

Питание и физическая активность при НАЖБП: обзор эпидемиологических доказательств

Продолжение. Начало в № 17/2011.

Снижение веса

За прошедшие столетия проводились три типа исследований, посвященных роли снижения веса при НАЖБП.

В исследованиях 1960-х гг. оценивали низкокалорийные диеты, вызывающие выраженное снижение массы тела. Эти диеты основывались на голодании и употреблении специальных питательных смесей, при этом поведенческой терапии внимания не уделялось вообще. Вторая волна исследований (1990-е гг.) характеризовалась изучением более сбалансированных диет, иногда в сочетании с физической активностью; в некоторых работах уже упоминается поведенческая терапия, однако период наблюдения за пациентами, как правило, непродолжительный. Наконец, в исследованиях последних лет начали использоваться структурированные сбалансированные диеты, сочетающиеся с детальной программой поведенческой терапии, нацеленные на долгосрочную модификацию образа жизни.

В качестве примера первых исследований можно привести работы Rozental и соавт. (1967) и Drenick и соавт. (1970), в которых применяли голодание и низкокалорийные диеты (около 550 ккал/сут), что приводило к быстрому снижению массы тела. Стеатоз уменьшался у всех больных, однако у некоторых пациентов острая потеря веса вызывала повреждение печени, на что указывали усиление фиброза и фокальный некроз.

В исследовании Andersen и соавт. (1991), включившем 41 пациента с морбидным ожирением, низкокалорийная диета (400 ккал/сут) также обеспечила уменьшение стеатоза. Однако у 24% больных развилось легкое портальное воспаление ($p=0,039$) или невыраженный портальный некроз ($p=0,063$). Это исследование помогло установить верхнюю границу допустимой скорости снижения веса у пациентов с НАЖБП, так как ни у одного из больных, потерявших менее 1,6 кг/нед, фиброз не развился. Примечательно, что биохимические показатели улучшались независимо от гистологических изменений. В исследовании Palmer и соавт. (1990), в котором применяли похожую диету, снижение веса на $\geq 10\%$ у большинства пациентов приводило к нормализации исходно патологических печеночных проб; биопсия печени в этом испытании не проводилась.

В исследовании Ueno и соавт. (1997) значительно уменьшение стеатоза печени достигалось уже после 3 мес сбалансированной диеты, обеспечивавшей постепенное снижение веса. Воспаление и фиброз в печени также уменьшились, но незначительно, что, по-видимому, связано с коротким периодом наблюдения.

Huang и соавт. (2005) на протяжении года наблюдали 15 пациентов, лечение которых включало поведенческую терапию, регулярные консультации диетолога и групповые занятия с психологом. У 9 больных, потерявших в среднем 7% исходного веса, тяжесть НАСГ уменьшилась; у остальных 6 участников, вес которых оставался стабильным, показатели тяжести заболевания не изменились.

Исследование Promrat и соавт. (2010) является одним из немногочисленных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), в которых оценивалось снижение веса при НАЖБП. Больных НАСГ ($n=32$) рандомизировали в группу интенсивной модификации образа жизни

и группу простого информирования о здоровом образе жизни (контроль); наблюдение продолжалось 48 нед. Умеренную сбалансированную диету сочетали с умеренно интенсивными физическими нагрузками, преимущественно ходьбой с шагомером. В качестве классических поведенческих стратегий использовались самостоятельный мониторинг физической активности и принятия пищи, техника контроля стимулов, техника поиска и решения проблем и др. В основной группе оценка гистологической активности НАСГ (NAS) значительно улучшилась по сравнению с контрольной группой. У пациентов, достигших снижения массы тела $>7\%$, наблюдалось достоверное уменьшение стеатоза, долькового воспаления и баллонирования и улучшение NAS по сравнению с больными, вес которых снизился меньше. В исследовании Harrison и соавт. (2009) для достижения значимого улучшения NAS требовалось несколько большее снижение массы тела — $>9\%$, однако стеатоз уменьшался уже при снижении веса на 5%.

