

Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу і ожиріння

А.К. ЖУРАВЛЬОВА

/Харківський національний медичний університет/

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени у больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением

А.К. Журавлева

В статье подтверждена актуальность и широкая распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) как одной из основных причин, ответственных за развитие фатальных осложнений, в том числе цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Была обозначена связь НАЖБП со многими метаболическими нарушениями, присущими ожирению, сахарному диабету и сердечно-сосудистой патологии. Подчеркнута роль внедрения в диагностику биомаркерных панелей и ультразвукового исследования, которые позволяют значительно повысить уровень диагностики НАЖБП без инвазивного вмешательства. В настоящее время отсутствуют специфические методы коррекции НАЖБП, но модификация образа жизни и некоторые медикаментозные препараты, предназначенные для лечения сахарного диабета, ожирения и дислипидемии, благоприятно влияют на состояние морфологических и функциональных свойств печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неинвазивные методы исследования, биомаркеры, фибротест

Summary

Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Diabetes Type 2 and Obesity

A. Zhuravlyova

In the article the topicality and wide prevalence of non-alcoholic fatty liver disease as predictor of such fatal complications as liver cirrhosis and hepatocellular carcinomas is confirmed. The connection among non-alcoholic fatty liver disease and metabolic disturbances that associate obesity, diabetes and cardiovascular diseases is highlighted. It is emphasized that usage of biomarker panels and ultrasound diagnostic while examining patients with non-alcoholic fatty liver disease is significant and safe. The absence of specific treatment of non-alcoholic fatty liver disease is determined but it is well-grounded that lifestyle modifications and medicines that are used in treatment of diabetes, obesity and dyslipidemia are useful for normalization of morphological and functional liver characteristics.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, noninvasive methods, biomarkers, fibrotest

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) включає в себе спектр захворювань від латентного накопичення жиру в гепатоцитах – стеатозу до клінічно значущих неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та цирозу печінки (ЦП), для яких характерні процеси запалення і фіброзу. НАЖХП тісно пов'язана з ожирінням та інсулінорезистентністю (ІР), і на сьогоднішній день визнається як маніфестація ураження печінки при метаболічному синдромі (МС). З того часу, як термін НАСГ був уперше запропонований J. Ludwig у 1980 році [1], поширеність НАЖХП різко зросла паралельно із драматичним збільшенням в популяції частоти ожиріння та цукрового діабету [2] і тепер є найбільш поширеною причиною захворювань печінки у західному світі [3–5].

Незважаючи на останні досягнення у вивченні комплексу метаболічних та запальних процесів, характерних для НАЖХП, особливості механізмів прогресування стеатозу до стеатогепатиту та фіброзу/цирозу все ще не до кінця з'ясовані. Наявність лише стеатозу розцінюється як відносно сприятливий прогноз [6], а такі фактори, як активація запальних цитокінів/адипокінів, мітохондріальна дисфункція та оксидативний стрес, свідчать про ускладнення захворювання до більш клінічно значимих форм [7]. Гіперінсулінемія також сприяє процесам ліпогенезу в печінці, які значно прискорені у пацієнтів з НАЖХП порівняно зі здоровими

особами [8]. ІР пригнічує процеси ліполізу у жировій тканині, призводячи до надмірного потрапляння вільних жирних кислот (ВЖК) з жирової тканини у печінку. Відомо, що ВЖК сприяють розвитку ІР, запаленню та оксидативному стресу [9–11], а кумуляція тригліцеридів (ТГ) у такому разі спричиняє швидше позитивний ефект, захищаючи від шкідливої дії ВЖК [12]. Важлива роль механізмів оксидативного стресу, прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6), адипокінів – лептину (прозапальний та профібротичний), адипонектину (антизапальний та інсулін-сенситизуючий) у сприянні розвитку НАСГ є загальновізною [5]. Однак, оскільки тільки у деяких пацієнтів НАЖХП розвиваються більш ускладнені форми НАСГ, можна висловити припущення, що прогресування захворювання багато в чому залежить від комплексної взаємодії цих факторів і генетичної схильності [4, 7].

