

УДК 616.36-056.52:616.1

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: МАРКЕР РИСКА ИЛИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ?

М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, Б. А. Лемперт, П. А. Бакумов

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов*

Обзор посвящен данным о быстро растущем числе клинических доказательств ассоциации неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с риском сердечно-сосудистых заболеваний. Обсуждается тесная связь НАЖБП с компонентами метаболического синдрома, интерес к его предполагаемой роли в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания.

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: RISK MARKER OR PATHOGENETIC FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASES?

M. E. Statcenko, S. V. Tyrkina, B. A. Lempert, P. A. Bakymov

This review focuses on the rapidly expanding body of clinical evidence that supports a strong association between nonalcoholic fatty liver disease and the risk of cardiovascular disease. Recognition of the importance of nonalcoholic fatty liver disease and its strong association with the metabolic syndrome stimulated interest in its putative role in the development and progression of cardiovascular disease.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, cardiovascular disease.

В последнее десятилетие отмечается рост распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая является самым распространенным заболеванием печени и составляет 20—30 % общей популяции населения. Встречаемость НАЖБП увеличивается до 70—90 % среди пациентов, страдающих ожирением или сахарным диабетом [10].

Результаты эпидемиологического исследования DIREG_L_01903, проведенного в 2007 г. в России, свидетельствуют о высокой встречаемости этой патологии и у жителей РФ — у 27 % пациентов, обратившихся к терапевтам поликлиник по разным поводам, была диагностирована НАЖБП. Основными факторами риска развития НАЖБП у этих пациентов были артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия, то есть компоненты метаболического синдрома (МС) [1, 4].

В настоящее время НАЖБП (поражение печени у лиц, не злоупотребляющих алкоголем или не употребляющих алкоголь) рассматривается как заболевание, при котором степень поражения печени может варьировать от простого отложения жира без фиброзных или некротических воспалительных изменений до развития неалкогольного стеатогепатита с различной степенью выраженности фиброза, некроза и воспаления, что в дальнейшем прогрессирует в цирроз или гепатоцеллюлярную кар-

циному [3, 8]. Морфологическим критерием жирового гепатоза, по мнению Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, является содержание триглицеридов в печени свыше 5—10 % от сухой массы [38].

Эпидемиологически различают первичную (метаболическую) и вторичную формы НАЖБП (развивающуюся на фоне разных патологических факторов): алиментарные нарушения — переизбыток, голодание, длительное парентеральное питание, квашиоркор, воздействие некоторых лекарственных препаратов, гепатотропных ядов, развитие синдрома избыточного бактериального роста в кишке, энтериты разной этиологии, выраженная внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Регистрируется НАЖБП и при ряде генетически ассоциированных заболеваний, таких как болезнь Вильсона-Коновалова, острая жировая печень беременных и др.

Метаболическая форма ассоциируется с ожирением, диабетом типа 2 и гиперлипидемией, в связи с чем стеатогепатоз в последнее время рассматривается в рамках метаболического синдрома [26]. Именно ассоциация НАЖБП с МС определяет интерес к оценке потенциальной роли этой патологии в развитии и прогрессировании кардиоваскулярных заболеваний.

Мета-анализ семи исследований, включающих около 3500 человек, продемонстрировал, что НАЖБП, диаг-

