduction and administration of insulin sensitizers is considered to be a promising approach to NAFLD treatment. In accordance with the Russian guidelines on diagnostics and treatment of NAFLD, sibutramine

is the drug of choice for medical treatment of obesity. As for insulin sensitizers, metformin (biguanide class) is widely used for treatment of NAFLD in everyday clinical practice. Treatment of NAFLD as a component of metabolic syndrome should be multifactorial and aimed at different aspects of the disease pathophysiology.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, blood lipids, steatosis, glycaemia, sibutramine, metformin.

Pavlenko Olga Alekseevna – MD, PhD, Professor, Department of Endocrinology and Diabetology¹
✉ 81–7 Tverskaya ul., Tomsk, 634041, Russian Federation.
E-mail: pavlenko.51@mail.ru

¹Siberian State Medical University; 2 Moskovskiy trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation