

Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция

Комшилова К.А.*, Трошина Е.А.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
(директор – академик РАН Дедов И.И.)

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это распространенное хроническое заболевание печени, основным признаком которого является накопление жира в гепатоцитах, не связанное со злоупотреблением алкоголем. НАЖБП ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным, метаболическим синдромом и различными метаболическими маркерами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа (СД2), что отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных ожирением. В данной лекции изложены основные причины заболевания, его патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение.

Ключевые слова: ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность.

Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: metabolic risks and their correction

Komshilova K.A.*, Troshina E.A.

Endocrinology Research Centre; Dmitrya Ulyanova St., 11, Moscow, Russia, 117036

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) – a common chronic disease of the liver, the main feature of which is the accumulation of fat in hepatocytes not related to alcohol abuse. NAFLD is associated with obesity, especially abdominal, metabolic syndrome and various metabolic markers of risk for cardiovascular disease and type 2 diabetes, which affects the incidence, prognosis and life expectancy of patients with obesity. This lecture describes the main causes of the disease, its pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment.

Keywords: obesity, nonalcoholic fatty liver disease, insulin resistance.

*Автор для переписки/Correspondence author – kom-ksusha@rambler.ru

DOI: 10.14341/OMET2015235-39

В последние годы пристальное внимание уделяется изучению роли неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в развитии кардиометаболических заболеваний при ожирении. Как свидетельствуют данные исследований, НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным, метаболическим синдромом и различными метаболическими маркерами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа (СД2), что, естественно, отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных ожирением [1, 2].

НАЖБП – это распространенное хроническое заболевание печени, основным признаком которого является накопление жира в гепатоцитах, не связанное со злоупотреблением алкоголем. НАЖБП представляет собой комплекс патологических изменений от банального стеатоза до прогрессирующего воспаления – неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), с возможным формированием в исходе цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [3, 4].

Распространенность

Согласно популяционным исследованиям, стеатоз печени имеется у 20–35% жителей, у 3% – НАСГ,

который у каждого третьего прогрессирует до стадии цирроза. По данным клинико-эпидемиологического исследования DIREG_L_01903, проведенного в РФ (2007 г., 30 754 чел.), НАЖБП выявлена у 27% обследованных, из которых стеатоз имели 80,3%, НАСГ – 16,8%, цирроз – 2,9%. При ожирении распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и колеблется от 75 до 100% (при морбидном ожирении), НАСГ – 18,5–26%, цирроза печени – 9–10% [1, 2].

Течение и прогноз

НАЖБП, особенно на стадии стеатоза, характеризуется относительно доброкачественным и медленно прогрессирующим течением, однако потенциально опасная стадия – неалкогольный стеатогепатит во многих случаях остается своевременно нераспознанной и в отсутствие своевременного лечения может прогрессировать и приводить к развитию цирроза печени и фатальным последствиям. Результаты исследований, охватывающие 10-летний период наблюдения пациентов с НАСГ, свидетельствуют о прогрессировании фиброза печени и развитии цирроза за этот промежуток времени у 20–40%. Многие исследователи рас-

смаывают неалкогольный стеатогепатит в качестве вероятной причины развития криптогенных циррозов печени неясной этиологии: по данным исследований, в 60–80% случаев криптогенный цирроз формируется в исходе НАСГ [1].

Согласно результатам исследований, риск возникновения патологии сердечно-сосудистой системы в течение 10 лет достоверно выше у пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми. По данным Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO), у пациентов с НАЖБП и ожирением показатели смертности намного выше, чем в общей популяции, в первую очередь из-за сердечно-сосудистых осложнений, а также цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (табл. 1) [5].

Этиология и патогенез НАЖБП

Среди множества факторов и механизмов, которые могут способствовать развитию стеатоза печени и его прогрессированию в стеатогепатит с последующим развитием фиброза, а затем и цирроза печени, большинство исследователей, в первую очередь, выделяют значимость инсулинорезистентности (ИР), гипертриглицеридемии и висцерального ожирения [2, 4].

Факторы риска развития и прогрессирования НАЖБП.

- Ожирение (особенно висцеральное).
- Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия.
- Гипертриглицеридемия.
- Возраст старше 45 лет.
- Прием некоторых лекарственных препаратов с гепатотоксическим действием (напр.: глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, синтетические эстрогены, тетрациклины, амiodарон и др.).
- Синдром мальабсорбции.
- Быстрая потеря массы тела.
- Липодистрофии.
- Болезнь Вильсона–Коновалова и др.