ностируемая по данным ультразвукового исследования, в высокой степени коррелирует с увеличением толщины интима-медиа сонной артерии и увеличением распространенности атеросклеротических бляшек [53]. Отмечено расстройство эндотелийзависимой поток-опосредованной вазодилатации [67], а также увеличение толщины интима-медиа сонной артерии (рассматриваемых в настоящее время как ранние маркеры субклинического атеросклероза), не зависящих от ожирения и других установленных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [12, 25, 58, 68]. В исследовании Targher G. (2006) продемонстрировано, что изменения толщины интима-медиа сонной артерии возникают уже на ранних стадиях гистологически доказанного стеатоза печени и прогрессируют по мере утяжеления гистологических проявлений НАЖБП, независимо от классических факторов сердечно-сосудистого риска, резистентности к инсулину и компонентами МС [60]. Продемонстрирована достоверная корреляционная связь между тяжестью НАЖБП, содержанием сывороточного адипонектина и увеличением показателей скорости пульсовой волны, особенно у женщин [24]. Отмечено, что даже в отсутствии ожирения, артериальной гипертензии и сахарного диабета типа 2 у молодых пациентов с НАЖБП присутствуют эхокардиографические признаки дисфункции левого желудочка [23], а по данным магниторезонансной спектроскопии с фосфором [31] — нарушения энергетического метаболизма миокарда [42]. Интересны результаты недавнего исследования, продемонстрировавшего, что у пациентов с НАЖБП при прочих равных условиях значимо выше степень гипертрофии левого желудочка [19]. Полученные данные позволили предположить, что НАЖБП является ранним маркером и медиатором атеросклеротического процесса [61].

По данным литературы, пациенты с диагностированной НАЖБП имеют более высокую распространенность кардиоваскулярных заболеваний и, прежде всего, ишемической болезни сердца [30], степень тяжести которой, по данным коронарной ангиографии, коррелировала с проявлениями НАЖБП [7, 56], но не традиционными факторами риска [34]. В исследовании Diabetes Care work study, включающим около 3000 пациентов с сахарным диабетом типа 2, распространенность коронарных, цереброваскулярных и периферических сосудистых заболеваний была достоверно выше среди пациентов с НАЖБП, независимо от традиционных факторов риска, длительности диабета, степени гликемического контроля, использования гиполипидемических, гипогликемических, гипотензивных или антитромбоцитарных препаратов и компонентов МС [62]. Аналогичные результаты были получены и в когорте взрослых пациентов с сахарным диабетом типа 1 [64]. Более того, НАЖБП (по данным оценки магниторезонансной спектроскопии) была ассоциирована со снижением перфузии миокарда у пациентов с диабетом типа 2 и диагностированной ишемической болезнью сердца, независимо от традиционных факторов риска, висцеральной жировой массы, а также чувствительности к инсулину [27].

В группе пациентов с НАЖБП отмечается более высокая общая и сердечно-сосудистая смертность [6, 48]. Ekstedt M. с соавт. (2006) показал, что 14-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом был вдвое выше, чем в общей популяции [18]. Более того, Soderberg C. с соавт. (2010) отметили, что именно неалкогольный стеатогепатит (но не гепатоз) ассоциируется с более высокой общей и сердечно-сосудистой смертностью пациентов, наблюдаемых в течение 28 лет [52].

