Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы

Оксана Михайловна Драпкина^{1*}, Адель Айратовна Яфарова²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

² Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – самое распространенное заболевание печени в мире, особенно часто встречающееся у больных с атеросклерозом или его осложнениями (инфаркт миокарда, инсульт). Впоследствии было выявлено, что НАЖБП повышает сердечно-сосудистый риск вне зависимости от традиционных факторов риска. Возможными механизмами повышения сердечно-сосудистого риска, индуцированного НАЖБП, служат оксидативный стресс, субклиническое воспаление, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция и нарушение секреции адипоцитокинов. Такие факторы риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет 2 типа часто сосуществуют с НАЖБП, способствуя повышению сердечно-сосудистого риска у этих пациентов. Таким образом, с большой долей вероятности НАЖБП можно рассматривать как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. В статье подробно рассмотрены механизмы, индуцированные НАЖБП, которые повышают сердечно-сосудистый риск независимо от традиционных факторов риска.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, факторы риска, атеросклероз.

Для цитирования: Драпкина О.М., Яфарова А.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):645-650. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-650

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: Scientific Problem State

Oxana M. Drapkina^{1*}, Adel A. Yafarova²

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10-3, Moscow, 101990 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease worldwide, which is frequently present in patients with atherosclerosis or its complications (myocardial infarction, stroke). Subsequently it was revealed that NAFLD may increase cardiovascular risk independently of traditional cardiovascular risk factors. Possible mechanisms of NAFLD-induced increasing cardiovascular risk are increased oxidative stress, subclinical inflammation, insulin resistance, endothelial dysfunction and deranged adipocytokines profile. Such risk factors as arterial hypertension, dyslipidemia, obesity, diabetes mellitus type 2 often coexist with NAFLD and contribute to increased cardiovascular risk in these patients. Thus, NAFLD can be considered as an additional risk factor of cardiovascular diseases. In this article we discuss in detail the NAFLD-induced mechanisms which increase the cardiovascular risk regardless of traditional risk factors.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, risk factors, atherosclerosis.

For citation: Drapkina O.M., Yafarova A.A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: Scientific Problem State. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):645-650. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-650

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): drapkina@bk.ru

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – самое распространенное заболевание печени в мире, представляющее собой печеночный компонент метаболического синдрома [1]. НАЖБП может прогрессировать от простого стеатоза (т.е. аккумуляции жира в >5% гепатоцитов) до некротического воспаления и фиброза, приводя к неалкогольному стеатогепатиту, а в некоторых случаях – к циррозу печени и даже к гепатоцеллюлярной карциноме [2,3]. По данным последних исследований распространенность НАЖБП составляет

6-35% во всем мире [4]. Высокая частота встречаемости НАЖБП у пациентов с атеросклерозом побудила исследовать возможную роль печени в прогрессировании атеросклероза. Роль воспаления печени в развитии атеросклероза подтверждает тот факт, что у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом наблюдаются более выраженные проявления атеросклероза по сравнению с пациентами с простым стеатозом. Поэтому исследование механизмов, повышающих сердечно-сосудистый риск при заболеваниях печени, может быть полезным для определения новой таргетной терапии атеросклероза, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных с НАЖБП.

Received / Поступила: 16.08.2017

Accepted / Принята в печать: 22.08.2017

Figure 1. Mechanisms for the development of lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease (adapted from [5])

Рисунок 1. Механизмы развития липотоксичности при неалкогольной жировой болезни печени (адаптировано из [5])

Модель патогенеза НАЖБП: «теория трех ударов»

Обобщенный патогенез прогрессирования НАЖБП до неалкогольного стеатогепатита можно представить в виде «теории трех ударов». При этом первым «ударом» является стеатоз, вторым – липотоксичность, а третьим – воспаление (рис. 1) [5].

Стеатоз

Стеатоз возникает в результате взаимодействия таких факторов, как характер питания, состав кишечной микрофлоры и генетики. Липогенез de novo в гепатоцитах запускается путем активации стерол-регуляторного связывающего белка-1 (SREBP-1c) и рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом- α (PPAR- α). У пациентов с ожирением свободные жирные кислоты (СЖК) откладываются не только в жировой ткани, но и в скелетной мышечной и печеночной ткани, где проходят реэтерификацию. Поступление СЖК в гепатоциты возможно за счет белка, связывающего СЖК (FABP-1, fatty acid binding protein-1) и транслоказы СЖК (FAT/CD36, fatty acid translocase/CD36), уровень которых у пациентов с ожирением и НАЖБП повышен. Увеличение поступления СЖК и снижение скорости их окисления повышает синтез триацилглицеридов и их дальнейшую аккумуляцию в печени, что приводит к стеатозу.

Липотоксичность

СЖК образуются в гепатоцитах из глюкозы и фруктозы пищевого рациона, а также могут поступать в печень из жировой ткани, особенно в условиях инсулинорезистентности. Далее они либо окисляются в митохондриях, либо преобразовываются обратно в триацилглицериды для экспорта в крови в составе липопротеинов очень низкой плотности. При субстратной перегрузке углеводами и/или нарушении путей удаления СЖК последние могут способствовать образованию липотоксичных соединений (диацилглицеридов, церамидов, лизофосфатидилхолина). Эти липотоксичные соединения приводят к нарушению функции органелл, в основном митохондрий и эндоплазматического ретикула. Поврежденные митохондрии обладают способностью усиленно окислять СЖК, что ведет к увеличению продукции активных форм кислорода и обуславливает оксидативный стресс из-за преобладания активных форм кислорода над антиоксидантами. Модуляторами клеточного ответа гепатоцитов на липотоксичность могут служить микрофлора кишечника, различные хемокины, цитокины, адипоцитокينات свободный холестерин и мочевая кислота [5].

Воспаление

Стеатоз ведет к активации ядерного транскрипционного фактора каппа- β (nuclear factor- κ B, NF- κ B) в адипоцитах и гепатоцитах. Этот процесс запускает про-

дукцию провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ)-1,6. Цитокины, в свою очередь, активируют печеночные макрофаги, что приводит к опосредованному воспалению печеночной ткани.

Инсулинорезистентность как центральное звено патогенеза НАЖБП

Инсулинорезистентность при НАЖБП полиэтиологична. Этот процесс включает в себя увеличение поступления СЖК в печень, гипергликемию и нарушение секреции адипоцитокинов.

Увеличение поступления СЖК в печень

В отличие от подкожной жировой ткани венозная кровь, оттекающая от висцерального жира, через портальную систему напрямую поступает в печень. Это обуславливает непосредственное поступление в печень большого количества СЖК, из них в гепатоцитах синтезируются и откладываются триацилглицериды. Инфильтрация гепатоцитов триацилглицеридами, в свою очередь, приводит к ингибированию сигналов инсулина на уровне инсулинового рецептора, снижению синтеза гликогена и индукции глюконеогенеза [6].

Гипергликемия

Печень обеспечивает поступление глюкозы в кровь во время голодания путем глюконеогенеза или гликогенолиза, и эта продукция подавляется инсулином в постпрандиальный период, пока печень чувствительна к инсулину. Инсулин ингибирует глюкозо-6-фосфатазу, которая превращает глюкозо-6-фосфат в глюкозу, и фосфоенол-пируват-карбоксикиназу, ответственную за образование фосфоенол-пирувата. Таким образом, инсулин ингибирует выработку глюкозы печенью. Инсулинорезистентность печеночной ткани означает потерю способности инсулина блокировать выработку глюкозы гепатоцитами в постпрандиальный период, что приводит к постоянной гипергликемии [7]. Кроме того, инсулинорезистентность уменьшает поглощение глюкозы и синтез гликогена в мышечных клетках, вызывая гипергликемию. Глюкоза захватывается гепатоцитами с помощью инсулин-независимого транспортера и превращается в пируват. Последний, в свою очередь, является предшественником ацетил-КоА и малонил-КоА, и превращается в жирные кислоты посредством реакций липогенеза *de novo*.

Нарушение секреции адипоцитокинов

При НАЖБП происходит нарушение секреции жировой тканью адипоцитокинов. При этом повышается количество синтезируемых профиброгенных адипоцитокинов и провоспалительных медиаторов (лептин, висфатин, ретинол-связывающий протеин А, хи-

мерин, резистин, ИЛ-6,8), и в то же время уровень антиатерогенных адипоцитокинов снижается (адипонектин, оментин).

Лептин – многофункциональный гормон, секретируемый преимущественно адипоцитами белой жировой ткани, является продуктом экспрессии гена ожирения, участвует в регуляции энергетического обмена и массы тела, влияет на процессы ангиогенеза, гемопозза, фиброгенеза, на воспаление и иммунные реакции. В исследованиях продемонстрировано влияние лептина на процессы фиброгенеза в печени. Лептин обладает профиброгенным действием: способствует усилению выработки проколлагена I типа и трансформирующего фактора роста β , усиливает фагоцитарную активность и выработку цитокинов печеночными макрофагами, стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и продукцию ими активных форм кислорода [8]. Вдобавок лептин играет важнейшую роль в усугублении неалкогольного стеатогепатита и атеросклероза. Лептин совместно с инсулинорезистентностью подавляет синтез адипонектина, синтеза оксида азота и служит предикторами ССЗ [9].

Адипонектин – белок, который синтезируется жировой тканью и выполняет ряд протективных функций: противовоспалительную, противодиабетическую, ангио- и кардиопротективную. Адипонектин обладает различными эффектами: увеличивает окисление СЖК в печени, активируя АМФ-зависимую протеинкиназу и взаимодействуя с рецепторами, активирующими пролиферацию пероксисом- α ; повышает захват глюкозы в скелетных мышцах, сокращает продукцию глюкозы печенью, стимулирует секрецию инсулина, воздействует на чувствительность к инсулину как за счет прямой стимуляции фосфорилирования тирозина инсулинового рецептора I типа, так и опосредованно – через увеличение окисления СЖК в печени [10]. Протективное действие адипонектина в отношении развития атеросклероза реализуется через подавление сосудистого воспаления, торможение адгезии моноцитов к эндотелию, блокирование трансформации макрофагов в пенистые клетки, снижение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и экспрессии молекул адгезии, Е-селектина, а также продукции ФНО- α макрофагами. Эти эффекты в комплексе и обуславливают его антиатерогенное действие, обнаружено, что уровень адипонектина у больных с НАЖБП низкий [11].

Фетуин-А – многофункциональный протеин, который синтезируется в печени и секретируется в кровоток. Он является эндогенным ингибитором тирозинкиназы инсулинового рецептора в скелетных мышцах и печени, приводит к развитию инсулинорезистентности. Фетуин-А действует как эндогенный лиганд Toll-4-подобных рецепторов, таким образом, усиливая как инсулинорезистентность, так и воспаление. Высокий уро-

вень фетуина-А ассоциируется с инсулинорезистентностью, атерогенной дислипидемией, высоким уровнем провоспалительных цитокинов и пониженным уровнем адипонектина. Однако этот гликопротеин ингибирует эктопическую кальцификацию, и снижение его уровня может усиливать процессы кальцификации в бляшках. Также фетуин-А является ингибитором трансформирующего фактора роста, мощного профиброгенного фактора, способствующего развитию фиброза в печени и артериях. Таким образом, роль фетуина-А в патогенезе НАЖБП и атеросклероза остается противоречивой [9].

НАЖБП как маркер эктопической аккумуляции липидов и субклинического воспаления

Пациенты с НАЖБП имеют высокий риск как ишемической болезни сердца, так и инсульта [12]. Возможными механизмами сердечно-сосудистого риска, индуцированного НАЖБП, являются оксидативный стресс, воспаление, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция и продукция провоспалительных цитокинов [13]. Такие факторы риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет 2 типа, часто сосуществуют с НАЖБП, способствуя повышению сердечно-сосудистого риска у этих пациентов [14, 15].

Атерогенная дислипидемия

При НАЖБП внутрипеченочная аккумуляция липидов возникает в результате нарушений липидного обмена – это повышенное поступление в гепатоциты СЖК и синтез липопротеинов очень низкой плотности, а также уменьшение окисления СЖК и экспорта триглицеридов [16, 17]. При НАЖБП дислипидемия характеризуется повышенным уровнем триглицеридов, уменьшением содержания липопротеинов высокой плотности и увеличением количества малых плотных частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП-частиц), так называемая «атерогенная липидная триада» [18, 19]. Атерогенная дислипидемия, вызванная НАЖБП, повышает сердечно-сосудистый риск, так как эти липидные нарушения независимо связаны с сердечно-сосудистой заболеваемостью и/или смертностью [20]. Потенциальные патофизиологические механизмы развития дислипидемии при НАЖБП включают следующие процессы:

- повреждение митохондрий продуктами β -пероксисомного окисления жирных кислот;
- повышение синтеза эндогенных жирных кислот или уменьшение высвобождения их из печени и утилизации;
- нарушение высвобождения триацилглицеридов из клеток печени в форме ЛПНП [21].

Особого внимания в патогенезе дислипидемии при НАЖБП заслуживает уменьшение выведения ХС с желчью из-за дефектов печеночных ферментов холестерол-7 α -гидроксилазы (CYP7A1) и стерол-27-гидроксилазы (CYP27A1), которые регулируют превращение ХС в желчные кислоты. В результате ХС не превращается в желчные кислоты, а аккумулируется в печени, что способствует стеатозу. Патология ядерного фарнезоидного X рецептора (FXR) также представляет огромный научный интерес. Активация FXR первичными (гидрофобными) желчными кислотами приводит к угнетению синтеза желчных кислот посредством короткого гетеродимерного белка (SHP, short heterodimer partner), который, в свою очередь, ингибирует транскрипцию гена CYP7A1. Однако одновременно с угнетением синтеза желчных кислот, FXR индуцирует экспрессию транспортеров, ответственных за выведение желчных кислот из гепатоцитов и энтероцитов. Следует отметить, что на данное патогенетическое звено воздействует урсодезоксихолевая кислота (УДХ), которая является более слабым стимулятором экспрессии FXR по сравнению с первичными желчными кислотами. За счет этого УДХК увеличивает синтез и выделение желчи в кишечник, снижает всасывание желчных кислот в кишечнике, уменьшая их концентрацию в гепатоцитах, а, следовательно, и уменьшая накопление липидов в печени [22]. Холеретический эффект УДХК (Урсосан) включает: вытеснение пула токсичных гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторов в подвздошной кишке; стимуляцию экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой L-протеинкиназы, что уменьшает концентрацию гидрофобных желчных кислот; индуцирование бикарбонатного холереза, что усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник; стимуляцию различных белков холеретического транспорта, стимулируя, таким образом, экскрецию желчных кислот с желчью [23]. Умеренное гиполлипидемическое действие УДХК реализуется также через FXR, так как его стимуляция увеличивает количество ядерных пероксисомных пролифератор-активируемых рецепторов альфа (PPAR α), рецепторов липопротеидов очень низкой плотности и усиливает активность липопротеидлипазы сыворотки крови [24].

Повышенные концентрации малых плотных ЛПНП-частиц представляют собой фактор риска ССЗ у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. НАЖБП была независимо связана с повышенным количеством малых плотных ЛПНП-частиц [25]. Липопротеин (а) так же повышает риск ССЗ независимо от других факторов [26]. На данный момент имеется ограниченное количество сведений об уровне липопротеина (а) у пациентов с НАЖБП. В 2-х исследованиях у пациентов с НАЖБП была выявлена обратно про-

порциональная связь с повышенными концентрациями липопротеина (а) [27,28]. Однако необходимы дальнейшие исследования для установления взаимосвязи между НАЖБП и липопротеином (а). Несколько аполипопротеинов, включая Апо А4, Апо А5, Апо С3 и Апо Е, могут влиять на липидный обмен при НАЖБП [29]. При этом полиморфизмы генов аполипопротеинов были обнаружены у пациентов с НАЖБП [30,31].

Увеличение толщины комплекса интима-медиа

НАЖБП ассоциируется с субклиническим атеросклерозом, критериями которого являются повышение артериальной жесткости, нарушение потоко-опосредованной вазодилатации и увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, о чем сообщается в недавнем мета-анализе [32]. Толщина комплекса интима-медиа – достоверный показатель субклинического атеросклероза [33] и «зеркало» прогрессии атеросклероза у больных с НАЖБП. Наблюдательные исследования подтверждают, что НАЖБП ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима-медиа и каротидными бляшками как у детей, так и у взрослых [34]. По данным некоторых исследований, применение УДХК в дозе 15 мг/кг/сутки в течение 6 месяцев у пациентов с НАСГ приводило к уменьшению толщины комплекса интима-медиа [35]. Интересно, что регрессия НАЖБП также приводит к уменьшению роста толщины комплекса интима-медиа [36].

Висцеральный жир

Висцеральная жировая ткань – важный показатель содержания жира в печени, потому что СЖК, которые высвобождаются при липолизе резистентной к инсулину жировой ткани, являются основным источником для синтеза триацилглицеридов при НАЖБП. Более того, «портальная гипотеза» предполагает, что увеличение липолиза висцеральной жировой ткани при инсулинорезистентности приводит к повышению притока СЖК через портальную вену в печень, в результате чего происходит аккумуляция жира в печени.

Висцеральная жировая ткань также является своеобразным эндокринным органом, секретируя адипоцитокينات и гормоны, влияющие на воспаление, инсулинорезистентность и накопление жира в печени. Гипертрофия жировых клеток, инфильтрация макрофагами жировой ткани приводят к воспалению, а увеличение липолитической активности жировой ткани и ее гипоксия – к инсулинорезистентности. Воспаленная жировая ткань вырабатывает провоспалительные медиаторы и адипоцитокины, которые способствуют развитию ССЗ. Однако некоторые исследователи придерживаются точки зрения, что именно печеночный жир, а не висцеральная жировая ткань является основным

предиктором развития инсулинорезистентности независимо от ожирения, висцеральной жировой ткани и уровня адипоцитокinov плазмы. Поэтому НАЖБП может считаться более чувствительным маркером патологической дисфункции жировой ткани, чем только масса висцерального жира.

Говоря о роли висцеральной жировой ткани в патогенезе НАЖБП, следует упомянуть исследование, в котором М. Mueller и соавт. [37] изучали влияние урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на взаимодействие между метаболизмом липидов в печени и висцеральной жировой ткани у пациентов с морбидным ожирением. УДХК увеличивала утилизацию печеночного ХС, противодействовала эффектам липотоксичности, приводила к достоверному снижению уровней печеночных аминотрансфераз, общего холестерина, ЛПНП, триацилглицеридов, токсичных жирных кислот в печени и жировой ткани.

Эпикардиальный жир

Эпикардиальный жир – новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний [34], связан с распространенностью и тяжестью НАЖБП [38]. Отчетливая взаимосвязь между эпикардиальным жиром, степенью жирового гепатоза и ранним развитием атеросклероза была замечена только у пациентов с ожирением и НАЖБП, причем как взрослого, так и детского возраста [39, 40]. Кроме того, недавно была обнаружена корреляция между эпикардиальным жиром, артериальной жесткостью и фиброзом печени у пациентов с НАЖБП [41, 42]. На сегодняшний день эпикардиальный жир рассматривается как паракринная ткань, продуцирующая адипоцитокины, которые способствуют развитию воспаления в печени, сосудах и миокарде [39]. Показано, что эпикардиальный жир толщиной >6 мм отражает очень высокий риск тяжелого поражения печени и сосудов у пациентов с НАЖБП [43].

Заключение

Предположение о том, что НАЖБП увеличивает сердечно-сосудистый риск основано на том, что пациенты с НАЖБП имеют более выраженные проявления атеросклероза, чем пациенты без нее. Кроме того, прогрессирование НАЖБП до неалкогольного стеатогепатита или цирроза приводит к ускорению атерогенных процессов у таких больных. Основными механизмами повышения сердечно-сосудистого риска, индуцированного НАЖБП, служат оксидативный стресс, субклиническое воспаление, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция и нарушение секреции адипоцитокinov. Учитывая все вышесказанное, можно рассматривать НАЖБП как дополнительный фактор риска ССЗ.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article provided PRO.MED.CS Praha a.s., but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

- Demir M, Lang S, Steffen HM. Nonalcoholic fatty liver disease - current status and future directions. *J Dig Dis*. 2015;16(10):541-57. doi: 10.1111/1751-2980.12291.
- Masareone M, Federico A, Abenavoli L, et al. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. *Rev Recent Clin Trials*. 2014;9(3):126-33. doi: 10.2174/1574887109666141216111143
- Bhala N, Jouness RI, Bugianesi E. Epidemiology and natural history of patients with NAFLD. *Curr Pharm Des*. 2013;19(29):5169-76. doi: 10.2174/13816128113199990336
- Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:524-30. doi: 10.1016/j.cgh.2011.03.020.
- Neuschwander-Tetri B.A. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2017;15(1):45. doi: 10.1186/s12916-017-0806-8.
- Ress C, Kaser S. Mechanisms of intrahepatic triglyceride accumulation. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1664-73. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1664.
- de Castro GS, Calder PC. Non-alcoholic fatty liver disease and its treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Clin Nutr*. 2017 Jan 19. pii: S0261-5614(17)30011-0. doi: 10.1016/j.clnu.2017.01.006.
- Tilg H, Diehl A, Li Z, et al. Cytokines and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2005;54:303-6. doi: 10.1136/gut.2003.024935
- Xu X, Lu L, Dong Q et al. Research advances in the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 2015 Dec 3;14:158. doi: 10.1186/s12944-015-0141-z.
- Milner K, Van der Poorten D, Xu A, et al. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49(6):1926-34. doi: 10.1002/hep.22896.
- Cnop M, Havel P, Utzschneider K. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003;46:459-69. doi: 10.1007/s00125-003-1074-z
- Pisto P, Santaniemi M, Bloigu R, et al. Fatty liver predicts the risk for cardiovascular events in middle-aged population: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2014;4(3):e004973. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004973.
- Nseir W, Shalata A, Marmor A, Assy N. Mechanisms linking nonalcoholic fatty liver disease with coronary artery disease. *Dig Dis Sci*. 2011;56(12):3439-49. doi: 10.1007/s10620-011-1767-y.
- Zhang QQ, Lu LG. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Dyslipidemia, Risk for Cardiovascular Complications, and Treatment Strategy. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(1):78-84. doi: 10.14218/JCTH.2014.00037.
- Azzam H, Malnick S. Non-alcoholic fatty liver disease - the heart of the matter. *World J Hepatol*. 2015;7(10):1369-76. doi: 10.4254/wjh.v7.i10.1369.
- Almeda-Valdes P, Altamirano-Barrera A, Méndez-Sánchez N. Insights in non-alcoholic fatty liver disease pathophysiology with lipidomic analyses. *Ann Hepatol*. 2015;14(4):567-9.
- Ress C, Kaser S. Mechanisms of intrahepatic triglyceride accumulation. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1664-73. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1664.
- Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30:2119-21. doi: 10.2337/dc07-0349
- Radu C, Grigorescu M, Crisan D, et al. Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients. *J Gastrointest Liver Dis*. 2008;17:255-60.
- Tenenbaum A, Klempfner R, Fisman EZ. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:159. doi: 10.1186/s12933-014-0159-y.
- Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, et al. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2016;59(1):30-43. doi: 10.1007/s00125-015-3769-3.
- Drapkina O.M., Korneeva O.N. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):424-9. (In Russ) [Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(4):424-429]. doi: HYPERLINK"http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429" 10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429
- Kazyulin A.N. Place of ursodeoxycholic acid in the therapy of non-alcoholic fatty liver disease at different stages of the disease: steatosis, steatohepatitis, fibrosis / cirrhosis. *Russkij Medicinskij Zhurnal*. 2017;17:1248-57. (In Russ.) [Казюлин А.Н. Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз. Русский Медицинский Журнал. 2017;17:1248-57].
