

## Питание и физическая активность при НАЖБП: обзор эпидемиологических доказательств

**Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), развивающаяся в отсутствие злоупотребления алкоголем, в настоящее время считается одной из основных проблем медицины. Клиническая значимость этого заболевания обусловлена его высокой распространенностью в общей популяции и способностью прогрессировать в цирроз и печеночную недостаточность. По разным данным, НАЖБП страдают 20-30% взрослого населения развитых стран, 50% больных сахарным диабетом (СД) и около 80% пациентов с ожирением.**

Высокая распространенность НАЖБП в странах Запада, очевидно, связана с наблюдающейся в настоящее время эпидемией ожирения и ассоциированных метаболических осложнений. Основными факторами риска развития НАЖБП являются ожирение, СД 2 типа и гиперлипидемия. У пациентов с НАЖБП, в том числе в отсутствие СД и ожирения, часто определяется инсулинорезистентность. В последнее время все чаще заболевание диагностируется у лиц с нормальным индексом массы тела (ИМТ); у таких пациентов часто присутствует висцеральное ожирение и/или скрытая инсулинорезистентность. В эпидемиологических исследованиях было установлено, что данная уникальная популяция с нормальным весом следует нездоровой модели питания, о чем пойдет речь ниже.

Учитывая, что профили эффективности и безопасности фармакотерапии в лечении НАЖБП остаются неопределенными, а ожирение демонстрирует мощную ассоциацию со стеатозом печени, первой линией терапии является модификация образа жизни. Обычно ведение НАЖБП включает постепенное снижение веса и увеличение физической активности, что приводит к нормализации сывороточных уровней печеночных ферментов, уменьшению жировой инфильтрации печени и в ряде случаев к снижению степени воспаления и фиброза печени. Тем не менее в большинстве клинических испытаний повторная биопсия печени не проводилась, что не позволяло определить гистологическое улучшение.

На сегодня окончательно не выяснено, могут ли какие-либо диеты, богатые определенными продуктами питания или нутриентами, с большей вероятностью вызывать жировую гепатоз по сравнению с другими диетами, хотя исследования этой проблемы продолжаются. Принимая во внимание трудности в снижении веса и его поддержании в долгосрочной перспективе, более реалистичной и осуществимой альтернативой для пациентов с НАЖБП выглядит модификация состава рациона, причем необязательно со снижением его энергетической ценности. Таким образом, изучение ассоциации между определенными нутриентами и НАЖБП является очень актуальным.

В настоящем обзоре обсуждаются существующие эпидемиологические доказательства взаимосвязи НАЖБП у человека с составом рациона, снижением веса и физической активностью.

### Количество и состав жиров в рационе Общее содержание жиров и углеводов

Существует три основных источника повышенного образования триглицеридов в печени: избыточный эфлюкс свободных жирных кислот (СЖК) из эндогенных жировых депо, повышенный печеночный липогенез *de novo* и экзогенные (пищевые) жиры. Недавно проведенные исследования у человека показали, что значительная фракция жирных кислот захватывается печенью в постпрандиальный период. Кроме того, у пациентов с НАЖБП могут иметь место нарушения постпрандиального

метаболизма липидов в печени. Musso и соавт. (2003) провели пероральный нагрузочный тест с жиром 15 большим неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и 15 здоровым добровольцам. Общий уровень триглицеридов и их содержание в составе липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) были выше у пациентов с НАСГ по сравнению с контролем, при этом в группе НАСГ простапрандиальные изменения Апо В48 и Апо В100 в плазме имели сглаженный вид. Следовательно, при НАЖБП печень более активно захватывает триглицериды и меньше секретирует ЛПОНП, что может способствовать развитию стеатоза.

Многочисленные исследования на животных подтвердили, что диета с высоким содержанием жиров быстро вызывает стеатоз печени, однако данные у человека пока ограничены.

