

ОЖИРЕНИЕ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РИСКОВ

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

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

K.A. KOMSHILOVA, PhD in medicine, E.A. TROSHINA, Corr. Member of RAS, MD, Prof.
 National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, Moscow
**OBESITY AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE
 PERSONALIZED APPROACHES TO METABOLIC RISKS CORRECTION**

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

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

В связи с ростом распространенности среди населения ожирения, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний проблема диагностики и лечения НАЖБП приобретает все большую значимость. Современное клиническое значение НАЖБП определяется ее ролью раннего маркера глубоких нарушений липидного и углеводного обмена, развивающихся у больных с ожирением и метаболическим синдромом.

Как свидетельствуют данные исследований, НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным, метаболическим синдромом и различными метаболическими маркерами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2-го типа (СД2), что значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных ожирением [12, 14].

НАЖБП – это распространенное хроническое заболевание печени, сопровождающееся накоплением жира в гепатоцитах, не связанным со злоупотреблением алкоголем (менее 40 г абсолютного этанола в день для мужчин и 20 г для женщин (ВОЗ)). НАЖБП представляет собой комплекс патологических изменений: от стеатоза до прогрессирующего воспаления – неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), с возможным формированием в исходе цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1, 7].

Основные клинико-морфологические формы НАЖБП:

- Стеатоз,
- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ),
- цирроз печени.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Согласно популяционным исследованиям, стеатоз печени имеется у 20–33% жителей, у 3% – НАСГ. По данным клинико-эпидемиологического исследования DIREG_L_01903, проведенного в РФ (2007 г., 30 754 человека), НАЖБП выявлена у 27% обследованных, из которых стеатоз имели 80,3%, НАСГ – 16,8%, цирроз – 2,9%. При ожирении распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и колеблется от 75 до 100% (при морбидном ожирении), НАСГ – 18,5–26%, цирроза печени – 9–10% [12, 14].

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

НАЖБП, особенно на стадии стеатоза, характеризуется относительно доброкачественным и медленно прогрессирующим течением, однако потенциально опасная стадия – неалкогольный стеатогепатит во многих случаях остается своевременно нераспознанной и при отсутствии своевременного лечения может прогрессировать и приводить к развитию цирроза печени и фатальным последствиям.

Результаты исследований, охватывающие 10-летний период наблюдения пациентов с НАСГ, свидетельствуют о прогрессировании фиброза печени и развитии цирроза за этот промежуток времени у 20–40%. Многие исследователи рассматривают неалкогольный стеатогепатит в качестве вероятной причины развития криптогенных циррозов печени неясной этиологии: по данным исследований, в 60–80% случаев криптогенный цирроз формируется в исходе НАСГ [12].

Согласно результатам исследований риск возникновения патологии сердечно-сосудистой системы в течение 10 лет достоверно выше у пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми. По данным Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO), у пациентов с НАЖБП и ожирением показатели смертности намного выше, чем в общей популяции, в первую очередь из-за сердечно-сосудистых осложнений [8].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НАЖБП

Среди множества факторов и механизмов, которые могут способствовать развитию стеатоза печени и его прогрессированию в стеатогепатит с последующим развитием фиброза, а затем и цирроза печени, большинство исследователей в первую очередь выделяют значимость инсулинорезистентности (ИР), гипертриглицеридемии и висцерального ожирения [7, 14].

Патогенез НАЖБП многофакторный и включает большое количество патогенетических механизмов, ассоциированных с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью: накопление избыточного количества триглицеридов в гепатоцитах, повышение синтеза эндогенных жирных кислот, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, хроническое сосудистое воспаление, изменение секреции адипоцитокинов, в особенности адипонектина, которые нарастают по мере прогрессирования патологических изменений печени от стеатоза к НАСГ [7, 14]. Следует отметить, что инсулинорезистентность рассматривается как самостоятельный фактор, который способен определить развитие и прогрессирование НАЖБП. Имеется множество исследований, свидетельствующих о тесной взаимосвязи НАЖБП с инсулинорезистентностью печени, жировой и мышечной ткани.