- Ivashkin V.T. Nuclear receptors and liver pathology. Part 2. *Rossiiskij Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii i Koloproktologii*. 2010;4:7-15. (In Russ.) [Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени. Часть 2. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии и Колопроктологии. 2010;4:7-15].
- Sugino I, Kuboki K, Matsumoto T, et al. Influence of fatty liver on plasma small, dense LDL-cholesterol in subjects with and without metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(1):1-7. doi: 10.5551/jat.5447
- Kassner U, Schlabs T, Rosada A, Steinhagen-Thiessen E. Lipoprotein(a)—An independent causal risk factor for cardiovascular disease and current therapeutic options. *Atheroscler Suppl*. 2015;18:263-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.039.
- Lee S, Jin Kim Y, Yong Jeon T, et al. Obesity is the only independent factor associated with ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional case-control study. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(5):566-72. doi: 10.1080/00365520500319591
- Yang MH, Son HJ, Sung JD, et al. The relationship between apolipoprotein E polymorphism, lipoprotein (a) and fatty liver disease. *Hepatogastroenterology*. 2005;52(66):1832-5.
- Wu CL, Zhao SP, Yu BL. Intracellular role of exchangeable apolipoproteins in energy homeostasis, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2015;90(2):367-76. doi: 10.1111/brv.12116.
- Tilg H, Moschen A. Update on nonalcoholic fatty liver disease: genes involved in nonalcoholic fatty liver disease and associated inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(4):391-6. doi: 10.1097/MCO.0b013e32833a87cc.
- Forte TM, Sharma V, Ryan RO. Apolipoprotein A-V gene therapy for disease prevention / treatment: a critical analysis. *J Biomed Res*. 2016;30(2):88-93. doi: 10.7555/JBR.30.20150059.
- Bonci E, Chiesa C, Versacci P, et al. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Subclinical Cardiovascular Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:213737. doi: 10.1155/2015/213737.
- Valbusa F, Bonapace S, Grillo C, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Higher 1-year All-Cause Rehospitalization Rates in Patients Admitted for Acute Heart Failure. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(7):e2760. doi: 10.1097/MD.0000000000002760.
- Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, et al. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4(6):416-29. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05.
- Ozel Coskun B.D., Yucsov M., Gursay S., et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima-media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(2):142-9. doi: 10.1097/MEG.0000000000000264.
- Bhatia L, Scorletti E, Curzen N, et al. Improvement in nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with a reduction in carotid intima-media thickness progression. *Atherosclerosis*. 2016;246:13-20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.028.
- Mueller M, Thorrel A, Claudel T, et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J Hepatol*. 2015;62(6):1398-404. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.034.
- Petta S, Argano C, Colomba D, et al. Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: association with the severity of liver disease. *J Hepatol*. 2015;62(4):928-33. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.030.
- Alp H, Karaarslan S, Selver Ekluglu B, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Can J Cardiol*. 2013;29(9):1118-25. doi: 10.1016/j.cjca.2012.07.846.
- Iacobellis G, Barbarini G, Letizia C, Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. *Obesity*. 2014;22(2):332-6. doi: 10.1002/oby.20624.
- Sunbul M, Agirbasli M, Durmus E, et al. Arterial stiffness in patients with non-alcoholic fatty liver disease is related to fibrosis stage and epicardial adipose tissue thickness. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):490-3. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.004.
- Petta S, Argano C, Colomba D, et al. Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: association with the severity of liver disease. *Journal of Hepatology*. 2015;62(4):928-33. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.030.
- Fracanzani AL, Pisano G, Consonni D, et al. Epicardial Adipose Tissue (EAT) Thickness Is Associated with Cardiovascular and Liver Damage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0162473. doi:10.1371/journal.pone.0162473.

About the Authors:

Oksana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Adel A. Yafarova – 6-th Year Student, Center for Innovative Programs "Medicine of the Future", I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор НМИЦ ПМ
Яфарова Аделя Айратовна – студентка 6 курса, Центр инновационных программ «Медицина будущего», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова