УДК 616.36-004.2:616.379-008.64-056.52

**НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ І ОЖИРІННЯ**

Журавльова А.К.

*Харківський національний медичний університет*

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 в теперішній час 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 діабету [2], і тепер є найбільш поширеною причиною захворювань печінки у західному світі [3,4,5].

Не зважаючи 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/адіпокінів, мітохондріальна дісфункція та оксидативній 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 у порівнянні зі здоровими особами [8]. ІР пригнічує процеси ліполізу у жировій тканині, призводячи донадмірного потрапляння вільних жирних кислот (ВЖК) з жирової тканини у печінку. Відомо, що ВЖК сприяють розвитку ІР, запаленню та оксидативному стресу [9,10,11], а акумуляція триглицеридів (ТГ) у такому разі спричиняє скоріш 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, адипокінов - лептину (прозапальний та профібротичний), адипонектіну (антизапальний та інсулін-сенситизуючий) - у сприянні розвитку НАСГ є загальновизнаною [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 факторі і генетичної схильності [4,7].

**Епідеміологія.** Поширеність НАЖХП складає від 20% до 30% в країнах Європи та Північної Америки [13,14], та зростає до 90% при наявності патологічного ожиріння [15]. НАСГ - більш тяжка та клінічно важлива форма НАЖХП, є менш поширеним і складає 2-3% у загальній популяції [16] та 37% при 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 типу стеатоз печінки був виявлений в 70% випадків та асоціювався з високою частотою кардіоваскулярної патології [19].

НАЖХП вражає усі етнічні групи, але переважно зустрічається у латиноамериканців, європейців та американців європейського походження у порівнянні 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-антитрипсина). НАЖХП також асоціюється з запальними інтестінальними захворюваннями, синдромом мальабсорбції, хірургічними втручаннями на тонкій кишці [1,21]. Однією з можливих причин, що індукують розвиток запального компоненту при стеатозі печінки, є ендотоксемія, яка 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 (аміодарона, тамоксифена, ніфедипіна, ділтіазема, синтетичних естрогенів, великих доз глюкокортикостероїдів) [3].

Провідна роль у патогенезі НАЖХП належить ІР, внаслідок чого в печінці накопичуються тригліцериди, ВЖК, розвивається окисидативний 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 - чиннику, що активує експресію всіх генів, залучених до процесу ліпогенезу), який спостерігається при надлишку ВЖК та гіперінсулінемії, призводить до гіпертрофії адипоцитів у жировій тканині з наступним вивільненням з них ВЖК, а в гепатоцитах – до інтенсифікації синтезу FACoA (fatty acyl-coenzyme A - активної внутрішньоклітинної форми ЖК). Остання трансформується в ТГ або в ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), 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 веде 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 мітохондриальні, 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 в печінці за допомогою зворотного інгібування ядерного Х-рецептора [22,23]. Жовчні кислоти пригнічують продукцію в печінці ТГ і ЛПДНЩ 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’язах, 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 ПОЛ, секреція цитокінів.

Одним із продуктів адипоцитів є фактор некрозу пухлин-α (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, спричинюючи 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. Гіпоадипонектинемя 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 адипонектіну 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 адипонектіну є повідомлення про те, що рівень циркулюючого адипонектіну підвищений при цирозі печінки, як в експериментальних тварин, так і в людей. За даними деяких авторів показником, що тісно пов’язаний з проявами надлишкової маси тіла та рівнями вуглеводного і ліпідного обмінів, 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 в групі пацієнтів з ЦП в порівнянні з контрольною групою і також корелював зі стадією захворювання [38]. В іншому дослідженні відзначено підвищення рівня резистина плазми і мРНК цього адипокіна в жировій тканині у хворих на НАЖХП в порівнянні 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 гіперпродукціїрезистину.