Важную роль в развитии НАЖБП играет нарушение секреции адипоцитокинов. При ожирении секретируемые жировой тканью, преимущественно в избытке, адипоцитокины и медиаторы воспаления (лептин, фактор некроза опухоли альфа, адипонектин, интерлейкины-6, -8 и др.) могут способствовать развитию ИР, а также оказывать самостоятельное влияние на процессы ангиогенеза и атерогенеза. Имеется немало исследований, свидетельствующих о протективной роли адипонектина в отношении развития стеатоза, стеатогепатита и их прогрессирования. У пациентов с НАЖБП и ожирением уровень адипонектина значительно ниже, чем у обследованных с аналогичным ИМТ без НАЖБП, и отрицательно коррелирует с содержанием жира в печени [7, 14].

В прогрессировании НАЖБП и развитии фиброза печени участвуют различные факторы роста, стимулирующие

хроническое воспаление и фиброгенез путем усиления образования коллагена и соединительной ткани в печени, такие как трансформирующий фактор роста-β (TGF-β), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF).

В исследованиях показано, что изменение регуляции рецепторов экспрессии генов, участвующих в метаболизме глюкозы, липидов, воспалении и развитии фиброза (например, MiRNA-10b, PNPLA3, ENPP1/PC-1), а также белков, участвующих в обмене липидов и реакциях оксидативного стресса (циклооксигеназы COX2), также может способствовать повышению риска развития НАЖБП независимо от наличия ожирения и СД [7, 14].

У абсолютного большинства больных с НАЖБП выявляются различные метаболические нарушения, такие как дислипидемия, гипертриглицеридемия, нарушенная гликемия натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, являющиеся факторами риска развития ССЗ и СД2

В последние годы активно обсуждается возможная роль микрофлоры (микробиоты) пищеварительного тракта в развитии НАСГ, что подтверждается данными исследований [7]. Увеличение числа нормальной микрофлоры и/или появление патогенной флоры в тонкой кишке могут привести к развитию синдрома избыточного бактериального роста и эндотоксемии. Высокие концентрации эндотоксинов способствуют нарушению проницаемости кишечного барьера, повышенной продукции этанола и развитию оксидативного стресса в печени – ключевого механизма неалкогольного стеатогепатита.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАЖБП

НАЖБП, как правило, характеризуется бессимптомным течением, и наиболее часто заболевание выявляется случайно. Большинство пациентов (48–100%) не предъявляют жалоб, или их жалобы неспецифичны: слабость, утомляемость, дискомфорт и тяжесть в правой подреберной области. По мере прогрессирования заболевания уже на стадии цирроза печени появляются симптомы, свидетельствующие о развитии печеночной недостаточности и портальной гипертензии. У 50–75% пациентов с НАЖБП можно выявить гепатомегалию при пальпации печени. Следует отметить, что симптомы НАЖБП не коррелируют с ее клиническими формами [1].

ДИАГНОСТИКА НАЖБП

Для диагностики заболевания в первую очередь необходимо исключить злоупотребление алкоголем, прием лекарственных препаратов, вирусные и аутоиммунные гепатиты.

Безопасным количеством алкоголя в сутки считается менее 40 г абсолютного этанола в день для мужчин и 20

г для женщин (ВОЗ) или менее 21 порции (1 порция = 10 г этанола) в неделю у мужчин и 14 порций у женщин (рекомендации Американской ассоциации по изучению болезней печени, AASLD, 2012 г.) [1, 6].

Лабораторная диагностика НАЖБП

Исследование печеночных трансаминаз

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

Исследование показателей липидного и углеводного обмена

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

Инструментальная диагностика НАЖБП

К визуальным методам диагностики НАЖБП относят ультразвуковое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию печени [1, 14].

Ультразвуковое исследование печени у больных с НАЖБП является скрининговым методом диагностики стеатоза печени. Чувствительность и специфичность ультразвукового исследования составляет 60–94 и 88–95% соответственно и снижается по мере увеличения ИМТ и степени стеатоза до 49 и 75%. Компьютерная томография печени позволяет лишь косвенно оценить стадию НАЖБП. Количественно оценить степень выраженности жировой инфильтрации в печени позволяет магнитно-резонансная томография МРТ с контрастированием. К неинвазивному методу диагностики НАЖБП относят эластографию (фиброскан), с помощью которой определяется плотность (фиброз) печени с помощью упругих волн, однако данный метод не информативен при ИМТ более 30, то есть при ожирении, и не позволяет диагностировать стеатоз и стеатогепатит.

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

Морфологическая диагностика НАЖБП

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

Всегда ли необходима биопсия печени для подтверждения НАСГ? Биопсия проводится при необходимости уточнения диагноза НАЖБП в неясных случаях, пациентам с повышенным риском трансформации стеатоза в НАСГ и прогрессирующий фиброз печени, при наличии неинвазивных критериев выраженного фиброза по данным эластографии, при стойком повышении уровней печеночных трансаминаз, а также отсутствии положительной динамики АЛТ, АСТ и ГГТП при адекватном снижении массы тела [7, 8, 10].

Комплексная оценка морфологических изменений в печени при НАЖБП проводится по шкале NAS (NAFLD activity score), включающей оценку выраженности стеатоза, лобулярного воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов; шкале оценки фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score) и шкале SAF (полуколичественной оценки тяжести течения НАЖБП) [8–10].

ЛЕЧЕНИЕ НАЖБП

В связи с высокой распространенностью ожирения, СД2, сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений особую актуальность в настоящее время приобретают вопросы лечения НАЖБП. В настоящее время не разработано строгих алгоритмов лечения пациентов с НАЖБП. Терапия НАЖБП должна быть направлена на факторы, способствующие ее развитию и прогрессированию, снижение массы тела и коррекцию ассоциированных метаболических нарушений.

Несмотря на многочисленные клинические исследования, в настоящее время специфической терапии НАЖБП нет.

Поскольку ожирение, особенно висцеральное, является наиболее значимым фактором, способствующим развитию НАЖБП и ассоциированных с ней метаболических нарушений, являющихся факторами риска развития ССЗ и СД2, в первую очередь терапевтические мероприятия должны быть направлены на снижение массы тела. По данным большинства исследований, даже умеренное снижение массы тела на 5–10% от исходной уже оказывает благоприятное воздействие на большинство метаболических нарушений и способствует уменьшению стеатоза и активности НАСГ [2, 6, 8].

Поскольку основной причиной ожирения является избыточная калорийность пищи в совокупности с малоподвижным образом жизни, основу лечения пациентов с

ожирением и НАЖБП составляет модификация образа жизни, основанная на коррекции питания и расширении объема аэробных физических нагрузок: сбалансированном антиатерогенном питании с ограничением жиров до 25–30% от суточной калорийности, гипокалорийном (с умеренным дефицитом калорийности суточного рациона в 500–600 ккал) на этапе снижения веса и эукалорийном на этапе его поддержания, – и обязательное увеличение физической активности: ежедневные умеренные аэробные физические нагрузки, например, ходьба 30–40 мин в день или 150–200 мин в неделю. По данным исследований, при сочетании физических нагрузок с рациональным питанием наиболее значимо улучшаются показатели биохимических показателей и гистологических изменений при НАЖБП. Постепенное уменьшение массы тела (на 0,5–1 кг в неделю) сопровождается положительной динамикой метаболических показателей и морфологической картины печени. Однако при быстром снижении массы тела может наблюдаться ухудшение гистологических изменений, характерных для НАЖБП, поэтому важным является постепенное снижение массы тела [2, 6, 8].

Однако не всем пациентам удается изменить сложившиеся годами привычки в питании, образе жизни и достичь положительных результатов лечения. В таком случае для повышения эффективности терапии ожирения используется фармакотерапия, которая позволяет добиться более эффективного снижения массы тела, облегчает выполнение рекомендаций по питанию, помогает в выработке новых привычек в питании, а также способствует длительному удержанию сниженной массы тела.

