

Ожирение печени бьет по сердцу?

Leon A. Adams^{1,*}, Quentin M. Anstee^{2,*}

¹ School of Medicine and Pharmacology, The University of Western Australia, Nedlands, Australia; ² Liver Research Group, Institute of Cellular Medicine, The Medical School, Newcastle University, Framlington Place, Newcastle-upon-Tyne, UK

См. статью R. Pais et al.

Неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) обычно сопутствуют избыточная масса тела, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, дислиппротеидемия и другие нарушения метаболизма [1]. Все эти факторы повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), поэтому неудивительно, что ССЗ — основная причина смертности больных с НАЖБП [2]. Задача последнего десятилетия заключалась в распутывании сложных и взаимосвязанных связей между НАЖБП и этими факторами, чтобы установить, повышает ли НАЖБП как таковая риск ССЗ. Подтверждение роли НАЖБП как значительного дополнительного фактора риска будет иметь прямое отношение к стратегиям первичной профилактики ССЗ.

В этом выпуске Pais et al. представили новые подтверждения тому, что НАЖБП — важный и независимый фактор риска атеросклероза и ССЗ [3]. В анализе данных 5671 пациента клиники первичной профилактики ССЗ наличие жировой болезни печени было связано с более высоким риском ССЗ независимо от таких классических факторов риска, как возраст, пол, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и повышенный уровень С-реактивного белка. Риск ССЗ определяли по толщине комплекса интима-медиа сонной артерии (ТКИМ), имеющей доказанную прогностическую ценность в отношении инфаркта миокарда и инсульта. Повторная оценка у 1872 пациентов после среднего периода наблюдения

8 лет выявила связь между развитием НАЖБП и выраженным увеличением ТКИМ и тот факт, что НАЖБП служила предиктором развития атеросклеротических бляшек в сонных артериях после коррекции на ряд сердечно-сосудистых факторов.

Эти данные четко показывают, что НАЖБП служит независимым фактором риска ССЗ, однако есть ряд замечаний. Диагноз НАЖБП основывался на индексе жировой болезни печени (FLI), который вычисляется по индексу массы тела, окружности талии, сывороточному уровню триглицеридов и активности γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) и принимает значения в диапазоне от 0 до 100 [5]. Хотя неинвазивные показатели, такие как FLI, служат частым и необходимым компромиссом в крупномасштабных исследованиях такого типа, сравнение FLI с магнитно-резонансной спектроскопией («золотым стандартом» количественной оценки ожирения печени) показало, что оценка более 60 специфична, но лишь умеренно чувствительна для диагностики НАЖБП [6]. Более того, из компонентов FLI окружность талии вносила наибольший вклад в корреляцию FLI и толщины комплекса интима-медиа сонной артерии и потому была потенциальной вмешивающейся переменной. Тем не менее эти результаты подкрепляются другими популяционными исследованиями и метаанализами, которые показывают независимую связь НАЖБП с предикторами ССЗ, отражающими структурные и функциональные сосудистые нарушения, включая дисфункцию эндотелия и миокарда и жесткость артериальной стенки [7–10].

То, что НАЖБП играет вероятную роль в развитии ССЗ, не должно вызывать удивления. При избыточном накоплении жира в печени нарушается обмен глюкозы и липидов, что приводит к печеночной инсулинорезистентности, повышению уровня глюкозы в крови и появлению атерогенного липидного профиля [1]. Более того, набор массы тела у пациентов с НАЖБП ухудшает и без того неблагоприятный профиль риска ССЗ по сравнению с лицами без НАЖБП, имеющими такую же массу тела или ее набор [11]. Жировая болезнь печени способствует также выработке ряда воспалительных и атерогенных цитокинов, факторов повышенной свертываемости крови и молекул адгезии, которые участвуют в патогенезе атеросклероза и дисфункции миокарда [12].

Ключевые слова: НАЖБП, сердечно-сосудистые заболевания, толщина комплекса интима-медиа.