**Встановлення діагнозу.** У більшості пацієнтів з НАЖХП симптомів не спостерігається, а хворобу запідозрюють при виявленні підвищених концентрацій 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 диагностується при наявності патології у функціональних пробах печінки, увесь гістологічний спектр НАЖХП може спостерігатися у пацієнтів з нормальними показниками аланінамінотрасферази (АЛТ) [40]. Показник АЛТ зазвичай вище ніж аспартатамінотрансферази (АСТ), рідко може досягати рівня у три рази більше ніж вищий показник норми. Співвідношення АСТ/АЛТ більше 1,0 говорить про наявність більш складної хвороби [41]. Частим показником порушень функції печінки є підвищений рівень гамаглутамілтранспептидази. 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 набагато в чому залежить від спеціаліста, що його проводить. При постановці 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 алкогольного анамнезу є дуже важливим для диференціації між двома схожими патологіями. Гістологічні зміни при НАЖХП є переважно паренхимальними та локалізуються перивенулярно [43]. Простий стеатоз зазвичай макровезикулярний, як результат акумуляції 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 при 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. Але результат багато в чому залежить від місця взяття біоптату у зв’язку з нерівномірним розповсюдженням фіброзу. Стосовно неінвазивних методів дослідження, то вони можуть вказати об’єм ураженою 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 з найважливіших аспектів у курації пацієнтів з НАЖХП на тлі 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. 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 навідміну від біопсії, яка аналізує лише 1/50000 частинку печінки [49]. 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]. При цьому серед прямих маркерів перевагу надають оцінці співвідношення АСТ/АЛТ, визначенню кількості тромбоцитів та протромбінового часу [52]. Серед великої кількості прямих маркерів також добре досліджені гіалуронова кислота та тканинний інгібітор металопротеїназ-1 (ТІМП-1) [53,54,55].

Одним з визнаних методів кількісної оцінки фіброзу печінки при НАЖХП, алкогольній хворобі печінки та хронічних вірусних гепатитах є Фібротест, що аналізує 5 біохімічних маркерів: гаптоглобін, α2-макроглобулін, аполіпопротеїн А1, загальний білірубін та ГГТП. Його діагностична цінність була визнана при діагностиці як середньої, так і тяжкої стадії фіброзу. Фібротест можна також компанувати з двома іншими діагностичними панелями – Стеатотест та НАСГтест – 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 [56,57,58].

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

Напрямки лшкування, що мають позитивний вплив на пацієнтів з НАЖХП є такими:

* Корекція харчування, що здійснються 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 споживаємих калорій до <30 ккал/кг в день, та дотримання дієти з низькими рівнями насичених та транс жирів, і простих вуглеводів
* Поступове втрачання ваги (10% маси тіла за 6 місяців), бо швидка втрата ваги (>1,6 кг/тиждень) може сприяти прогресуванню НАЖХП
* Корекція таких супутніх захворювань як діабет, ожиріння та метаболічний синдром
* Пацієнтам з патологічним ожирінням (індекс маси тіла>40) може бути рекомендована баріатрична операція
* Призначення вітаміну Е (400-800 мг/д), вітаміну D (1000 мг/д), вживання жирних кислот омега-3 (рибна олія) та омега-9 (оливкова олія)
* Використання метформіну/піоглітазону з урсодезоксіхолієвою кислотою (15 мг/кг на день), якщо індекс інсулінрезистентності (НОМА) >2 [59,60].

Однак не можна стверджувати, що різноманітні дієти, включаючи дієти для втрати ваги, 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 знаходяться 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 і підходи до лікування. Не зважаючи 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.

**Резюме**

Неалкогольна жирова хвороба печінки у зворих на

цукровий діабет 2 типу і ожиріння

Журавльова А.К.

В статті підтверджено актуальність та широку розповсюдженість НАЖХП, як одного з основних чинників, відповідальних за розвиток фатальних ускладнень, таких як цироз печінки та гепетоцелюлярна карцинома. Був зазначений зв’язок НАЖХП з багатьма метаболічними порушеннями притаманними ожирінню, цукровому діабету, та кардіоваскулярній патології. Підкреслена роль впровадження до діагностики біомаркерних панелій та ультразвукового дослідження, які дозволяють значно покращити рівень діагностики НАЖХП без ризику інвазивного втручання. На теперішній час відсутні специфічні методи корекції НАЖХП, але модифікація стилю життя і деякі медикаментозні засоби, які призначені для лікування цукрового діабету, ожиріння і дисліпідемії, виявляються корисними для нормалізації морфологічних і функціональних властивостей печінки.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неінвазивні методи дослідження, біомаркери, фібротест

**Резюме**

Неалкогольная жировая болезнь печени у больных

сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Журавлева А. К.

В статье подтверждена актуальность и широкая распространенность НАЖБП, как одной из основных причин, ответственных за развитие фатальных осложнений, в том числе цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномі. Была обозначена связь НАЖБП со многими метаболическими нарушениями, присущими ожирению, сахарному диабету и кардиоваскулярной 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

**Summery**

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 carcinomais 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

**Список літератури**

1. 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

2. 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

3. 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

4. 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

5. 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

6. Day C.P. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis/ C.P. Day // Gastroenterology.- 2005.- Vol.129.- P.375–378

7. Day C.P. From fat to inflammation/ C.P. Day // Gastroenterology.- 2006.- Vol.130.- P.207–210

8. 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

9. 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, J. Jessurun, M.D. Boldt, E.J. Parks // J.Clin. Invest.- 2005.- Vol.115.- P.1343–1351

10. 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

11. 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

12. 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

13. 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

14. Bedogni G. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study/ G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti, C. Tiribelli, et al.// Hepatology.- 2005.- Vol.42.- P.44–52

15. Machado M. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery/ M. Machado, P. Marques-Vidal // J.Hepatol.- 2006.- Vol.45.- P.600-606

16. 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

17. 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

18. 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

19. 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

20. 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

21. Romeo S. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease/ S. Romeo, J. Kozlitina, C. Xing et al.// Nat. Genet.- 2008.- Vol.40.- P.1461–1465

22. Cariou B. Farnezoid X-Receptor: a new player in glucose metabolism/B. Cariou, D. Duran-Sandoval, F. Kuipers // Endocrinology.- 2005.- Vol.146 (3).- P.981-983

23. Hageman J. A role of the bile salt receptor FXR in atherosclerosis/ J. Hageman, H. Yarrema, K. Goen, F. Kuipers// Atherosclerosis, Thrombosis and vascular Biology.- 2010.- Vol.1.- P.5-20

24. Ratziu V.A. The randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis / V. Ratziu, V. deLedingen, F. Obertyetal.// J. Hepatol.- 2011.- Vol.10.- P.1010-1016

25. 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

26. 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

27. Larssen H. Plasma Leptin Concentration are Independently Associated with Insulin Sensitivity in Lean and Overweight Cats/ H.Larssen// J. ofFelineMedicineandSurgery.-2002.- Vol.4.-P.83-93

28. Aleffi S. Upregulation of proinflammarory and proangiogenic cytokines by leptin in humun hepatic stellatecells/ S. Aleffi, I. Pettrai, C. Bertolani// Hepatology.- 2005.- Vol.42.- P.1339-1348.

29. Fantunassi G. Adipose tissue, adipokines and inflammation/ G. Fantunassi// J. Allergy Clin.Immunol.- 2005.- Vol.115.- P.911-919

30. 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 адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни/ 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. Baumertetal// 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 cites/ 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 proimflammatory state and altered hepatic glucose metabolism but not the insulin resistance/ M.J. Barh, J. Ockenga, BokerK.H. etal.// 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, Lindor K.D.//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 PharmacolTher.- 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. J.K. Dowman. 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. Marchesinsetal.// J. Hepatol.- 2007.- Vol.45.- P.846-854

50. CharltonM. 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, N2.- P.455-460

52. Cales P. Comparison of blood tests for liver fibrosis or not to NAFLD/ P. Cales, F. Laines, J. Boursieretal.// 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. Saberfiroozi// 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. Просоленко, І.В. Шуть// Сучасна гастроентерологія.- 2009.- №5 (49).- С.18-22

55. Лавриненко О.В. Стан металопротеїназ при жировій дистрофії печінки у хворих на цукровий діабет 2 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. Wieckowska A. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive/Wieckowska 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 AmericanGastroenterological Association**/** N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine, A. M. Diehl et al. /**/** Hepatology. – 2012. - Vol. 55, No. 6. - P. 2005-2023.

60. [Assy](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=PubMed&term=%20Assy%2BN%5bauth%5d) N. Nutritional recommendations for patients with non-alcoholic fatty liver diseases / N. Assy// World J Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17(29). – P. 3375–3376.