Епідеміологія

Поширеність НАЖХП становить від 20 до 30% в країнах Європи та Північної Америки [13, 14] та зростає до 90% за наявності патологічного ожиріння [15]. НАСГ – більш тяжка та клінічно важлива форма НАЖХП – є менш поширеним і становить 2–3% у загальній

популяції [16] та 37% – за наявності патологічного ожиріння [15, 16]. НАЖХП зустрічається також у дітей – 3% від загальної популяції та 53% у дітей з ожирінням [17, 18], що у майбутньому загрожує розвитком ускладнень. При обстеженні 2839 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу стеатоз печінки був виявлений у 70% випадків та асоціювався з високою частотою кардіоваскулярної патології [19].

НАЖХП вражає всі етнічні групи, але переважно зустрічається у латиноамериканців, європейців та американців європейського походження порівняно з афроамериканцями. Ця різниця залишається при контролі ІР та ожиріння та може бути поясненою існуванням етнічної різниці у метаболізмі ліпідів [13, 20].

Етіологія та патогенез

Традиційно НАЖХП вважається хронічне ураження печінки у осіб, що не зловживають алкоголем, для якого характерна наявність в тканині печінки жирової дистрофії та запально-некротичних змін. Причиною захворювання можуть бути генетичні фактори (вроджені дефекти β -окислення, хвороба Вольмана, дефіцит α_1 -антитрипсину). НАЖХП також асоціюється з запальними інтестинальними захворюваннями, синдромом мальабсорбції, хірургічними втручаннями на тонкій кишці [1, 21]. Однією з можливих причин, що індукують розвиток запального компоненту при стеатозі печінки, є ендотоксемія, що пов'язана з надлишковою бактеріальною проліферацією в тонкій кишці. До екзогенних факторів НАЖХП належать тривале парентеральне харчування, незбалансоване за вмістом жирів та вуглеводів, нестача білка в раціоні, голодування, гіперкалорійність раціону з надлишком вуглеводів, швидке схуднення. Відмічено розвиток стеатозу після застосування деяких ліків (саміодарону, тамоксифену, ніфедипіну, ділтіазему, синтетичних естрогенів, великих доз глюкокортикостероїдів) [3].

Провідна роль у патогенезі НАЖХП належить ІР, внаслідок чого в печінці накопичуються тригліцериди, ВЖК, розвивається оксидативний стрес, формується стеатогепатоз. ВЖК вивільнюються з вісцеральної жирової тканини (ВЖТ), до якої належать мезентерій і сальник. ВЖТ містить зрілі адипоцити, преадипоцити, ендотеліальні клітини, фібробласти, макрофаги, гранулоцити. Утилізація ВЖК, які надходять з абдомінального жиру, відбувається в гепатоцитах в результаті β -окислення в мітохондріях та глюконеогенезу. Підвищений рівень експресії SREBP-1 (sterol regulatory element-binding protein – чинника, що активує експресію всіх генів, залучених до процесу ліпогенезу), який спостерігається при надлишку ВЖК та гіперінсулінемії, призводить до гіпертрофії адипоцитів у жировій тканині з подальшим вивільненням із них ВЖК, а в гепатоцитах – до інтенсифікації синтезу FАСоА (fatty acyl-coenzyme A – активної внутрішньоклітинної форми ЖК). Остання трансформується в ТГ або в ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНШ), і в підсумку вищезазначений каскад патологічних реакцій стимулює розвиток стеатогепатозу [5, 12]. За умови надлишку енергії або гіперглікемії спостерігається надмірна активація глюкозою ChREBP (carbohydrate responsive element-binding protein – білка, який відповідає за зв'язування з глюкозою), що призводить до стимуляції піруваткінази печінкового типу і як наслідок – до підвищеного утворення ацетил-КоА, який використовується для синтезу ЖК.