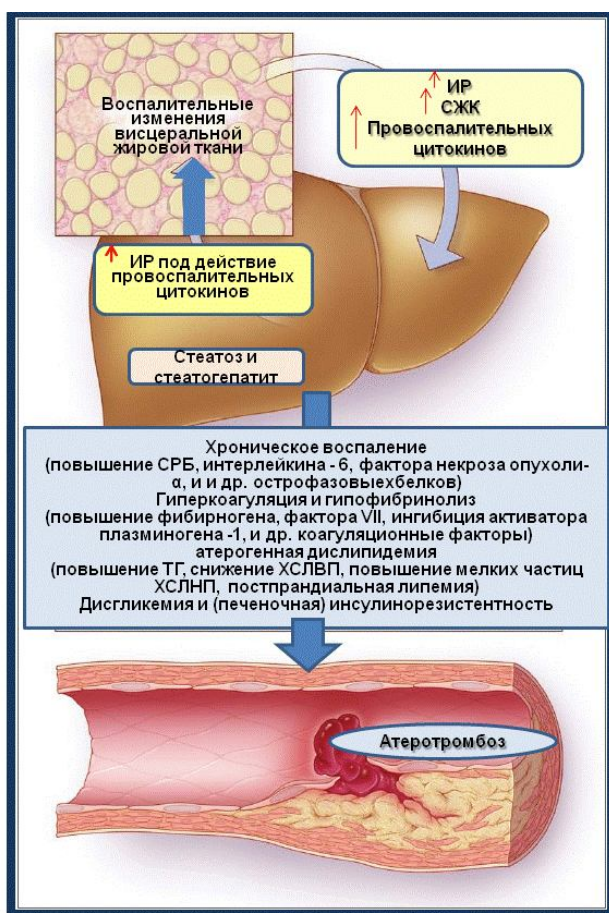
Большое количество крупных популяционных исследований, использующих показатели гиперферментемии в качестве суррогатных маркеров НАЖБП, отметили высокий риск сердечно-сосудистой смертности, ассоциированный с повышением уровня гаммаглутамилтранспептидазы [28, 29, 47, 49, 69], которая рассматривается в настоящее время не только как маркер НАЖБП, но и независимый, долгосрочный предиктор сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин [16, 21, 31, 63]. А в исследовании Sung K. C. с соавт. (2008), включающим более 30 000 пациентов с НАЖБП, отмечено увеличение 10-летнего риска сердечно-сосудистых событий $\geq 10\%$ (оцениваемой по Фрамингемской шкале) в 5,3 раза у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и повышенным уровнем аланиновой трансаминазы [57]. В некоторых работах отмечено, что появление ультразвуковых признаков НАЖБП, еще не сопровождающихся гиперферментемией, значимо повышает риск сердечно-сосудистых событий [47]. Интересна работа Nagauchi M. с соавт., в которой показано, что при диагностике ультразвуковых признаков НАЖБП в когорте здоровых взрослых коррелировала с повышением риска развития несмертельных сердечно-сосудистых событий независимо от кардиометаболических факторов [46].

Каковы же механизмы, опосредующие столь несомненную связь между НАЖБП и риском развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний? До настоящего времени четкого ответа на этот вопрос нет. Близкие корреляционные взаимосвязи между НАЖБП, абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью и их последствиями делают дифференциацию причинно-следственных связей, лежащих в основе повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с НАЖБП чрезвычайно трудной задачей.

Действительно, отмечается высокая частота встречаемости традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с НАЖБП, а также взаимобусловленность этих традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с формированием НАЖБП: доказано, что все они с той же степенью могут привести к метаболическому поражению печени и развитию НАЖБП. Так, известное исследование Dionysos study продемонстрировало наличие гистологически подтвержденного стеатоза печени у 46 % пациентов с ожирением [11]. При этом отмечается и обратная связь: у больных НАЖБП ожирение выявляется в 30—100 % случаев, диабет типа 2 — в 10—75 %, гиперлипидемия — в 20—92 % случаев. У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) более чем в

50 % выявляется НАЖБП без других факторов риска развития болезней печени, а АГ, особенно систолическая, является независимым предиктором НАЖБП [17]. В настоящее время хорошо известно, что в формировании НАЖБП играют роль четыре основных патогенетических механизма: липотоксичность свободных жирных кислот (СЖК), инсулинорезистентность (ИР), формирование системного воспалительного ответа, а также активация процессов оксидативного стресса и липидной перекисидации (ПОЛ) [33].

На рис. представлены возможные механизмы, определяющие формирование сердечно-сосудистой патологии у пациентов с НАЖБП.



ИР — инсулинорезистентность; СЖК — свободные жирные кислоты; СРБ — С-реактивный белок; ХСЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХСЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

Рис. Возможные механизмы, способствующие возникновению ССЗ у пациентов с НАЖБП [65]

Биологические механизмы, потенциально ответственные за ускорение атерогенеза при НАЖБП, вероятно, обусловлены той ролью, которую играет висцеральная жировая ткань и ее системные воспалительные изменения (в том числе свободные жирные кислоты, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), С-реактивный белок (СРБ), моноцитарный белок хематоксиса 1 и другие провоспалительные цитокины [9, 15,