Связь между общим содержанием жиров в рационе и содержанием жира в печени изучалась в исследовании Westerbacka и соавт. (2005), которое имело рандомизированный перекрестный дизайн. Десять женщин с ожирением в течение 2 нед находились на изокалорийных диетах, обеспечивающих 16 или 56% энергии в виде жиров. Содержание жира в печени, оцениваемое с помощью протонной спектроскопии, снизилось на 20% в группе низкожировой диеты и повысилось на 35% в группе высокожировой диеты. Примечательно, что изменения содержания жира в печени прямо коррелировали с концентрацией инсулина натощак и не зависели от массы тела, которая на протяжении исследования оставалась стабильной.

В исследовании Solga и соавт. (2004) у 74 пациентов с морбидным ожирением (из них 90% в НАЖБП) перед бариатрической операцией определили состав рациона за последние 24 ч, а во время вмешательства провели биопсию печени с последующим гистологическим исследованием. Общая калорийность рациона и содержание в нем белка не демонстрировали значимой корреляции с фиброзом, стеатозом и воспалением. В то же время повышенное потребление углеводов (>54% калорий) ассоциировалось с достоверно более высокой вероятностью наличия воспаления, а повышенное потребление жиров эту вероятность достоверно снижало. Значимость результатов данного исследования ограничивают небольшой период, в течение которого определяли потребление нутриентов, и отсутствие дифференциации между простыми и сложными углеводами.

В исследовании Toshimitsu и соавт. (2007) с участием 28 больных НАСГ и 18 пациентов с простым стеатозом группа НАСГ характеризовалась значительно более высоким потреблением углеводов в виде конфет и других сладостей и злаковых продуктов.

В целом можно говорить о том, что избыточное потребление как жиров, так и углеводов пациентам с НАЖБП (как и общей популяции) не рекомендуется, и их диета должна быть сбалансированной по всем макронутриентам. Кроме того, определенные подтипы жиров (насыщенные vs насыщенные и их подгруппы) и углеводов (сложные vs простые и их подгруппы) могут

иметь даже большее значение, чем их общее содержание в рационе.

### Тип пищевых жиров и других нутриентов

Musso и соавт. (2003) сравнили диетические предпочтения 25 больных НАСГ с нормальной массой тела с таковыми контрольных лиц, сопоставимых по полу, возрасту и ИМТ. Рацион пациентов с НАСГ больше содержал насыщенных жиров и холестерина и меньше — полиненасыщенных жиров, клетчатки, аскорбиновой кислоты и токоферола. В исследовании Toshimitsu и соавт. (2007) было показано, что у пациентов с простым стеатозом печени и НАСГ соотношение полиненасыщенных и насыщенных жирных кислот в рационе ниже, чем в общей популяции.

При НАСГ тип жиров, потребляемых с пищей, также ассоциируется с маркерами окислительного стресса. Проанализировав диетические предпочтения 43 пациентов с НАСГ и 33 здоровых добровольцев, Machado и соавт. (2008) выявили отрицательную корреляцию между потреблением всех жиров/насыщенных жиров и сниженным соотношением глутатиона/окисленного глутатиона в плазме, что указывает на нарушенный метаболизм глутатиона и прооксидантный эффект. В то же время наблюдалась положительная корреляция данного маркера с потреблением углеводов, клетчатки, мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК) и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), особенно класса  $\omega_3$ .

Различные типы жиров могут обладать протекторным эффектом при НАЖБП. Больше всего доказательств такого эффекта накоплено для  $\omega_3$ -ПНЖК. В экспериментальных исследованиях было показано, что диета, обогащенная  $\omega_3$ -ПНЖК, повышает чувствительность к инсулину, снижает интрагепатическое содержание триглицеридов и уменьшает проявления стеатогепатита.

Результаты двух наблюдательных исследований предоставили доказательства более низкого потребления  $\omega_3$ -ПНЖК пациентами с НАЖБП.

В первом исследовании 45 больных НАЖБП сравнивали с 856 здоровыми лицами, сопоставимыми по возрасту и полу (Cortez-Pinto et al., 2006). Оценка диетологического анамнеза с помощью опросника FFQ показала значительно повышенное потребление  $\omega_6$ -ПНЖК и более высокое соотношение  $\omega_6/\omega_3$  у больных НАЖБП. Таким образом, качество потребляемых жиров может иметь большее значение, чем его количество. По мнению авторов, повышенное содержание  $\omega_6$ -ПНЖК в рационе может способствовать некрозу и воспалению в печени.

Во втором исследовании участвовали 349 добровольцев из общей популяции. Оценка диетологического анамнеза, проводившаяся также с использованием опросника FFQ, продемонстрировала более высокое потребление мяса ( $p < 0,001$ ), которое богато  $\omega_6$ -ПНЖК, и тенденцию ( $p = 0,056$ ) к более низкому потреблению рыбы, богатой  $\omega_3$ -ПНЖК, у пациентов с НАЖБП.

В двух клинических исследованиях была показана протекторная роль  $\omega_3$ -ПНЖК при НАЖБП.

В нерандомизированном открытом контролируемом исследовании Saranni и соавт. (2006) оценивали эффекты 1-летнего приема  $\omega_3$ -ПНЖК (комбинации эйкозапентаеновой — ЭПК — и докозагексаеновой — ДГК — кислот) в дозе 1000 мг/сут у 42 пациентов с НАЖБП по сравнению с 14 больными, отказавшимися от такого лечения и составившими контрольную группу. В группе  $\omega_3$ -ПНЖК наблюдали значительное снижение сывороточных уровней ферментов (АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы — ГГТ) и уменьшение содержания жира в печени (по данным ультрасонографии) по сравнению с контролем. В исследовании Tanaka и соавт. (2008) 23 пациента с НАСГ на протяжении года принимали ЭПК 2700 мг/сут, что привело к достоверному снижению уровня АЛТ. Семи больным по окончании лечения была проведена биопсия печени, показавшая уменьшение стеатоза, фиброза, баллонирования гепатоцитов и долькового воспаления у 6 пациентов. В обоих исследованиях масса тела больных оставалась стабильной.

Эффекты трансжирных кислот (ТЖК) у пациентов с НАЖБП специально не изучались, однако доказана их роль в развитии ассоциированных заболеваний, в частности СД, на основании чего их потребление при НАЖБП рекомендуется ограничить.

### Трансжирные кислоты

Потребление ТЖК связано с повышенным риском развития инсулинорезистентности и ишемической болезни сердца вследствие повышения уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов и С-реактивного белка и снижения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Это свидетельствует о том, что ТЖК могут способствовать развитию и прогрессированию НАЖБП.

В исследовании Machado и соавт. (2010) кормление мышей пищей с высоким содержанием ТЖК вызвало нарушение толерантности к глюкозе и НАСГ-подобные изменения в печени. Tetri и соавт. (2005) в эксперименте на животных попытались смоделировать западный образ жизни. Мышей кормили пищей с высоким содержанием ТЖК, жиров и фруктозы, при этом животным создавали условия, ограничивающие их подвижность. Изокалорийная замена ТЖК на свиной жир показала, что ТЖК играют важную роль в индукции стеатоза и повреждения печени.

### Мононенасыщенные жирные кислоты

Олеиновая кислота является преобладающей МНЖК в рационе человека; больше всего ее содержится в оливковом масле, а также авокадо и орехах. МНЖК положительно влияют на липидный профиль, снижая уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП и повышая соотношение «общий холестерин/холестерин ЛПВП». Метаанализ рандомизированных исследований с перекрестным дизайном, в которых сравнивались низкожировые высокоуглеводные диеты и диеты с высоким содержанием МНЖК у пациентов с СД 2 типа, показал, что повышенное потребление МНЖК улучшало профили липопротеинов и гликемический контроль. Диеты с высоким содержанием МНЖК снижали уровни триглицеридов и холестерина ЛПОНП натощак на 19 и 22% соответственно и умеренно повышали уровни холестерина ЛПВП (Garg et al., 1998).