Важливу роль в ліпогенезі відіграє також фактор транскрипції PPARs (peroxisome proliferator-activated receptor), який бере участь в процесах метаболізму ліпідів, глюкози, запаленні та пухлинному рості, диференціації адипоцитів, модуляції ІР периферійних тканин. Усі три типи рецепторів PPARs (α , β/δ , γ) зв'язуються і активуються ВЖК. PPARs скеровують транскрипцію значної кількості генів, у тому числі кодують мітохондріальні, пероксисомальні і деякі мікросомальні ферменти метаболізму ЖК в печінці. Крім того, PPARs контролюють гени, що відповідають за транспорт та поглинання ЖК, також модулюють метаболізм ліпопротеїдів, збагачених ТГ.

В патогенезі НАЖХП певну роль відіграють жовчні кислоти, які, крім участі в абсорбції харчових жирів і підтримці гомеостазу холестерину, виконують функцію біологічних сигнальних молекул. Жовчні кислоти контролюють власний синтез у печінці за допомогою зворотного інгібування ядерного X-рецептора [22, 23]. Жовчні кислоти пригнічують продукцію в печінці ТГ і ЛПДНШ за допомогою активації сигнальних шляхів тих самих ядерних рецепторів [24]. Сигнальна роль жовчних кислот також проявляється в тому, що вони підвищують витрату енергії за рахунок підвищення вмісту трийодтироніну в бурій жировій тканині та скелетних м'язях, гальмуючи розвиток ожиріння та ІР [25].

При ожирінні збільшується надходження в печінку ВЖК, розвивається стеатоз і під час цього відбуваються реакції окислення ВЖК та утворюються продукти перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і реактивні форми кисню. Розвивається оксидативний стрес, який супроводжує трансформацію стеатозу в стеатогепатит. Чинниками, що викликають запалення, вважають ліпотоксичність, порушення функції внутрішньоклітинних структур (мітохондрій, мікросом). Факторами, що провокують загибель гепатоцитів і розвиток фіброзу, є перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), секреція цитокінів.

Одним із продуктів адипоцитів є ФНП- α , який стимулює розвиток ІР. Лептин і резистин також мають відношення до накопичення жиру у вісцеральній тканині. Ще одним важливим цитокіном є адипонектин, низький рівень якого сприяє розвитку ІР. Дія лептину реалізується на рівні гіпоталамуса, де він зв'язується з рецепторами, спричиняючи тим самим активацію сигналів, що пригнічують потяг до вживання їжі та підвищують витрати енергії. При ожирінні може виникнути компенсаторна резистентність гіпоталамуса до центральної дії лептину, що в подальшому за механізмом зворотного зв'язку призводить до гіперлептинемії [26]. Висловлюється думка, що лептин є сполучною ланкою між адипоцитами та β -клітинами підшлункової залози і стимулює секрецію інсуліну при зниженні чутливості до нього [27]. Також було доведено здатність лептину стимулювати клітинну імунну відповідь та впливати на продукцію прозапальних цитокінів [28, 29].

Природним антагоністом ефектів лептину є адипонектин – колагеноподібний білок, що синтезується адипоцитами, здатний регулювати енергетичний гомеостаз і спричиняти протизапальну та антиатерогенну дію. Рівень адипонектину знижується при ожирінні. Гіпоадипонектинемія разом з підвищенням рівня ФНП- α та іншими прозапальними факторами можуть бути предикторами розвитку кардіометаболічних порушень [30, 31]. Відмічено, що у пацієнтів із стеатогепатитом рівень адипонектину в плазмі нижчий,