Получено 17 марта 2016 г.; принято в печать 20 марта 2016 г.

* Авторы, ответственные за переписку. Адрес: School of Medicine and Pharmacology, UWA, QEII Medical Campus, Verdun St, Nedlands, WA 6009, Australia. Tel.: +61 8 6151 1052; fax: +61 8 6151 1028 (L. Adams), или Institute of Cellular Medicine, The Medical School, Newcastle University, 4th Floor, William Leech Building, Framlington Place, Newcastle-upon-Tyne NE2 4HH, UK. Tel.: +44 (0) 191 208 7012; fax: +44 (0) 191 208 0723.

E-mail: leon.adams@uwa.edu.au (L.A. Adams), quentin.anstee@ncl.ac.uk (Q.M. Anstee).

Сокращения: FLI — индекс жировой болезни печени; ГГТ — γ -глутамилтрансфераза; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа сонной артерии.

В работе Pais et al. получены важные данные о том, что у пациентов со стеатозом печени выше вероятность развития атеросклероза сонных артерий. Ряд других исследований также поддерживает идею, что НАЖБП выступает предиктором ССЗ и смерти от ССЗ [13–17]. Однако некоторые из когортных исследований позволяют предположить, что увеличение риска ССЗ может быть ограничено такими подгруппами лиц с НАЖБП, как пациенты с выраженным фиброзом [13], сахарным диабетом 2-го типа [15] или мужчины с повышенной активностью ГГТ [8]. Таким образом, есть вероятность существования других факторов, которые модифицируют связь между НАЖБП и ССЗ. И одним из таких факторов может быть генетическая вариативность. Например, носительство минорного аллеля гена *TM6SF2* служит фактором риска НАЖБП и фиброза печени [18], но также связано со снижением риска ССЗ [19–21]. Исследования на животных позволяют предположить, что *TM6SF2* участвует в выведении липидов из печени: его гиперэкспрессия снижает уровень триглицеридов в печени и повышает уровень липидов в крови, а делеция способствует НАЖБП и снижает уровень липидов в крови [22].

Все эти данные указывают на то, что НАЖБП повышает риск ССЗ, хотя связь между ними может модифицироваться другими факторами. С клинической точки зрения это означает, что стратегия первичной профилактики ССЗ антиагрегантами, гиполипидемическими и гипотензивными средствами может быть пересмотрена. Современные рекомендации по профилактике ССЗ включают оценку риска развития ССЗ с помощью Фреймингемской шкалы, системы оценки коронарного риска SCORE и подобных алгоритмов, опирающихся на традиционные факторы риска, включая возраст, артериальное давление, уровень холестерина и курение, но не НАЖБП. Решение начать первичную медикаментозную профилактику, таким образом, основывается на вычисленном риске ССЗ, часто определенном как 10-летний абсолютный риск 20 % и более [23]. Хотя Фреймингемская шкала признана эффективным инструментом у пациентов с НАЖБП [24], еще не установлено, увеличит ли добавление НАЖБП в качестве прогностического фактора в эту или другую шкалу риска ССЗ их прогностическую точность.

Возникает еще один интересный вопрос: может ли лечение НАЖБП снизить риск ССЗ? Несмотря на то что причинно-следственная связь не установлена, рандомизированное контролируемое исследование PIVENS, изучавшее пиоглитазон, витамин E или плацебо, показало, что излечение неалкогольного стеатогепатита приводило к улучшению атерогенных липидных профилей независимо от лечебной группы, а также к улучшению оценки по Фреймингемской шкале [25].

Итак, исследование Pais et al. подкрепляет точку зрения, что НАЖБП служит независимым фактором риска атеросклероза и ССЗ. Врачи должны учитывать повышенный риск ССЗ у пациентов с НАЖБП и проводить у них скрининг на классические факторы риска ССЗ, используя принятые калькуляторы риска для решений, касающихся медикаментозной профилактики, включая прием статинов. Необходимы дополнительные проспективные исследования, чтобы определить, какие еще факторы модифицируют связь между НАЖБП и ССЗ.