У крыс, находящихся на диете MCD (с дефицитом холина и метионина), введение в рацион оливкового масла сопровождалось снижением аккумуляции триглицеридов в печени на 30%, уменьшением инсулинорезистентности, повышением выхода триглицеридов из печени и сниженным транспортом СЖК из периферической жировой ткани в печень (Hussein et al., 2007). У крыс сбалансированная диета, обогащенная оливковым маслом, приводила к разрешению стеатоза печени (Hernandez et al., 2007). В отличие от ПНЖК оливковое масло защищает от развития фиброза печени (Szende et al., 1994).

#### Связь между потреблением сахара, безалкогольных напитков и НАЖБП

Во всем мире безалкогольные сахаросодержащие напитки (БСН) являются ведущим источником искусственно добавленного сахара (Gaby et al., 2005). За последние годы потребление БСН как в развитых, так и в развивающихся странах значительно увеличилось. По данным Duffey и соавт. (2007), в США дети и взрослые ежедневно потребляют соответственно 172 и 175 ккал в виде БСН. Потребление БСН ассоциируется с повышенным риском развития ожирения, СД, метаболического синдрома, НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний, вероятно, вследствие избыточного поступления калорий и большого количества легкоусвояемых сахаров. Недавно в США было предложено ввести специальный налог на БСН с целью снижения потребления этих напитков и уменьшения затрат на лечение ассоциированных заболеваний.

Диета, богатая сахарозой, повышает синтез триглицеридов в печени. Как у животных, так и у людей, находящихся на диете, обогащенной сахарозой или фруктозой, развивается НАЖБП. Кроме того, БСН по типу колы содержат пищевой краситель карамель, характеризующийся высоким содержанием конечных продуктов гликозилирования, которые повышают инсулинорезистентность и обладают провоспалительным действием.

Недавно был опубликован ряд исследований, убедительно продемонстрировавших положительную связь между потреблением БСН и развитием НАЖБП.

В перекрестном исследовании (n=375, 1999-2001 гг.), проведенном израильскими учеными, было показано, что пациенты с НАЖБП потребляют больше БСН по сравнению с общей популяцией. Кроме того, повышенное потребление БСН ассоциировалось с повышенным риском развития НАЖБП независимо от пола, возраста, ИМТ и общей калорийности рациона (Zelber-Sagi et al., 2007).

В исследование Assu и соавт. (2008) включили 31 больного НАЖБП с нормальной массой тела без классических факторов риска и 30 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Было установлено, что пациенты с НАЖБП потребляли значительно больше искусственно добавленного сахара, при этом преобладающая его часть (43%) поступала в виде БСН и соков (в группе контроля – 8%). Другое исследование, проведенное этой же группой ученых, предоставило похожие результаты; избыточное потребление БСН (>500 ккал/сут) имело место у 80% пациентов с НАЖБП и у 17% участников контрольной группы (Abid et al., 2009).

По данным Ouyang и соавт. (2008), пациенты с НАЖБП потребляют фруктозосодержащих напитков в 2 раза больше, чем сопоставимые по полу, возрасту и ИМТ здоровые люди.

Недавно завершившееся крупное исследование с участием 437 пациентов с НАЖБП предоставило новые данные относительно того, как избыточное потребление фруктозосодержащих напитков способствует повреждению печени. С поправкой на пол, возраст, ИМТ и общую калорийность рациона потребление таких напитков ассоциировалось с достоверно

более высокой стадией фиброза (ОР 3,2 для  $\geq 7$  порций vs  $< 7$  порций в неделю) во всех возрастных группах и более низкой степенью стеатоза в группе пожилых больных (Abdelmalek et al., 2010).

Таким образом, вышеуказанные исследования идентифицировали важный модифицируемый фактор риска. Вопрос о потреблении БСН должен входить в рутинный сбор анамнеза у пациентов с НАЖБП, и всем таким больным следует рекомендовать отказаться от их потребления.