ніж в групі контролю і у осіб з простим стеатозом, незалежно від ІР та індексу маси тіла (ІМТ) [30]. При запальному процесі секреція адипонектину знижується [32, 33]. Висловлюється припущення, що гіпоадипонектинемія також залучена до процесу розвитку дисфункції β -клітин підшлункової залози, яка спостерігається при НАСГ [34]. В протилежність твердженню про гепатопротекторний ефект адипонектину є повідомлення про те, що рівень циркулюючого адипонектину підвищений при цирозі печінки як у експериментальних тварин, так і у людей. За даними деяких авторів, показником, що тісно пов'язаний з проявами надмірної маси тіла та рівнями вуглеводного і ліпідного обміну, є відношення лептин/адипонектин [34, 35]. З урахуванням ІМТ відношення лептин/адипонектин корелює з наявністю або відсутністю у пацієнтів МС і використовується як біохімічний маркер ризику розвитку ІР [36, 37].

Потенційний внесок резистину в розвиток хронічних захворювань печінки підтверджується результатами декількох досліджень. Рівень адипокіну був вищим у групі пацієнтів з цирозом печінки (ЦП) порівняно з контрольною групою і також корелював зі стадією захворювання [38]. В іншому дослідженні відзначено підвищення рівня резистину плазми і мРНК цього адипокіна в жировій тканині у хворих на НАЖХП порівняно з групою контролю [39]. У пацієнтів з ожирінням спостерігається також гіперпродукція резистину за рахунок його інтенсивного синтезу сальниковим і надчеревним жировим шаром, але і у худих пацієнтів інколи відмічають гіперінсулінемію за рахунок печінкової гіперпродукції резистину.

Встановлення діагнозу

У більшості пацієнтів з НАЖХП симптомів не спостерігається, а хвороба підозрюється при виявленні підвищеної концентрації трансаміназ в плазмі крові. Стеатоз печінки, зазвичай, також знаходять випадково при ультразвуковому дослідженні (УЗД), яке виконують з інших причин. Найпоширенішими симптомами є дискомфорт у правому верхньому квадранті та втомленість, а клінічною ознакою – гепатомегалія [3, 6]. Незважаючи, що найчастіше НАЖХП діагностується за наявності патології у функціональних пробах печінки, весь гістологічний спектр НАЖХП може спостерігатися у пацієнтів з нормальними показниками аланінамінотрансферази (АлАТ) [40]. Показник АлАТ зазвичай вище, ніж аспартатамінотрансферази (АсАТ), рідко може досягати рівня у три рази більше, ніж вищий показник норми. Співвідношення АсАТ/АлАТ $>1,0$ говорить про наявність більш складної хвороби [41]. Частим показником порушень функції печінки є підвищений рівень гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП). Низький рівень альбуміну та гіпербілірубінемія також є індикаторами захворювання печінки, але не є патогномонічними для НАЖХП [42].

УЗД є дуже поширеним методом діагностики НАЖХП, при якому стеатоз постає у вигляді гіперехогенної печінки, але не вказує кількість жиру, та інтерпретація результатів багато в чому залежить від спеціаліста, що його проводить. При встановленні діагнозу для визначення стадії НАЖХП беруть до уваги два аспекти: рівень фіброзу та рівень запалення. Гістологічний спектр НАЖХП коливається від простого стеатозу через стеатогепатит до фіброзу і цирозу. Немає патологічних змін, які б могли доказово відрізнити НАЖХП від алкогольної хвороби печінки, тому збір алкоголь-

ного анамнезу є дуже важливим для диференціації між двома схожими патологіями. Гістологічні зміни при НАЖХП є переважно паренхімальними та локалізуються перивенулярно [43]. Простий стеатоз, зазвичай, макровезикулярний, як результат кумуляції ТГ у гепатоцитах [44]. Ознаки стеатогепатиту включають гепатоцелюлярне ураження, що характеризується наявністю балонних гепатоцитів, запалення та фіброзу [43]. Мітохондріальні зміни можуть спостерігатися при НАСГ та рідко – при простому стеатозі, підтверджуючи роль мітохондріальних дефектів при ураженні печінки, пов'язаному з НАЖХП [45]. Типові гістологічні зміни, притаманні стеатозу, та запалення можуть зникати за наявності більш складної патології, що вказує на етіологічну роль НАЖХП при розвитку криптогенного цирозу [46]. Гепатоцелюлярна карцинома є відомим ускладненням цирозу, що асоціюється з НАСГ, але може також бути пов'язана з прециротичною НАЖХП [47].