Патогенез НАЖБП включает большое количество патогенетических механизмов, ассоциированных с абдоминальным ожирением и ИР: оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, хроническое сосудистое воспаление и изменение секреции адипоцитокинов, в особенности адипонектина, которые нарастают по мере прогрессирования патологических изменений печени от стеатоза к НАСГ [2, 4]. Следует отметить, что ИР рассматривается как самостоятельный фактор, который способен определить развитие и прогрессирование НАЖБП. Имеется множество исследований, свидетельствующих о тесной взаимосвязи НАЖБП с ИР печени, жировой и мышечной ткани.

Также в развитии НАЖБП важную роль играет нарушение секреции адипоцитокинов. При ожирении секретируемые жировой тканью, преимущественно в избытке, адипоцитокины и медиаторы воспаления

(лептин, фактор некроза опухолей альфа, адипонектин, интерлейкины-6, -8 и др.) могут способствовать развитию ИР, а также оказывать самостоятельное влияние на процессы ангиогенеза и атерогенеза. Имеется немало исследований, свидетельствующих о протективной роли адипонектина в отношении развития стеатоза, стеатогепатита и их прогрессирования. У пациентов с НАЖБП и ожирением уровень адипонектина значительно ниже, чем у обследованных с аналогичным ИМТ без НАЖБП и отрицательно коррелирует с содержанием жира в печени [2, 4].

В прогрессировании НАЖБП и развитии фиброза печени участвуют различные факторы роста, стимулирующие хроническое воспаление и фиброгенез путем усиления образования коллагена и соединительной ткани в печени, такие как трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF). В экспериментальных исследованиях показано, что полиморфизм генов, участвующих в метаболизме глюкозы, липидов, воспалении и развитии фиброза (напр.: *MiRNA-10b*, *PNPLA3*, *ENPP1/PC-1*) может способствовать повышению риска развития НАЖБП независимо от наличия ожирения и СД [2, 4].

В последние годы активно обсуждается возможная роль микрофлоры (микробиоты) пищеварительного тракта в развитии НАСГ, что подтверждается данными экспериментальных исследований [6]. Увеличение числа нормальной микрофлоры и/или появление патогенной флоры в тонкой кишке могут привести к развитию синдрома избыточного бактериального роста и эндотоксемии. Высокие концентрации эндотоксинов способствуют нарушению проницаемости кишечного барьера, повышенной продукции этанола и развитию оксидативного стресса в печени – ключевого механизма неалкогольного стеатогепатита.

Таким образом, патогенез НАЖБП при ожирении сложный, в нем участвуют ИР, адипоцитокины, медиаторы воспаления и многие другие факторы. Индивидуальный вклад каждого из них в развитие НАЖБП и ее прогрессирование требуют дальнейшего изучения.

Клинические проявления НАЖБП

НАЖБП, как правило, характеризуется бессимптомным течением и наиболее часто заболевание выявляется случайно. Большинство пациентов (48–100%) не предъявляют жалоб или их жалобы неспецифичны: слабость, утомляемость, дискомфорт и тяжесть в правой подреберной области. По мере прогрессирования заболевания, уже на стадии цирроза печени, появляются симптомы, свидетельствующие о развитии печеночной недостаточности и портальной гипертензии. У 50–75% пациентов с НАЖБП можно выявить гепатомегалию при пальпации печени. Следует отметить, что симптомы НАЖБП не коррелируют с ее клиническими формами [3].

Диагностика НАЖБП

Для диагностики заболевания в первую очередь необходимо исключить злоупотребление алкоголем,

Таблица 1

НАЖБП и риск сердечно-сосудистых заболеваний, %		
Смертность при НАЖБП/НАСГ	Заболевания печени	ССЗ
Общая популяция	0,2	7,5
Стеатоз	0	8,6
НАСГ	1,6–6,8	12,6–36

DOI: 10.14341/OMET2015235-39

прием лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксическим действием, вирусные и аутоиммунные гепатиты.

Безопасным количеством алкоголя в сутки считается: менее 30 г абсолютного этанола в день для мужчин и 20 г для женщин (ВОЗ) или менее 21 порции (1 порция = 10 г этанола) в неделю у мужчин и 14 порций у женщин (рекомендации Американской ассоциации по изучению болезней печени, AASLD, 2012 г.) [3, 7].