39, 54, 66]) в формировании поражения печени как органа-мишени, с одной стороны, с другой, печень выступает как источник формирования проатерогенных молекул, усиливающих повреждение сосудистой стенки, обуславливающих целый каскад воспалительных реакций, приводящий, в конечном итоге, к повреждению гладкомышечных клеток, эндотелиальной дисфункции [67]. Показано, что развитие гепатостеатоза сопровождается повышенной продукцией интерлейкина-6 и других провоспалительных цитокинов гепатоцитами и непаренхиматозными клетками, включая купферовские и звездчатые клетки печени, играющие главную роль в фиброгенезе, и в итоге — формирование фиброза и цирроза [15, 54, 66]. Системные воспалительные изменения жировой ткани могут являться одним из ранних этапов в цепи событий, приводящих не только к формированию дальнейших сердечно-сосудистых событий [35, 59, 70, 71], но и резистентности к инсулину, и не только у лиц с избыточной массой тела и ожирением [39]. ИР является одним из патогенетических факторов риска НАЖБП [72]. Но и в этом случае печень выступает как дальнейший катализатор тканевой инсулинорезистентности и дальнейших сердечно-сосудистых событий. Это подтверждают и результаты исследования [51], в котором участвовали лица с нормальной или умеренно повышенной массой тела. Было показано, что содержание жировой ткани в печени, установленное с помощью протонной спектроскопии, не зависело от индекса массы тела, количества висцерального или подкожного жира, определяемого методом магниторезонансной томографии (МРТ), но существенно коррелировало с концентрацией инсулина натощак и уровнем триглицеридов (ТГ) в сыворотке. Большой интерес представляет работа Lautamaki Riikka с соавт. (2006), в которой (по данным позитронной эмиссионной томографии) продемонстрирована достоверная корреляционная связь между степенью выраженности стеатоза печени и формированием миокардиальной инсулинорезистентности и снижением коронарного резерва у больных СД типа 2 [27]. НАЖБП сопутствует утолщению слоя эпикардиальной жировой ткани, что данным Perseghin и соавт. (2009) при толщине этого слоя более 5 мм ассоциируется с ИР и ростом риска сердечно-сосудистых катастроф [43].

Abdeen M. B. с соавт. (2006) отметил, что кардио-метаболический синдром (совокупность метаболических, кардиоваскулярных, ренальных и системных воспалительных изменений, возникших в связи с ИР и играющих ключевую патогенетическую роль в поражении органов-мишеней), высвобождение про-атерогенных факторов (С-реактивного белка, фибриногена, активатора ингибитора плазминогена-1 и других провоспалительных цитокинов, опосредованных НАЖБП), по сути, поддерживая общую ИР, атерогенную дислипидемию, способствуют прогрессированию кардиоваскулярных заболеваний [5], что позволяет рассматривать печень не только как орган-мишень при ИР, но и в качестве медиатора развития атеросклероза [22, 26].

Патофизиология НАЖБП заключается во внутрипеченочном накоплении жира в форме ТГ, в котором ИР, как было указано выше, играет важную роль, облегчая транспорт СЖК в печень из висцеральных жировых запасов или в результате периферического липолиза [13]. Говоря о роли СЖК в патогенетическом каскаде, следует отметить, что и в этом случае печень выступает и как орган-мишень поражения и как орган, участвующий в дальнейшем системном воспалительном ответе и формировании сердечно-сосудистого риска. Накопление СЖК в гепатоцитах приводит к нарушению внутриклеточной транскрипции ядерного фактора κВ (NF-κВ) и с-Jun N-терминальной киназы (JNK) [15, 54, 66], что, по данным экспериментальных исследований, может способствовать формированию ИР на уровне печени [50]. С другой стороны, активация ингибитора NF-κВ бетакиназы определяет дальнейшую продукцию клетками печени провоспалительных цитокинов, играющих роль как в дальнейшем прогрессировании повреждения гепатоцита [15, 54, 66], так и формировании ССЗ [16, 63].

Нарушение метаболизма СЖК — ключевое событие, ведущее к дальнейшему прогрессированию атерогенной дислипидемии: повышенные уровни СЖК приводят к снижению образования холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП), к образованию крайне атерогенных мелких плотных частиц холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП) и к повышению плазменных уровней триглицеридов. Более того, повышенный уровень СЖК вызывает в митохондриях синтез активных форм кислорода, что ведет к окислению ХЛПНП и к модификации ХЛПВП, что, в свою очередь, индуцирует воспалительный процесс в стенках сосудов, ведет к активации атерогенеза и к ишемическому повреждению миокарда. У пациентов с острым коронарным синдромом и сердечной недостаточностью повышенный уровень СЖК ассоциируется с повышенным уровнем катехоламинов и натрийуретического пептида, вносит вклад в развитие миокардиальной дисфункции и оказывает проаритмический эффект, наконец, их окисление является более кислородозатратным процессом, нежели гликолиз [45]. Нарушения липидного метаболизма являются одними из ключевых факторов в патогенезе атеросклероза. У 52 % больных НАЖБП и ожирением выявляется атерогенная дислипидемия с повышением уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, гипертриглицеридемией и снижением липопротеинов высокой плотности [2], что также может быть ассоциировано с развитием кардиоваскулярной патологии, особенно в связи с нарушениями постпрандиальной фазы липемии [32, 37]. Обращает на себя внимание тот факт, что формирование атерогенной дислипидемии, по данным Фрамингемского исследования, развитие гепатостеатоза сопровождается формированием нарушений гликемии и дислипидемией независимо от висцерального жира и других проявлений ожирения [40, 55].

Pessoyre D. с соавт. (2000) предположили, что наличие окисляемого жира в печени достаточно для запуска каскада перекисного окисления липидов (ПОЛ)

[41]. Перекисное окисление липидов в печени может приводить к образованию потенциально токсичных промежуточных продуктов, которые запускают и поддерживают каскад воспалительных реакций в печени, обуславливают формирование митохондриальной дисфункции [41, 73]. Под влиянием продуктов ПОЛ в субэндотелиальном пространстве Диссе происходит активация липоцитов печени, что является, как это было отмечено выше, предиктором развития фиброза печени [14].

Таким образом, накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с НАЖБП зависит не только от традиционных факторов риска ССЗ и компонентов МС. В настоящее время неизвестно, возможно ли предотвратить или замедлить развитие и прогрессирование ССЗ при лечении НАЖБП. Остается дискуссионным ее прогностическое значение в стратификации сердечно-сосудистого риска. Тем не менее, имеющиеся данные означают, что выявление НАЖБП уже на стадии ультразвуковых изменений повышает риск ССЗ, требует скрининг, тщательный мониторинг и оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний у всех пациентов с НАЖБП. Такие пациенты, особенно с проявлениями неалкогольного стеатогепатита, являются кандидатами не только для раннего лечения этого заболевания печени, но и связанных с ним сердечно-сосудистых факторов риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елисеева Л. Н., Бледнова А. Ю., Бочарникова М. И. и др. // Российские медицинские вести. — 2010. — № 1 (15). — С. 47—53.
2. Корнеева О. Н., Драпкина О. М., Павлов Ч. С. и др. // Consilium medicum (приложение Гастроэнтерология). — 2007. — № 2. — С. 18—21.
3. Недогода С. В., Санина Т. Н., Почепцов Д. А. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2009. — № 3 (31). — С. 3—11.
4. Никитин И. Г. // Российские медицинские вести. — 2010. — № 1 (15). — С. 41—46.
5. Abdeen M. B., Chowdhury N. A., Hayden M. R., et al. // J Cardiometab Syndr. — 2006. — Vol. 1 (1). — P. 36—40.
6. Adams L. A., Lymp J. F., St Sauver J., et al. // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129. — P. 113—121.
7. Alper A. T., Hasdemir H., Sahin S., et al. // Turk Kardiyol Dern Ars. — 2008. — Vol. 36. — P. 376—381.
8. Angulo P. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 1221—1231.
9. Badman M. K., Flier J. S. // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132. — P. 2103—2115.
10. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., et al. // Hepatology. — 2005. — Vol. 42. — P. 44—52.
11. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., et al. // Hepatology. — 2007. — Vol. 46 (5). — P. 1387—1391.
12. Brea A., Mosquera D., Martin E., et al. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 2005. — Vol. 25. — P. 1045—1050.
13. Bugianesi F., McCullough A. J., Marchesini G. // Hepatology. — 2005. — Vol. 42. — P. 987—1000.
14. Day C. P. // Best Practise & Research Clinical Gastroenterology. — 2002. — Vol. 16. — P. 663—678.
15. Day C. P. // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 207—210.