Конфликты интересов

Авторы, принимавшие участие в настоящем исследовании, заявляют об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

Вклад авторов

Вклад LAA и QMA в обзор и интерпретацию данных этой редакционной статьи, написание и редактирование рукописи одинаков.

Литература

- [1] Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:330–344.
- [2] Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113–121.
- [3] Pais R, Giral P, Khan J-F, Rosenbaum D, Housset C, Poynard T, et al. Fatty liver as an independent predictor of early carotid atherosclerosis: results from a large transversal and long-term follow-up. *J Hepatol* 2016;65:95–102.
- [4] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459–467.
- [5] Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6:33.
- [6] Cuthbertson DJ, Weickert MO, Lythgoe D, Sprung VS, Dobson R, Shoajee-Moradie F, et al. External validation of the fatty liver index and lipid accumulation product indices, using 1H-magnetic resonance spectroscopy, to identify hepatic steatosis in healthy controls and obese, insulin-resistant individuals. *Eur J Endocrinol* 2014;171:561–569.
- [7] Long MT, Wang N, Larson MG, Mitchell GF, Palmisano J, Vasan RS, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular function: cross-sectional analysis in the Framingham heart study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:1284–1291.
- [8] Huang RC, Beilin LJ, Ayonrinde O, Mori TA, Olynyk JK, Burrows S, et al. Importance of cardiometabolic risk factors in the association between nonalcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in adolescents. *Hepatology* 2013;58:1306–1314.
- [9] VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, Carr JJ, Lima JA, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology* 2015;62:773–783.
- [10] Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis* 2013;230:258–267.
- [11] Fabbrini E, Yoshino J, Yoshino M, Magkos F, Tiemann Luecking C, Samovski D, et al. Metabolically normal obese people are protected from adverse effects following weight gain. *J Clin Invest* 2015;125:787–795.
- [12] Vanni E, Marengo A, Mezzabotta L, Bugianesi E. Systemic complications of nonalcoholic fatty liver disease: when the liver is not an innocent bystander. *Semin Liver Dis* 2015;35:236–249.
- [13] Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with

- nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013;57:1357–1365.
- [14] Targher G, Bertolini L, Poli F, Rodella S, Scala L, Tessari R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2005;54:3541–3546.
- [15] Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, Dorr M, Baumeister SE, Volzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Hepatology* 2009;50:1403–1411.
- [16] Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:1579–1584.
- [17] Pisto P, Santaniemi M, Bloigu R, Ukkola O, Kesaniemi YA. Fatty liver predicts the risk for cardiovascular events in middle-aged population: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2014;4:e004973.
- [18] Liu YL, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JB, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2014;5:4309.
- [19] Holmen OL, Zhang H, Fan Y, Hovelson DH, Schmidt EM, Zhou W, et al. Systematic evaluation of coding variation identifies a candidate causal variant in TM6SF2 influencing total cholesterol and myocardial infarction risk. *Nat Genet* 2014;46:345–351.
- [20] Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015;61:506–514.
- [21] Kahali B, Liu YL, Daly AK, Day CP, Anstee QM, Speliotes EK. TM6SF2: catch-22 in the fight against nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease? *Gastroenterology* 2015;148:679–684.
- [22] Anstee QM, Seth D, Day CP. Genetic factors that affect risk of alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2016. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.037>, Feb 9. pii: S0016-5085(16)00138-4; [Epub ahead of print].
- [23] Zhao D, Liu J, Xie W, Qi Y. Cardiovascular risk assessment: a global perspective. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:301–311.
- [24] Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams LA, Lindor KD, St Sauver J, Angulo P. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2012;32:945–950.
- [25] Corey KE, Vuppalanchi R, Wilson LA, Cummings OW, Chalasani N. NASH resolution is associated with improvements in HDL and triglyceride levels but not improvement in LDL or non-HDL-C levels. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:301–309.