При наличии висцерального ожирения медикаментозная терапия может быть назначена уже при ИМТ \geq 27. Важно отметить, что фармакотерапия ожирения не используется в качестве монотерапии, а эффективна лишь в комплексе с мероприятиями по модификации образа жизни.

Основными задачами фармакотерапии являются достижение клинически значимого снижения массы тела (более 10% от исходной массы тела); компенсация имеющихся метаболических нарушений; улучшение переносимости лечения; повышение приверженности больных лечению; предотвращение рецидивов заболевания.

Исходя из возложенных на них задач, препараты для лечения ожирения должны иметь открытый механизм действия, значимо снижать массу тела, положительно влиять на метаболические нарушения, сопутствующие ожирению (дислипидемию, СД2, ССЗ и т.д.), иметь преходящие побочные эффекты, не вызывать зависимости и быть эффективными и безопасными при длительном применении.

В настоящее время в России зарегистрирован новый препарат для лечения пациентов с ожирением лираглутид 3,0 мг, являющийся аналогом человеческого глюкагоноподобного пептида-1. Учитывая его значимый эффект в отношении снижения массы тела и снижения метаболических рисков, перспективным представляется его применение у пациентов с ожирением и НАЖБП.

Лираглутид – аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма

Saccharomyces cerevisiae, имеющий 97% гомологичности аминокислотной последовательности эндогенному человеческому ГПП-1. ГПП-1 является физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи. В исследованиях на животных введение лираглутида приводило к его захвату в специфических областях головного мозга, включая гипоталамус, где лираглутид посредством специфической активации ГПП-1R усиливал сигналы о насыщении и ослаблял сигналы о голоде, тем самым приводя к уменьшению массы тела. Фармакокинетические свойства препарата позволяют его применять 1 раз в день.

Лираглутид уменьшает массу тела у человека преимущественно посредством уменьшения массы жировой ткани за счет уменьшения потребления пищи и регуляции аппетита с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи.

По данным исследований, при сочетании физических нагрузок с рациональным питанием наиболее значимо улучшаются показатели биохимических показателей и гистологических изменений при НАЖБП

Лираглутид стимулирует секрецию инсулина и уменьшает неоправданно высокую секрецию глюкагона глюкозозависимым образом, а также улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению концентрации глюкозы натощак и после приема пищи. Механизм снижения концентрации глюкозы также включает небольшую задержку опорожнения желудка.

Результаты проведенных в мире долгосрочных клинических исследований подтверждают не только значимую эффективность лираглутида 3,0 мг/сут в отношении снижения массы тела у пациентов с ожирением, но и его положительное влияние на метаболические показатели, в том числе снижение активности сывороточных трансаминаз, а также уменьшение степени стеатоза печени, что тесно было ассоциировано с уменьшением массы абдоминально-висцерального жира [3–5].

Согласно данным литературы, терапия лираглутидом 3,0 мг/сут в комбинации с модификацией образа жизни является эффективной для лечения и коррекции ассоциированных с ожирением кардиометаболических нарушений, поскольку способствует более эффективному снижению массы тела и жировой ткани в организме и, кроме того, приводит к улучшению показателей углеводного и липидного обмена.

Лечение, включающее прием лираглутида 3,0 мг/сут в комбинации с мероприятиями по модификации образа жизни, является хорошо переносимым, безопасным, эффективным в отношении воздействия на ключевые патофизиологические основы ожирения – абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность, что в совокупности способствует снижению общего кардиометаболического риска и улучшению качества и прогноза жизни у данной категории пациентов.

Данные исследований также демонстрируют эффективность терапии орлистатом у пациентов с ожирением и НАЖБП в отношении не только снижения массы тела и положительного влияния на показатели липидного и углеводного обменов, но и уменьшения стеатоза печени и уровней трансминаз, липидов и глюкозы.