Лабораторная диагностика НАЖБП

Исследование печеночных трансаминаз

При исследовании печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ, ГГТП), следует обратить внимание, что нормальные показатели трансаминаз не исключают вероятность существования некротически-воспалительных и фиброзных изменений в печени. По данным исследований, повышение уровней АЛТ, АСТ отмечается лишь у 20% пациентов со стеатозом печени и 70% — с НАСГ. Вероятность НАСГ выше при уровнях АЛТ, АСТ > 2–2,5 норм. При НАСГ чаще уровень АЛТ > АСТ, а преобладание уровня АСТ, в сочетании с выраженным ожирением, может свидетельствовать о наличии тяжелого фиброза и цирроза печени. У 30% обследованных с НАЖБП отмечается повышение ГГТП.

Исследование показателей липидного и углеводного обмена

Также необходимо исследование параметров липидного и углеводного обмена, в том числе составляющих метаболического синдрома. У абсолютного большинства больных с НАЖБП выявляются различные метаболические нарушения, такие как: дислипидемия, гипертриглицеридемия, нарушенная гликемия натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, являющиеся факторами риска развития ССЗ и СД2. Данные нарушения, как правило, носят сочетанный характер и нарастают по частоте и выраженности по мере прогрессирования заболевания.

С целью дифференциальной диагностики НАЖБП и гемохроматоза рекомендовано определение уровня железа и ферритина сыворотки крови.

Инструментальная диагностика НАЖБП

К визуальным методам диагностики НАЖБП относят: ультразвуковое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию печени [2, 3].

Ультразвуковое исследование печени у больных с НАЖБП является скрининговым методом диагностики стеатоза печени. Чувствительность и специфичность ультразвукового исследования составляет 60–94% и 88–95% соответственно и снижается по мере увеличения ИМТ и степени стеатоза до 49 и 75%. Компьютерная томография печени позволяет лишь косвенно оценить стадию НАЖБП. Количественно оценить степень выраженности жировой инфильтрации в печени позволяет магнитно-резонансная томография МРТ с контрастированием. К неинвазивному методу диагностики НАЖБП относят эластографию

(фиброскан), с помощью которой определяется плотность (фиброз) печени с помощью упругих волн, однако данный метод не информативен при ИМТ более 30, то есть при ожирении, и не позволяет диагностировать стеатоз и стеатогепатит.

Таким образом, все визуальные методы диагностики НАЖБП обладают определенной диагностической информативностью в качественном определении стеатоза печени, однако ни один из этих методов не позволяет точно определить стадию процесса, выявить стеатогепатит и определить степень его активности.

Морфологическая диагностика НАЖБП

«Золотым стандартом» диагностики НАЖБП является пункционная биопсия печени, позволяющая объективно диагностировать НАЖБП и ее стадию, оценить степень активности НАСГ, стадию фиброза и прогнозировать течение заболевания. По данным исследований, практическая значимость диагностики до проведения биопсии с использованием неинвазивных методов составляет всего 50%. Биопсия печени сопровождается относительно малым риском развития осложнений (0,06–0,32%) и проводится в амбулаторных условиях.

Всегда ли необходима биопсия печени для подтверждения НАСГ? Биопсия проводится при необходимости уточнения диагноза НАЖБП в неясных случаях, пациентам с повышенным риском трансформации стеатоза в НАСГ и прогрессирующий фиброз печени, а также при стойком повышении уровней печеночных трансаминаз [3, 7].

Клинико-морфологическая классификация НАЖБП

Существует множество клинико-морфологических классификаций НАЖБП. С 2005 г. для комплексной оценки морфологических изменений в печени при НАЖБП широко используется шкала NAS (NAFLD activity score), которая включает оценку таких показателей, как: выраженность стеатоза, лобулярного воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов. Оценка проводится по баллам. Стадии фиброза оцениваются отдельно [8].

Лечение НАЖБП

В связи с высокой распространенностью ожирения, СД2, сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, особую актуальность в настоящее время приобретают вопросы лечения НАЖБП. В настоящее время не разработано строгих алгоритмов лечения пациентов с НАЖБП. Терапия НАЖБП должна быть направлена в первую очередь на факторы, способствующие ее развитию и прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных кардиометаболических нарушений. Основными задачами лечения пациентов с НАЖБП являются: уменьшение выраженности стеатоза и активности НАСГ, предотвращение прогрессирования заболевания до стадии цирроза и печеночно-клеточной недостаточности, коррекция нарушений липидного и углеводного обмена [9].

Поскольку ожирение является наиболее значимым фактором, способствующим развитию НАЖБП, в пер-

вую очередь терапевтические мероприятия должны быть направлены на снижение массы тела. Даже умеренное снижение массы тела на 5–10% от исходной, уже оказывает благоприятное воздействие на большинство метаболических нарушений и способствует уменьшению стеатоза и активности НАСГ [7, 9].

Основу лечения пациентов с ожирением и НАЖБП составляют немедикаментозные методы: сбалансированное антиатерогенное питание с ограничением жиров до 25–30% от суточной калорийности, гипокалорийное (с умеренным дефицитом калорийности суточного рациона в 500–600 ккал) на этапе снижения веса и эукалорийное на этапе его поддержания и обязательное увеличение физической активности – это ежедневные умеренные аэробные физические нагрузки, например, ходьба 30–40 мин в день. По данным исследований, при сочетании физических нагрузок с рациональным питанием наиболее значимо улучшаются показатели биохимических показателей и гистологических изменений при НАЖБП. Постепенное уменьшение массы тела (на 0,5–1 кг в неделю) сопровождается положительной динамикой метаболических показателей и морфологической картины печени. Однако при быстром снижении массы тела может наблюдаться ухудшение гистологических изменений, характерных для НАЖБП, поэтому важным является постепенное снижение массы тела [7, 9].

При неэффективности консервативных методов лечения ожирения возможно использование фармакологических препаратов, применяемых для снижения массы тела (орлистат, сибутрамин), при отсутствии противопоказаний. При НАЖБП у пациентов с ожирением данные исследований демонстрируют эффективность терапии орлистатом не только в отношении снижения массы тела и положительного влияния на показатели липидного и углеводного обменов, но и уменьшения стеатоза печени и уровней трансаминаз, липидов и глюкозы. Также по данным исследований при применении сибутрамина у пациентов с ожирением и НАЖБП отмечается значимое снижение массы тела, активности АЛТ и АСТ и уменьшение стеатоза печени по данным УЗИ.

Учитывая тот факт, что ключевым механизмом в развитии НАЖБП и ее осложнений при висцеральном ожирении является ИР, обосновано применение фармакологических средств, оказывающих положительное воздействие на чувствительность тканей к инсулину, – инсулиносенситайзеров. Наиболее изученным из этих препаратов является метформин. Данные некоторых зарубежных и отечественных исследований свидетельствуют о положительном влиянии метформина на течение НАЖБП [10, 11]. Метформин не только напрямую воздействует на ИР, но и обладает целым рядом благоприятных метаболических эффектов. В печени метформин подавляет глюконеогенез и гликогенолиз, а также липолиз и окисление свободных жирных кислот, в скелетных мышцах и жировой ткани препарат стимулирует тирозин-киназную активность инсулинового рецептора, активирует транспортер глюкозы GLUT-4, способствует повышению поглощения, утилизации и окисления глюкозы, увеличивает чувстви-

тельность к инсулину. В жировой ткани препарат также подавляет липолиз и окисление СЖК. Метформин обладает выраженным антиатерогенным и кардиопротективным действием, замедляет всасывание углеводов в кишечнике и обладает слабым анорексигенным эффектом. В многочисленных исследованиях показаны противовоспалительные эффекты метформина, который снижает концентрацию маркеров хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Влияние метформина на гистологическую картину печени по данным литературы неоднозначно. Некоторые исследования показали, что на фоне лечения метформином у больных НАЖБП уменьшается выраженность стеатоза, воспаления и, по некоторым данным, фиброза печени. Согласно результатам метаанализа, проведенного G. Vernon и соавт., метформин не оказывает существенного эффекта на гистологическую картину в печени и не рекомендуется в качестве специфической гепатотропной терапии у взрослых пациентов с НАСГ [12]. По данным рекомендаций Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD, 2012 г.), терапия метформином снижает ИР и уровень трансаминаз, но не оказывает существенного влияния на улучшение гистологической картины в печени, и в связи с этим не рекомендована для лечения НАЖБП [7]. Таким образом, использование метформина для лечения НАСГ в настоящее время рассматривается в качестве экспериментального.

Улучшение углеводного обмена у пациентов с НАЖБП является крайне важным компонентом в комплексном лечении данной категории больных, поскольку имеет превентивное значение в отношении риска развития СД2 и его осложнений, в связи с чем терапия метформином рекомендована с целью коррекции нарушений углеводного обмена у пациентов с ожирением и НАЖБП. В литературе доказано применение метформина для профилактики развития СД2 у лиц высокого риска.

Наиболее эффективная доза метформина для лечения НАЖБП, по данным практически всех исследований, составляет 1500–2000 мг в сут, а продолжительность лечения не менее 1 года. Длительность лечения метформином практически не ограничена. Во избежание развития побочных действий рекомендовано начинать терапию с дозы 500 мг, увеличивая ее постепенно до лечебной на 500 мг в неделю.

При назначении метформина существуют опасения, связанные с повышением уровней печеночных трансаминаз на фоне лечения. Однако в исследованиях показано отсутствие влияния метформина на их уровень, более того, трансаминазы нормализуются более чем у 50% пациентов, получающих метформин в течение года. При значимом повышении трансаминаз более 2–2,5 норм дополнительно может назначаться терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты, обладающими противовоспалительным и антиоксидантным действиями.

В исследованиях показано положительное влияние тиазолидиндионов (розиглитазона и пиоглитазона), снижающих ИР, на течение НАЖБП. Так, назначение тиазолидиндионов пациентам с ожирением и НАЖБП

DOI: 10.14341/ОМЕТ2015235-39

улучшало гистологическую картину печени, уменьшало ИР, снижало уровни трансаминаз в крови. Однако применение тиазолидиндионов может сопровождаться развитием нежелательных эффектов, таких как задержка жидкости в организме, увеличение массы тела за счет накопления жира в подкожно-жировой клетчатке, умеренная анемия в результате увеличения объема циркулирующей крови, в связи с чем применение препаратов данной группы ограничено [7, 9].

Важное место в лечении НАЖБП отводится коррекции дислипидемии с целью снижения кардиоваскулярного риска, в том числе с использованием гиполипидемических препаратов. В практике часто существуют опасения, связанные с повышением уровней трансаминаз на фоне терапии статинами, но результаты исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности применения статинов при НАЖБП. Хотя заболевания печени и указаны в перечне противопоказаний для применения статинов, до сих пор не описаны случаи ухудшения течения заболеваний печени на фоне их приема. По данным исследований, у больных, независимо от наличия ожирения и НАЖБП, повышение активности печеночных трансаминаз на фоне приема статинов отмечается в 0,5–2% случаев, зависит от дозы препаратов и является преходящим. При сочетании НАЖБП и гипертриглицеридемии возможно назначение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот.

В комплексной терапии НАЖБП могут использоваться препараты с антиоксидантной активностью и гепатопротекторы, которые обладают противовоспалительным, антиоксидантным, антиапоптотическим и антифибротическим эффектами (эссенциальные фосфолипиды, бетаин, витамин Е, урсодезоксихолевая кислота). Особое место в данной терапии отводится витамину Е. По данным рекомендаций AASLD, витамин Е в суточной дозе 800 МЕ/сут значительно уменьшает гистологические явления НАСГ и может рекомендоваться при подтвержденном НАСГ у пациентов без СД [7].

Несмотря на многочисленные клинические исследования, в настоящее время специфической терапии НАЖБП нет, но проводится много исследований и разрабатываются новые препараты, увеличивающие продолжительность жизни гепатоцитов: пероральные ингибиторы апоптоза, ингибиторы фосфодиэстеразы, рекомбинантный лептин, адипонектин.

Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что НАЖБП является довольно распространенной патологией, особенно среди лиц, страдающих ожирением, патогенетически ассоциирована с ИР и метаболическими нарушениями, что увеличивает риск смертности из-за осложнений, преимущественно кардиоваскулярных, и отражается на качестве жизни пациентов.

Литература

- Lazo M, Clark JM, editors. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Seminars in liver disease*; 2008; 28(4): P. 339-50.
- Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews*. 2010;11(6):430-45.
- Буверов А.О. Хронические заболевания печени. Краткое руководство для практикующих врачей. – М.: "МИА"; 2013. [Bueverov AO. Khronicheskie zabolevaniya pecheni. Kratkoe rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey. Moscow: "MIA"; 2013. (In Russ).]
- Dowman JK, Tomlinson J, Newsome P. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Qjm*. 2010;103(2):71-83.
- Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(14):1341-50.
- Lau E, Carvalho D, Freitas P. Gut Microbiota: Association with NAFLD and Metabolic Disturbances. *BioMed Research International*. 2015. doi:10.1155/2015/979515
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. 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. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-23. doi:10.1002/hep.25762
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21. doi:10.1002/hep.20701
- Adams L, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgraduate medical journal*. 2006;82(967):315-22. doi:10.1136/pgmj.2005.042200
- Marchesini G, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *The Lancet*. 2001;358(9285):893-4. doi:10.1016/S0140-6736(01)06042-1
- Nair S, Diehl A, Wiseman M, Farr G, Perrillo R. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(1):23-8.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011;34(3):274-85. PMID:21623852 doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x

Комшилова Ксения Андреевна

научный сотрудник отделения терапии с группой ожирения
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
E-mail: kom-ksusha@rambler.ru

Трошина Екатерина Анатольевна

д.м.н., профессор, зав. отделением терапии с группой ожирения
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
E-mail: troshina@inbox.ru