Недавно завершилось еще одно РКИ, в котором оценивали влияние 12-месячной интенсивной модификации образа жизни на стеатоз печени у пациентов с СД 2 типа. Модификация подразумевала умеренное ограничение калорий и физические нагрузки под контролем специалистов; больные контрольной группы получали общие рекомендации по питанию и физической активности. Через 12 мес группа интенсивной модификации достоверно отличалась от контрольной группы значительно большим снижением веса ($-8,5\%$ vs $-0,05\%$; $p<0,01$) и более выраженным уменьшением стеатоза ($-50,8\%$ vs $-22,8\%$; $p=0,04$). Вмешательство также было эффективным в профилактике НАЖБП: через 12 мес заболевание было диагностировано у 3 и 26% пациентов основной и контрольной групп соответственно, на момент включения не страдавших НАЖБП (Lazo et al., 2010).

В трех относительно крупных исследованиях изучалось влияние диеты на уровни АЛТ.

В исследовании Suzuki и соавт. (2005) в ходе ежегодного профилактического осмотра в общей популяции отобрали 348 мужчин с повышенными уровнями АЛТ. Участникам выдали брошюры по модификации образа жизни; наблюдение осуществлялось 3 раза в год. Через год у всех пациентов вес снизился на $\geq 5\%$, а у 136 участников уровни АЛТ нормализовались. Во втором исследовании 136 пациентов с повышенными печеночными ферментами рандомизировали на три группы: умеренно или низкоинтенсивной модификации образа жизни (соответственно 6 консультаций за 10 нед или 3 консультации за 4 нед) и группу контроля. Снижение уровней печеночных ферментов и процент пациентов, достигших уменьшения массы тела, были наибольшими в группе умеренно интенсивной модификации и наименьшими в группе контроля (George et al., 2009). В третьем исследовании у 67 пациентов с НАЖБП осуществляли амбулаторную модификацию образа жизни, включавшую посещение врача и консультацию диетолога каждые 3 мес. Через 6 мес наблюдалось значительное улучшение таких показателей, как масса тела, печеночно-селезеночный индекс и активность ферментов печени (Oza et al., 2009).

Главным препятствием к демонстрации терапевтической эффективности снижения веса при НАЖБП было отсутствие гистологической верификации (в большинстве

исследований) либо малый размер выборки и недостаточная статистическая сила в испытаниях, где биопсия печени проводилась, что связано с инвазивным характером вмешательства. На сегодня установлено, что снижение АЛТ и регрессия стеатоза по данным визуализирующих исследований не могут рассматриваться как показатели терапевтического эффекта — их необходимо подкреплять результатами биопсии печени. Так, некоторые диеты могут снижать уровни печеночных ферментов, но при этом вызывать повреждение печени, обнаруживаемые только при гистологическом исследовании.

Несмотря на определенные ограничения, результаты вышеуказанных исследований в целом были сопоставимы и позволяют говорить о том, что снижение веса является эффективным лечением НАЖБП.

Физическая активность

Как и диетологические вмешательства, повышенная физическая активность (ФА) характеризуется низким долгосрочным комплаенсом — в среднем 20% после 2 лет наблюдения.

В многочисленных исследованиях показано, что повышенная ФА снижает риск развития СД 2 типа, артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушенной толерантности к глюкозе и метаболического синдрома и уменьшает инсулинорезистентность. Следовательно, ФА может играть важную роль в лечении пациентов с НАЖБП.

В нескольких наблюдательных исследованиях была установлена обратная корреляция между ФА в свободное от работы время (т. н. кардиореспираторным фитнесом) и распространенностью НАЖБП.

В проведенном нами исследовании группа пациентов с НАЖБП ($n=349$) по сравнению с общей популяцией характеризовалась более низкой ФА вне работы (ФА в целом, аэробной и резистивной ФА). После поправки на инсулинорезистентность, уровни адипонектина, пищевые привычки и ИМТ независимым предиктором НАЖБП осталась только резистивная ФА (Zelber-Sagi et al., 2008). В другом крупном исследовании ($n=218$ мужчин) была продемонстрирована не зависящая от ИМТ обратная корреляция между категориями фитнеса и распространенностью НАЖБП (Church et al., 2006). В небольшом исследовании с участием 37 больных НАЖБП кардиореспираторный фитнес был ниже в подгруппе пациентов с НАСГ по сравнению с участниками без НАСГ (Krasnoff et al., 2008).

Наличие у ФА благоприятных эффектов подтверждается результатами недавно завершившихся клинических исследований.

В исследовании George и соавт. (2009) 141 пациента с диагнозом НАЖБП, установленным на основании повышенных печеночных ферментов в отсутствие других причин патологии печени, рандомизировали в группу ФА (3-месячное консультирование по ФА на трех уровнях интенсивности) и группу контроля. У пациентов, увеличивших ФА на ≥ 60 мин/нед ($n=85$), значительно снизились масса тела (в среднем на 2,4 кг), индекс инсулинорезистентности НОМА и уровни всех печеночных ферментов. Примечательно, что улучшение этих показателей не зависело от изменений веса.

Johnson и соавт. (2009) с помощью МРТ и ^1H -МРС оценивали влияние краткосрочных (4 нед) аэробных физических нагрузок

на содержание жира в печени, крови, передней брюшной стенке и мышцах у 18 мужчин и женщин с ожирением, ведущих малоподвижный образ жизни. После 4 нед аэробных нагрузок (занятий на велотренажере по 30–45 мин 3 р/нед) содержание триглицеридов в печени уменьшилось на 21%, объем висцеральной жировой ткани — на 12%, уровень СЖК в плазме — на 14%. Важно отметить, что масса тела и рацион участников исследования не изменились, т. е. полученный эффект достигнут исключительно благодаря аэробной ФА.

Kantarzis и соавт. (2009) установили, что наиболее значимым фактором, определяющим благоприятное влияние ФА на состояние печени, является более высокий исходный уровень кардиореспираторного фитнеса. Однако следует помнить, что последний зависит не только от привычек человека, но и от его генетики.

В исследовании Van Der Heijden и соавт. (2010) 12 подростков с ожирением включили в 3-месячную программу резистивных физических нагрузок (1 ч \times 2 р/нед), охватывающих все группы мышц. Участие в программе привело к значительному увеличению мышечной силы и безжировой массы тела. Содержание жира в печени не изменилось, однако значительно улучшилась чувствительность к инсулину и уменьшилась скорость продукции глюкозы в печени. В целом резистивные физические нагрузки можно рассматривать как альтернативу у пациентов, имеющих физические ограничения и/или недостаточную мотивацию для аэробной ФА.

Благоприятный эффект ФА при НАЖБП не ограничивается снижением веса. Физические нагрузки даже в отсутствие каких-либо изменений массы тела и его состава могут улучшать чувствительность к инсулину и гомеостаз глюкозы. Наиболее вероятно, что ФА увеличивает количество и/или чувствительность инсулиновых рецепторов в мышечной ткани и таким образом повышает доставку инсулина и глюкозы в мышцы. Кроме того, ФА положительно влияет на метаболизм СЖК путем улучшения окислительного статуса липидов во всем организме. Физические нагрузки уменьшают накопление триглицеридов в печени и захват гепатоцитами и СЖК.

В последнее время большое внимание уделяется резистивным физическим нагрузкам как вспомогательному инструменту в программах ФА. Установлено, что резистивные нагрузки на фоне отсутствия снижения веса значительно улучшают чувствительность к инсулину, уменьшают гликемию натощак и объем абдоминального жира (Ibanez et al., 2005). Tsuzuku и соавт. (2007) продемонстрировали, что резистивные нагрузки, осуществляемые без специальных тренажеров, с использованием веса собственного тела как груза, являются эффективными в уменьшении объема висцерального жира и улучшении метаболического профиля при отсутствии снижения массы тела. Результаты рандомизированного исследования, в котором сравнивалось влияние аэробных и резистивных физических упражнений на факторы коронарного риска, показали, что только резистивные нагрузки уменьшают содержание жира в теле с параллельным увеличением безжировой массы (Banz et al., 2003). Метаанализ, проведенный с целью сравнения эффектов аэробных нагрузок и упражнений на поднятие веса, показал, что последние обеспечивали более выраженное увеличение безжировой массы тела