«Золотим стандартом» у діагностиці НАСГ залишається біопсія печінки. Проте результат багато в чому залежить від місця взяття біоптату у зв'язку з нерівномірним розповсюдженням фіброзу. Щодо неінвазивних методів дослідження, вони можуть вказати об'єм ураженої фіброзом тканини печінки і/або наявність НАСГ, що зазвичай знаходять разом. Фокусування на фіброзі базується на результатах багатьох досліджень, які демонструють, що саме фіброз, а не запалення, є більш прогностично значущим. Визначення та моніторинг фіброзу печінки (ФП) є одним із найважливіших аспектів у курації пацієнтів з НАЖХП на фоні МС [48]. Згідно із сучасними уявленнями серологічні маркери ФП поділяють на прямі, що відображують метаболізм позаклітинного матриксу, і непрямі, які свідчать про порушення функції печінки при вираженому ФП або ЦП [50, 11]. Було розроблено декілька діагностичних панелей та систем підрахунку балів. У зв'язку з нерівномірним розповсюдженням фіброзу у тканині печінки такі системи можуть потенційно більш реально відображати поширеність фіброзу в усьому органі на відміну від біопсії, яка аналізує лише 1/50 000 частинку печінки [49]. Серед прямих маркерів перевагу надають оцінці співвідношення АсАТ/АлАТ, визначенню кількості тромбоцитів та протромбінового часу [52]. Серед великої кількості прямих маркерів також добре досліджені гіалуронова кислота та тканинний інгібітор металопротеїназ-1 (ТІМП-1) [53–55].

Одним із визнаних методів кількісної оцінки фіброзу печінки при НАЖХП, алкогольній хворобі печінки та хронічних вірусних гепатитах є Фібротест, що аналізує 5 біохімічних маркерів: гаптоглобін, α_2 -макроглобулін, аполіпопротеїн А1, загальний білірубін та ГГТП. Його діагностична цінність була визнана при діагностиці як середньої, так і тяжкої стадії фіброзу. Фібротест можна компонувати з двома іншими діагностичними панелями – Стеатотест та НАСГ-тест – для формування панелі Фібромакс, яка забезпечує надання одночасної та повної оцінки ураження печінки при НАЖХП. Фібротест/Фібромакс зараз широко популярні як неінвазивна альтернатива біопсії печінки [56–58].

Лікування

На теперішній час специфічної терапії НАЖХП не існує. Між тим, враховуючи тісний зв'язок цього захворювання з МС, були зроблені кроки у напрямку формування рекомендацій щодо корекції жирового та вуглеводного обмінів в цілому.

Напрями лікування, що мають позитивний вплив на пацієнтів з НАЖХП:

- корекція харчування, що здійснюється під наглядом дієтолога та психолога, з урахуванням фізичної активності пацієнта;
- аеробні фізичні навантаження (ходьба по 30 хвилин щодня, або по 5 км на день 3 рази на тиждень);
- зменшення кількості калорій, що споживаються, до <30 ккал/кг на добу та дотримання дієти з низькими рівнями насичених та трансжирів і простих вуглеводів;
- поступове втрачання маси тіла (10% маси тіла за 6 місяців), оскільки швидка втрата маси (>1,6 кг на тиждень) може сприяти прогресуванню НАЖХП;
- корекція таких супутніх захворювань, як цукровий діабет, ожиріння та метаболічний синдром;
- пацієнтам з патологічним ожирінням (індекс маси тіла >40) може бути рекомендована бариатрична операція;
- призначення вітаміну Е (400–800 мг на добу), вітаміну D (1000 мг на добу), вживання жирних кислот омега-3 (рибна олія) та омега-9 (оливкова олія);
- використання метформіну/піоглітазону з урсодезоксихолевою кислотою (15 мг/кг на добу), якщо індекс інсулінорезистентності (НОМА) >2 [59, 60].