16. De Alwis N. M. W., Day C. P. // *J Hepatol.* — 2008. — Vol. 48, Suppl. 1. — P. 104—112.
17. Dixon J. B., Bhathal P. S., O'Brien P. E. // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 121. — P. 91—100.
18. Ekstedt M., Franzen L. E., Mathiesen U. L., et al. // *Hepatology.* — 2006. — Vol. 44. — P. 865—873.
19. Fallo F., Dalla Pozza A., et al. // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* — 2009. — Vol. 19 (9). — P. 646—653.
20. Fracanzani A. L., Burdick L., Raselli S., et al. // *Am J Med.* — 2008. — Vol. 121. — P. 72—78.
21. Fraser A., Harris R., Sattar N., et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 2729—2735.
22. Gastaldelli A., Kozakova M., Gastaldelli A., Hojlund K. // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 49. — P. 1537—1544.
23. Goland S., Shimon S., Zornitzki T., et al. // *J Clin Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 40. — P. 949—955.
24. Kim S. G., Kim H. Y., Seo J. A., et al. // *European Journal of Endocrinology.* — 2005. — Vol. 152. — P. 225—231.
25. Kim H. C., Kim D., Huh K. B. // *Atherosclerosis.* — 2009. — Vol. 204. — P. 521—525.
26. Kotronen A., Yki-Jarvinen H. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2008. — Vol. 28. — P. 27—38.
27. Lautamaki Riikka, Borra Ronald, Iozzo Patricia, et al. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* — 2006. — Vol. 291. — P. 282—290.
28. Lee D. H., Silventoinen K., Hu G., et al. // *Eur Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 2170—2176.
29. Lee D. S., Evans J. C., Robins S. J., et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 127—133.
30. Lin Y. C., Lo H. M., Chen J. D. // *World J Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11. — P. 4838—4842.
31. Mason J. E., Starke R. D., Van Kirk J. E. // *Prev Cardiol.* — 2010. — Vol. 13 (1). — P. 36—41.
32. Matikainen N., Manttari S., Westerbacka J., et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 3052—3059.
33. McCullough A. J. // *Clin Liver Dis.* — 2004. — Vol. 8 (3). — P. 521—533.
34. Mirbagheri S. A., Rashidi A., Abdi S., et al. // *Liver Int.* — 2007. — Vol. 27. — P. 891—894.
35. Moller D. E., Kaufman K. D. // *Annu Rev Med.* — 2005. — Vol. 56. — P. 45—62.
36. Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. Z. // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365. — P. 1415—1428.
37. Musso G., Gambino R., De Michieli F., et al. // *Hepatology.* — 2003. — Vol. 37. — P. 909—916.
38. Neuschwander-Tetri B. A., Caldwell S. H. // *Hepatology.* — 2003. — Vol. 37 (5). — P. 1202—1219.
39. Park S. H., Kim B. I., Yun J. W., et al. // *J Gastroenterol Hepatol.* — 2004. — Vol. 19 (6). — P. 694—698.
40. Perseghin G., Lattuada G., De Cobelli F., et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2006. — Vol. 91 (12). — P. 5122—5125.
41. Pessayre D., Mansouri A. M., Fromenty B. // *Am. J. Physiol.* — 2002. — Vol. 282. — P. 193—199.
42. Perseghin G., Lattuada G., De Cobelli F., et al. // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 47. — P. 51—58.
43. Perseghin G., 2009, EASL Congress abstracts, p. 36.
44. Pessayre D., Mansouri A., Fromenty B. // *Hepatology.* — 2000; Falk symposium 117: Kluwer Academic publishers. — P. 57—76.
45. Pilz S., Marz W. // *Clin Chem Lab Med.* — 2008. — Vol. 46 (4). — P. 429—434.
46. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N., et al. // *World J Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 1579—1584.
47. Haring R., Wallaschofski H., Nauck M., et al. // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 50. — P. 1403—1411.
48. Rafiq N., Bai C., Fang Y., et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* — 2009. — Vol. 7. — P. 234—238.
49. Ruttman E., Brant L. J., Concin H., et al. // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — P. 2130—2137.
50. Sabio G., Das M., Mora A., et al. // *Science.* — 2008. — Vol. 322. — P. 1539—1543.
51. Seppala-Lindros A., Vehkavaara S., Hakinen A. M., et al. // *J. Clin. Endocrinol Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 3023—3028.
52. Soderberg C., Stal P., Askling J., et al. // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 51. — P. 595—602.
53. Sookoian S., Pirola C. J. // *J Hepatol.* — 2008. — Vol. 49. — P. 600—607.
54. Shoelson S. E., Herrero L., Naaz A. // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132. — P. 2169—2180.
55. Speliotes E. K., Massaro J. M., Hoffmann U., et al. // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 51. — P. 1979—1987.
56. Sun Ling and Lu Shu-zheng. // *Chinese Medical Journal.* — 2011. — Vol. 124 (6). — P. 867—872.
57. Sung K. C., Ryan M. C., Wilson A. M., et al. // *Atherosclerosis.* — 2009. — Vol. 203 (2). — P. 581—586.
58. Targher G., Bertolini L., Padovani R., et al. // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 2498—2500.
59. Targher G., Bertolini L., Zoppini G., et al. // *Diabet Med.* — 2005. — Vol. 22. — P. 999—1004.
60. Targher G., Bertolini L., Padovani R., et al. // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 1325—1330.
61. Targher G., Arcaro G. // *Atherosclerosis.* — 2007. — Vol. 19. — P. 235—240.
62. Targher G., Bertolini L., Padovani R., et al. // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30. — P. 1212—1218.
63. Targher G., Marra F., Marchesini G. // *Diabetologia.* — 2008. — Vol. 51. — P. 1947—1953.
64. Targher G., Bertolini L., Padovani R., et al. // *J Hepatol.* — 2010. — Vol. 53. — P. 713—718.
65. Targher G., Christopher P. Day, Bonora E. // *N Engl J Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 1341—1350.
66. Tilg H., Moschen A. R. // *Trends Endocrinol Metab.* — 2008. — Vol. 19. — P. 371—379.
67. Villanova N., Moscatiello S., Ramilli S., et al. // *Hepatology.* — 2005. — Vol. 42. — P. 473—480.
68. Volzke H., Robinson D.M., Kleine V., et al. // *World J Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11. — P. 1848—1853.
69. Wannamethee S. G., Lennon L., Shaper A. G. // *Atherosclerosis.* — 2008. — Vol. 201. — P. 168—175.
70. Wieckowska A., Papouchado B. G., Li Z., et al. // *Am J Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — P. 1372—1379.
71. Wild S. H., Byrne C. D., Tzoulaki I., et al. // *Atherosclerosis.* — 2009. — Vol. 203 (2). — P. 604—609.
72. Willner I., Waters B., Patil S. R., et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 2957—2961.
73. Wigg A. J., Robert Thompson J. G., Dymock R. B. // *Gut.* — 2001. — Vol. 48. — P. 206—211.

Контактная информация

Туркина Светлана Владимировна — к. м. н.,
доцент кафедры внутренних болезней педиатрическо-
го и стоматологического факультетов Волгоградского
государственного медицинского университета, e-mail:
turkinasv@rambler.ru