#### Западная модель питания и фастфуд

Изучение общих моделей питания лучше отражает реальную ситуацию, когда пациенты употребляют различные блюда и напитки, содержащие сложные комбинации нутриентов, которые могут взаимодействовать друг с другом и проявлять синергический эффект. Вышеприведенные исследования, в которых оценивались диетические предпочтения, предоставили доказательства, что ряд нутриентов и продуктов питания, входящих в состав рациона среднестатистического больного НАЖБП, можно рассматривать как нездоровую, или западную, модель питания. Эта модель подразумевает повышенное потребление сахарозы и фруктозы (в виде БСН), красного мяса, насыщенных жиров и холестерина и сниженное потребление рыбы,  $\omega_3$ -ПНЖК и некоторых витаминов (последнее может указывать на низкое потребление овощей и несбалансированность рациона в целом).

Потребление блюд фастфуда характеризуется мощной положительной ассоциацией с увеличением массы тела и инсулинорезистентностью. В исследовании CARDIA (15-летнее проспективное наблюдение 3031 взрослого в возрасте от 20 до 40 лет) участники, которые часто (не менее 3 раз в неделю) посещали рестораны фастфуда, набрали дополнительные 4,5 кг массы тела и имели в 2,5 раза более высокую инсулинорезистентность по сравнению с теми, кто посещал эти заведения редко (менее 1 раза в неделю) (Regeira et al., 2005).

Кормление экспериментальных животных «диетой кафетерия» (режим питания, схожий с фастфудом) вызывало повреждение печени (Tetri et al., 2008). Что произойдет, если такой же эксперимент провести у людей?

В исследование Cave и соавт. (2007) 18 здоровых молодых студентов на протяжении 4 нед придерживались диеты, включавшей не менее двух блюд фастфуда в день. Калорийность их рациона и масса тела увеличились, а значения индекса инсулинорезистентности НОМА удвоились. Кроме того, повысились сывороточные уровни триглицеридов и АЛТ. У 11 из 15 участников с исходно нормальными уровнями АЛТ они повысились уже через 1 нед от начала эксперимента; у 8 участников это повышение сохранялось на протяжении всего исследования, у 2 – в течение 6 мес. Таким образом, сбор анамнеза у пациентов с повышенными уровнями АЛТ должен включать вопросы не только о потреблении алкоголя и БСН, но и о недавнем неумеренном употреблении фастфуда.

К вероятным механизмам гепатотоксичности фастфуда относятся высокая энергетическая ценность и большие порции блюд, высокое содержание жиров (в т. ч. насыщенных) и легкоусвояемых углеводов, низкое содержание клетчатки, а также широкое использование таких продуктов, как кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы, карамель и красное мясо. Кроме того, во время приготовления многих блюд фастфуда образуются трансжиры, которые способствуют перегрузке печени СЖК и локальному воспалению.

Продолжение следует.

World Journal of Gastroenterology 2011; 17 (29): 3377-3389

Перевел с англ. Алексей Терещенко

# КАРСИЛ® –

## надасть печінці нових сил!

Показання до застосування\*:  
 Токсичні ураження печінки: для підтримуючого лікування у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями печінки або цирозом печінки

Дія – гепатопротекторна та антитоксична

### Карсил® Форте – гепатопротектор із зручною кратністю прийому!

**ПАНАЦЕЯ ПРЕПАРАТ РОКУ 2010**

80 таблеток, вагетек об'ємною  
**КАРСИЛ® 22,5 мг**  
 Таблетки, вкриті оболонкою  
 Силімарин

30 капсул  
**КАРСИЛ® ФОРТЕ 90 мг**  
 ГЕПАТОПРОТЕКТОР  
 Силімарин

ГЕПАТОПРОТЕКТОР

Представництво АД «Софарма» в Україні  
 пр. Московський, д. 9, 4 корпус,  
 2 этаж, офіс 4-203  
 Київ, 04073,  
 тел./факс: +38 (044) 351-1369/70/71