Однак не можна стверджувати, що різноманітні дієти, у тому числі дієти для втрати маси тіла, обов'язково попереджують появу стеатогепатиту та фіброзу, тому що немає гістологічних даних щодо стану печінки до та після дієти. Таким чином, оцінка ефективності традиційних і впровадження нових засобів лікування НАЖХП перебувають на етапі інтенсивного дослідження.

Висновки

Уявлення про НАЖХП протягом останніх років збагатилися науковими відомостями, які підкреслюють її важливу роль у спектрі захворювань сучасної людини. Зокрема з'ясовано, що НАЖХП є найчастішим варіантом ураження печінки і відповідальна за розвиток значної частки фатальних ускладнень. Не менш принциповим є зв'язок НАЖХП з низкою метаболічних порушень, які характерні для ожиріння, цукрового діабету і кардіоваскулярної патології. Схожі етіологія і патогенетичні механізми даної групи захворювань зумовлюють підходи до лікування. Незважаючи на відсутність специфічних методів корекції НАЖХП, рекомендації щодо модифікації стилю життя і деякі медикаментозні засоби, що призначені для лікування цукрового діабету, ожиріння і дисліпідемії, виявляються корисними для нормалізації морфологічних і функціональних властивостей печінки.

Література

- Ludwig J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease / J. Ludwig, T.R. Viggiano, D.B. McGill, B.J. Oh // *Mayo Clin. Proc.* – 1980. – Vol. 55. – P. 434–438.
- Vuppalanchi R. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management/ R. Vuppalanchi, N. Chalasani // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49. – P. 306–317.
- deAlwis N.M. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears / N.M. de Alwis, C.P. Day // *J Hepatol.* – 2008. – Vol. 48 (Suppl. 1). – P. 104–112.
- Petta S. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future / S. Petta, C. Muratore, A. Craxi // *Dig. Liver Dis.* – 2009. – Vol. 41. – P. 615–625.
- Dowman J.K. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / J.K. Dowman, J.W. Tomlinson, P.N. Newsome // *QJM.* – 2010. – Vol. 103. – P. 71–83.
- Day C.P. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis / C.P. Day // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 129. – P. 375–378.
- Day C.P. From fat to inflammation / C.P. Day // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130. – P. 207–210.
- Lewis G.F. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes / G.F. Lewis, A. Carpentier, K. Adeli, A. Giacca // *Endocr. Rev.* – 2002. – Vol. 23. – P. 201–229.
- Donnelly K.L. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease / K.L. Donnelly, C.I. Smith, S.J. Schwarzenberg et al. // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 1343–1351.
- Feldstein A.E. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF-alpha expression via a lysosomal pathway / A.E. Feldstein, N.W. Werneburg, A. Canbay et al. // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40. – P. 185–194.
- Sanyal A.J. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities / A.J. Sanyal, C. Campbell-Sargent, F. Mirshahi et al. // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 120. – P. 1183–1192.
- Yamaguchi K. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis / K. Yamaguchi, L. Yang, S. McCall et al. // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 45. – P. 1366–1374.
- Browning J.D. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity / J.D. Browning, L.S. Szczepaniak, R. Dobbins et al. // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40. – P. 1387–1395.
- Bedogni G. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti et al. // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42. – P. 44–52.
- Machado M. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery / M. Machado, P. Marques-Vidal // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 45. – P. 600–606.
- Neuschwander-Tetri B.A. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference / B.A. Neuschwander-Tetri, S.H. Caldwell // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37. – P. 1202–1219.
- Tominaga K. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey / K. Tominaga, J.H. Kurata, Y.K. Chen et al. // *Dig. Dis. Sci.* – 2005. – Vol. 40. – P. 2002–2009.
- Franzese A. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population / A. Franzese, P. Vajro, A. Argenziano // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – Vol. 42. – P. 1428–1432.
- Targher G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients / G. Targher, L. Bertolini, R. Padovani et al. // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 1212–1218.
- Ruhl C.E. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States / C.E. Ruhl, J.E. Everhart // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 124. – P. 71–79.
- Romeo S. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease / S. Romeo, J. Kozlita, C. Xing et al. // *Nat. Genet.* – 2008. – Vol. 40. – P. 1461–1465.
- Cariou B. Carboxid X-Receptor: a new player in glucose metabolism / B. Cariou, D. Duran-Sandoval, F. Kuipers // *Endocrinology.* – 2005. – Vol. 146 (3). – P. 981–983.
- Hageman J. A role of the bile salt receptor FXR in atherosclerosis / J. Hageman, H. Yarrrema, K. Goen, F. Kuipers // *Atherosclerosis, Thrombosis and vascular Biology.* – 2010. – Vol. 1. – P. 5–20.
- Ratziu V.A. The randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis / V. Ratziu, V. deLedingen, F. Obertyal // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 10. – P. 1010–1016.
- Thomas G. The bile-acid-activated G protein-coupled receptor TGR-5 improves pancreatic and hepatic function and impairs the development of obesity / G. Thomas, A. Gioiello, L. Noriegaetal // *Cell. Metabol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 167–177.
- Labruna J. High leptin/adiponectin ratio and serum triglycerides are associated with an «at-risk» phenotype in young severely obese patients / J. Labruna, F. Pasanisi, C. Nardellietal // *Obesity.* – 2010. – Vol. 23 (6). – P. 43–46.
- Larsen H. Plasma Leptin Concentration are Independently Associated with Insulin Sensitivity in Lean and Overweight Cats / H.Larsen // *J. of Feline Medicineand Surgery.* – 2002. – Vol. 4. – P. 83–93.
- Aleffi S. Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellatecells / S. Aleffi, I. Pettrai, C. Bertolani // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42. – P. 1339–1348.
- Fantunassi G. Adipose tissue, adipokines and inflammation / G. Fantunassi // *J. Allergy Clin.Immunol.* – 2005. – Vol. 115. – P. 911–919.
- Mojiminiyi O.A. Wich obesity index best explains link between adipokines, coronary heart disease risk and metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus? / O.A. Mojiminiyi, F.A.L. Mulla, N.A. Abdella // *Med. Princ. Pract.* – 2009. – Vol. 18 (2). – P. 123–129.

31. Hui J.M. Beyond insulin resistance in NASH; TNF-alpha or adiponectin? / J.M. Hui, A. Hodge, G.S. Farrell // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 40. – P. 46–54.
32. Lago F. The emerging role of adipokines as mediator of inflammation and immune responses / F. Lago, C. Dieguez, J. Gomez-Reino // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2007. – Vol. 18. – P. 313–325.
33. Бабак О.Я. Роль адипокинів в розвитку фіброза печини при неалкогольній жировій хворобі / О.Я. Бабак, О.В. Колеснікова // *Сучасна гастроентерологія*. – 2009. – №5 (49). – С. 5–12.
34. Thorand B. Associations between leptin and leptin/adiponectin ratio and incident type 2 diabetes in middle-age men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg study 1984–2002 / B. Thorand, A. Zeirer, J. Baumert et al. // *Diabetic Medicine*. – 2010. – Vol. 27. – P. 1004–1011.
35. Finucane F.M. Correlation of the leptin: adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals / F.M. Finucane, J. Luan, N.J. Wareham et al. // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 51 (11). – P. 2345–2349.
36. Zhuo Q. Comparison of adiponectin, leptin and leptin to adiponectin ratio as diagnostic marker for metabolic syndrome in older adults of Chinese major cities / Q. Zhuo, Z. Wang, P. Fuetal // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 84 (1). – P. 27–33.
37. Мітченко О.І. Адипокіни та їх співвідношення у хворих з метаболічним синдромом / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, К.О. Яновська та ін. // *УКЖ*. – 2011. – №12. – С. 12–19.
38. Bahr M.J. Elevated resistin levels in cirrhosis are associated with the proinflammatory state and altered hepatic glucose metabolism but not the insulin resistance / M.J. Bahr, J. Ockenga, K.H. Boker et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 291. – P. 199–206.
39. Pagano C. Increased serum resistin in NAFLD is related to liver disease severity and not to insulin resistance / C. Pagano, G. Soardo, C. Pilon et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 1081–1086.
40. Mofrad P. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values / Mofrad P., Contos M.J., Haque M. et al. // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 37. – P. 1286–1292.
41. Fracanzani A.L. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes / A.L. Fracanzani, L. Valenti, E. Bugianesi et al. // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 48. – P. 792–798.
42. Angulo P. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis / P. Angulo, J.C. Keach, K.P. Batts, K.D. Lindor // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 30. – P. 1356–1362.
43. Oh M.K. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease / M.K. Oh // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 28. – P. 503–522.
44. Hubscher S.G. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease / S.G. Hubscher // *Histopathology*. – 2006. – Vol. 49. – P. 450–465.
45. Pessayre D. NASH: a mitochondrial disease / D. Pessayre, B. Fromenty // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 928–940.
46. Dowman J.K. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis / J.K. Dowman, J.W. Tomlinson, P.N. Newsome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 33 (5). – P. 525–540.
47. Paradis V. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis / V. Paradis, S. Zalinski, E. Chelbi et al. // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49. – P. 851–859.
48. Janiec D.J. Histologic variation of grade and stage of non-alcoholic fatty liver disease in liver biopsies / D.J. Janiec, E.R. Jacobson, A. Freeth et al. // *Obes. Surg.* – 2005. – Vol. 15. – P. 497–501.
49. Angulo P. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD / P. Angulo, J.M. Hui, G. Marchesin et al. // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 45. – P. 846–854.
50. Charlton M. Noninvasive indices of fibrosis in NAFLD: starting to think about of three-hit at list phenomenon / M. Charlton // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 102, is. 2. – P. 402–411.
51. Guha I.N. Noninvasive markers of fibrosis in NAFLD: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers / I.N. Guha, J. Parkes, P. Roderick et al. // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 47, №2. – P. 455–460.
52. Cales P. Comparison of blood tests for liver fibrosis or not to NAFLD / P. Cales, F. Laines, J. Boursier et al. // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 165–173.
53. Geramizadeh B. Serum hyaluronic acid as a noninvasive marker of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B / B. Geramizadeh, K. Janfeshan, M. Saberfiroozii // *Saudi J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 174–177.
54. Бабак О.Я. Особливості метаболічних порушень та зміни маркерів фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу на тлі метаболічного синдрому / О.Я. Бабак, О.В. Колеснікова, К.О. Просолонко, І.В. Шуть // *Сучасна гастроентерологія*. – 2009. – №5 (49). – С. 18–22.
55. Лавриненко О.В. Стан металопротейназ при жировій дистрофії печінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу / О.В. Лавриненко // *Сучасна гастроентерологія*. – 2009. – №5 (49). – С. 23–28.
56. Cheung O. The impact of fat distribution on the severity of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome / Cheung O., Kapoor A., Puri P. et al. // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 1091–1100.
57. Wiecekowska A. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive / Wiecekowska A., Feldstein A.E. // *Semin Liver Dis.* – 2008. – Vol. 28. – P. 386–395.
58. Poynard T. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease / T. Poynard, R. Morra, P. Halfon et al. // *BMC Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 7. – P. 40.
59. Chalasani N. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine et al. // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 55, № 6. – P. 2005–2023.
60. Assy N. Nutritional recommendations for patients with non-alcoholic fatty liver diseases / N. Assy // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17 (29). – P. 3375–3376.