(Ballor et al., 1991). Увеличение мышечной массы может улучшить чувствительность к инсулину посредством повышения доступного депо глюкозы и, следовательно, уменьшения количества инсулина, необходимого для поддержания нормальной толерантности к глюкозе.

Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США) и Американская ассоциация сердца (AHA) рекомендуют всем взрослым ≥ 30 мин умеренной/интенсивной ФА в большинство (желательно – во все) дней в неделю или ≥ 20 мин интенсивных резистивных нагрузок ≥ 3 раз в неделю. Несмотря на то что эти рекомендации широко представлены в американских СМИ, лишь 27,7% взрослых граждан США придерживаются рекомендуемых уровней умеренной/интенсивной ФА, а 29,2% вообще не совершают никакой ФА вне работы.

У пациентов с НАЖБП комплаенс может быть еще ниже вследствие такого симптома, как общая слабость, которая у таких больных встречается достоверно чаще, чем в общей популяции, и ассоциируется с малоподвижным образом жизни и повышенной сонливостью в дневное время (Newton et al., 2008).

Следует отметить, что малоподвижный образ жизни сам по себе ассоциируется с метаболическим статусом. Так, время, проведенное в малоподвижном состоянии, измеренное объективно с помощью индивидуально калиброванного пульсометра, положительно коррелировало с уровнем инсулина натощак независимо от времени, затраченного на умеренную и интенсивную ФА (Helmerhorst et al., 2009).

К внешним факторам, снижающим мотивацию к ФА, относятся среда, поощряющая использование автомобиля вместо ходьбы (например, отсутствие тротуаров), а также значительное преобладание стимулов, не способствующих ФА (телевидение, компьютер и т. д.).

Потенциальные терапевтические вмешательства в рацион

Витамин Е

Лечение витамином Е (α -токоферолом) в высоких дозах – 300-1000 МЕ/сут (для сравнения: рекомендованное суточное поступление – около 300 МЕ) – продемонстрировало неоднозначные результаты: снижение печеночных ферментов в неконтролируемых исследованиях и отсутствие дополнительного эффекта на фоне модификации образа жизни в контролируемых испытаниях.

В недавно завершившемся РКИ 247 пациентов с НАСГ без СД рандомизировали на три группы для получения пиоглитазона 30 мг/сут, витамина Е 800 МЕ/сут ($n=84$) или плацебо ($n=83$) в течение 3 лет. По сравнению с плацебо только терапия витамином Е ассоциировалась с достоверно более высокой частотой улучшения НАСГ (43 vs 19%; $p=0,001$). Уровни АЛТ и АСТ значительно снижались в обеих группах активной терапии по сравнению с плацебо, и оба препарата ассоциировались со снижением стеатоза (но не фиброза) печени (Sanyal et al., 2010). Несмотря на эти многообещающие результаты, в РКИ лечение высокими дозами витамина Е ассоциировалось с повышенным риском геморрагического инсульта (Sesso et al., 2008) и более высокой общей смертностью (Bjelakovic et al., 2008).

Витамин D

В настоящее время появляется все больше данных о том, что витамин D может играть важную роль в модификации риска кардиометаболических исходов, включая СД 2 типа, артериальную гипертензию и кардиоваскулярные заболевания. У пациентов с повышенным риском развития СД 2 типа сывороточные уровни 25(OH)D₃ независимо от других факторов ассоциируются с чувствительностью к инсулину и функцией β -клеток (Kawaguchi et al., 2010).

Targher и соавт. (2007) установили, что концентрации витамина D в сыворотке

коррелируют с вероятностью наличия НАЖБП. Исследователи определили сывороточные уровни 25(OH)D₃ у 60 пациентов с верифицированной при помощи биопсии НАЖБП и у 60 сопоставимых по полу, возрасту и ИМТ здоровых добровольцев и установили сниженные уровни у больных НАЖБП ($51,0 \pm 22$ vs $74,5 \pm 15$ нмоль/л; $p < 0,001$). Различия в концентрации 25(OH)D₃ между группами не зависели от пола, возраста, ИМТ, уровня креатинина и кальция в крови, индекса инсулинорезистентности НОМА и наличия метаболического синдрома. Кроме того, у пациентов с НАЖБП сниженные концентрации 25(OH)D₃ тесно коррелировали с гистологической тяжестью стеатоза, некротического воспаления и фиброза печени (во всех случаях $p < 0,001$).

Nseir и соавт. (2010) изучали ассоциацию между концентрацией витамина D, стеатозом печени и ишемической болезнью сердца (ИБС; определенной как стеноз $>50\%$ по крайней мере одной крупной коронарной артерии по данным КТ) у 60 пациентов с НАЖБП и 30 сопоставимых по полу и возрасту здоровых добровольцев. У больных НАЖБП отмечены более низкие уровни витамина D (13 ± 9 vs 31 ± 4 нг/мл; $p < 0,001$), при этом тяжелый дефицит витамина D (< 12 нг/мл) был достоверным предиктором поражения коронарных артерий (ОР 2,5; 95% ДИ 1,5-4,6) независимо от наличия метаболического синдрома.

Выводы

НАЖБП – не только хроническое заболевание печени и компонент метаболического синдрома, но и фактор риска ИБС и СД 2 типа. Соответственно, при условии ранней, еще до развития других метаболических осложнений, диагностики НАЖБП лечение этого заболевания будет способствовать первичной профилактике ИБС и СД 2 типа.

В свою очередь, для профилактики и лечения НАЖБП необходимо выявлять модифицируемые факторы риска, среди которых нездоровое питание, низкий уровень ФА и ожирение.

На основании доступных на сегодня данных больным НАЖБП с избыточной массой тела и ожирением рекомендуется постепенное снижение веса на 5-10%. Залогом долгосрочного успеха в модификации образа жизни является установка реальных целей, так как пациенты с ожирением склонны иметь нереалистичные ожидания по снижению веса (около 25-35%), которые в случае неосуществления приводят к нежелательным эффектам, таким как снижение самооценки и удовлетворенности от приема пищи.

Кроме того, всем пациентам с НАЖБП – как страдающим ожирением, так и с нормальной массой тела – необходимо разъяснять, что польза здорового питания не ограничивается одним лишь снижением веса. Таким больным следует рекомендовать уменьшить содержание в рационе насыщенных жиров и трансжирных кислот и увеличить потребление ПНЖК, особенно ω_3 , а также свести к минимуму потребление напитков, содержащих сахар (в том числе фруктовых соков, богатых фруктозой). Вместо красного мяса, колбасных изделий и копченостей рекомендуется употреблять рыбу. Минимизация потребления фастфуда также поможет придерживаться здоровой диеты.

Для поддержания достигнутых изменений образа жизни необходимо сочетать обучающие, поведенческие и мотивационные стратегии, что легче всего может осуществить мультидисциплинарная команда, включающая диетологов, психологов и тренеров по физическим нагрузкам.

«Пусть пища будет твоим лекарством», – говорил Гиппократ, и эти слова следуют донести всем пациентам с НАЖБП.

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

Перевел с англ. Алексей Терещенко



КАРСИЛ® –

надасть печінці нових сил!

- ✓ КАРСИЛ – гепатопротектор №1 в Україні
- ✓ Має антитоксичну дію
- ✓ Покращує мікроциркуляцію в печінці

Карсил® Форте – гепатопротектор із зручною кратністю прийому!

ПАНАЦЕЯ ПРЕПАРАТ РОКУ 2010

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