Улучшение углеводного обмена у пациентов с НАЖБП является крайне важным компонентом в комплексном лечении данной категории больных, поскольку имеет превентивное значение в отношении риска развития СД2 и его осложнений, в связи с чем терапия метформином возможна с целью коррекции нарушений углеводного обмена у пациентов с ожирением и НАЖБП

Учитывая тот факт, что ключевым механизмом в развитии НАЖБП и ее осложнений при висцеральном ожирении является инсулинорезистентность, обосновано применение фармакологических средств, оказывающих положительное воздействие на чувствительность тканей к инсулину, – инсулиносенситайзеров. Наиболее изученным из этих препаратов является метформин. Данные некоторых зарубежных и отечественных исследований свидетельствуют о положительном влиянии метформина на течение НАЖБП [13, 14]. Метформин не только напрямую воздействует на ИР, но и обладает целым рядом благоприятных метаболических эффектов.

Влияние метформина на гистологическую картину печени, по данным литературы, неоднозначно. Некоторые исследования показали, что на фоне лечения метформином у больных НАЖБП уменьшается выраженность стеатоза, воспаления и, по некоторым данным, фиброза печени. Согласно результатам метаанализа, проведенного G. Vernon и соавт., метформин не оказывает существенного эффекта на гистологическую картину в печени и не реко-

мендуется в качестве специфической гепатотропной терапии у взрослых пациентов с НАСГ [16]. По данным последних исследований, терапия метформином снижает инсулинорезистентность и уровень трансминаз, но не оказывает существенного влияния на улучшение гистологической картины в печени и в связи с этим не рекомендована для лечения НАЖБП [6, 8]. Таким образом, использование метформина для лечения НАСГ в настоящее время рассматривается в качестве экспериментального.

Улучшение углеводного обмена у пациентов с НАЖБП является крайне важным компонентом в комплексном лечении данной категории больных, поскольку имеет превентивное значение в отношении риска развития СД2 и его осложнений, в связи с чем терапия метформином возможна с целью коррекции нарушений углеводного обмена у пациентов с ожирением и НАЖБП.

В комплексной терапии НАЖБП могут использоваться препараты с антиоксидантной активностью и гепатопротекторы, которые обладают противовоспалительным, антиоксидантным, антиапоптотическим и антифибротическим эффектами (эссенциальные фосфолипиды, бетаин, витамин Е, урсодезоксихолевая кислота). Особое место в данной терапии отводится витамину Е. По данным рекомендаций, витамин Е в суточной дозе 800 МЕ/сут значительно уменьшает гистологические явления НАСГ и может рекомендоваться при подтвержденном НАСГ у пациентов без СД [6, 8].

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



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буверов А.О. Хронические заболевания печени. Краткое руководство для практикующих врачей. Издательство «МИА», 2013. С. 144. / Bueverov AO. Chronic liver disease. A mini guide for practitioners. MIA Publishing House, 2013. p. 144.
2. Adams L, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgraduate medical Journal*, 2006, 82: 315-22.
3. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, 2016 Feb 21, 64(2):399-408. Epub 2015 Sep 21.
4. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with nonalcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, doubleblind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*, 2016, 387(10019): 679-90.
5. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen WH, Elbrond B, Gough SC, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(2): 234-42.
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107: 811–26.
7. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*, 2010, 103(2): 71-83.
8. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 2016, 64: 1388–1402. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
9. Targher G, et al. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1341–50.
10. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2005 Jun, 41(6): 1313-21.
11. Lau E, Carvalho D, Freitas P. Gut microbiota: association with NAFLD and metabolic disturbances. *BMRI*, 2015, 2015: Article ID 979515.
12. Lazo M, Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis*, 2008, 28(4): 339-50.
13. Marchesini G, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *The Lancet*, 2001, 358(9285): 893-4.
14. Musso G, Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews*, 2010, 11(6): 430-45.
15. Nair S, Diehl A, Wiseman M. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20: 23-8.
16. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34: 274-285.