



## Когда путь от ожирения к циррозу начинается рано

Vlad Ratziu<sup>1</sup>, Giulio Marchesini<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> *Hopital Pitie-Salpetriere, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Universite Pierre et Marie Curie, Paris, France;* <sup>2</sup> *Unit of Metabolic Diseases and Clinical Dietetics, "Alma Mater" University, Bologna, Italy*

См. статью H. Hagstrom et al.

Если современные тенденции сохраняются, в 2030 г. в мире будет более 2 млрд человек с избыточной массой тела и более 1 млрд — с ожирением [1]. Динамика индекса массы тела (ИМТ) в течение жизни показывает, что как мужчины, так и женщины набирают вес в начале и середине зрелого возраста [2] с последующим сокращением продолжительности жизни [3]. Жировая болезнь печени развивается у 20–30 % взрослого населения в тесной связи с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа и может прогрессировать до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), цирроза и в конечном итоге гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Сегодня эпидемия ожирения смещается к началу в более раннем возрасте: между 1980 и 2013 г. распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей выросла на 47 %. Это открывает широкие перспективы для исследований: мы стремимся понять, как раннее появление избыточной массы тела повлияет на значимые заболевания печени.

В настоящем выпуске «*Journal of Hepatology*» Hagstrom et al. представляют интересное исследование, показывающее, что избыточная масса тела в позднем подростковом возрасте служит статистически значимым предиктором тяжелого поражения печени в дальнейшей жизни. Авторы изучили когорту населения, включавшую 44 248 мужчин в возрасте 18–20 лет, пришедших в 1969–1970 гг. на медосмотр перед призывом на военную службу в Швеции [4]. Исследователи проверили связь между ИМТ и диагнозами декомпенсированного поражения печени, цирроза или смертью от заболеваний печени согласно специфическим кодам в тщательно ведущихся и исчерпывающих Национальном регистре пациентов и Регистре причин смерти. За длительный средний период наблюдения почти 38 лет у 393 пациентов развилась терминальная стадия поражения печени (ТСПП), и 213 из них умер-

ли за это время. Основной вывод заключается в том, что ИМТ в позднем подростковом возрасте служит сильным и независимым предиктором ТСПП и смерти в дальнейшей жизни: после коррекции по ряду вмешивающихся факторов (алкоголь, наркотики, курение, высокое артериальное давление, физическая активность и когнитивные способности на момент призыва) количество неблагоприятных гепатологических исходов увеличивалось на 5 % с ростом ИМТ на каждую единицу; избыточная масса тела на момент призыва повышала риск таких исходов на 64 % по сравнению с мужчинами с низким/нормальным ИМТ (18,5–22,5 кг/м<sup>2</sup>), принятым за норму. Поскольку авторы измеряли ИМТ у мужчин 18–20 лет, их данные отражают влияние избыточной массы тела или ожирения, приобретенных в детском и подростковом возрасте. К сожалению, заболеваемость ТСПП на человека в год наблюдения у лиц с ожирением по сравнению с лицами без ожирения не вычислялась, поэтому величину риска невозможно сравнить с риском при других причинах ТСПП.

У данной работы множество сильных сторон: большая когорта здоровых молодых людей, набранная среди населения в пределах узкого возрастного окна на момент включения и лишенная ошибок отбора (за исключением мужского пола участников); продольный сбор данных в ходе длительного периода наблюдения; исключительно низкая частота выбывания субъектов исследования; анализ тяжелых исходов, таких как ТСПП и смертность от заболеваний печени. Однако есть и методологические проблемы, присущие дизайну этого исследования, и некоторые соображения, вытекающие из его результатов. Поскольку доля лиц с избыточной массой тела и ожирением была довольно низкой в этой когорте 1960-х годов, мощность исследования для выявления событий, связанных с ожирением, была ограничена. Это может объяснять отсутствие четкого дозозависимого эффекта с категориями массы тела. Также, поскольку исходы были связаны с ТСПП и их определение основывалось на больничных кодах, бессимптомный хорошо компенсированный цирроз (фактор риска злокачественных новообразований печени и смерти, связанной с циррозом в будущем) не попадал в поле зрения. Таким образом, исследование явно недооценивает связь между избыточной массой тела (и ожирением) и риском тяжелых заболеваний печени.

Получено 9 мая 2016 г.; принято в печать 14 мая 2016 г.

\* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Unit of Metabolic Diseases and Clinical Dietetics, "Alma Mater" University, Bologna, Italy. E-mail: giulio.marchesini@unibo.it (G. Marchesini).

Сокращения: ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; ИМТ — индекс массы тела; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; ТСПП — терминальная стадия поражения печени.

Но стоит ли винить в этом само ожирение? Эта взаимосвязь может меняться под действием важных вмешивающихся факторов, таких как генетические особенности и характер питания. Так, генетический вариант *PNPLA3* связан с прогрессирующим НАСГ и фиброзом у детей и подростков с ожирением [5]. Питание, особенно фруктоза и трансжиры, может способствовать прогрессированию стеатогепатита и фиброза независимо от массы тела. Прочие сопутствующие заболевания, связанные с ожирением, могут идти вразрез с прямой ролью избыточной массы тела в повреждении печени. К сожалению, Hagstrom et al. берут за основу для анализа административные данные без информации о клиническом фенотипе их когорты в конце периода наблюдения. Поражение печени у лиц с избыточной массой тела и ожирением может быть во многом опосредовано связанными с ожирением сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия и сахарный диабет. Артериальная гипертензия, по-видимому, повышает частоту прогрессирования фиброза [6], а сахарный диабет — фактор риска выраженного или прогрессирующего НАСГ. В данных условиях не исключается возможность связи с сахарным диабетом. Избыточная масса тела и ожирение служат факторами риска сахарного диабета 2-го типа в любом возрасте, включая детей; сахарный диабет несет высокий риск цирроза [7] и при наличии цирроза становится фактором риска смерти [8].

Хотя это исследование устанавливает, что связанный с ожирением риск тяжелых заболеваний печени существует уже в юности, тип и величина этого риска требуют дальнейшего уточнения. В настоящем исследовании сбор данных проводился только в исходной точке, а изменения массы тела или других факторов риска в течение периода наблюдения не фиксировались. Алкоголь и курение были более сильными факторами риска, чем избыточная масса тела или ожирение сами по себе, между тем можно предполагать заметные изменения в воздействии этих факторов риска с возрастом, при длительном наблюдении. Несмотря на аргумент, что начало курения в зрелом возрасте нехарактерно (большинство начинают курить в позднем подростковом возрасте), употребление алкоголя в зрелом возрасте часто возрастает. Кроме того, неизвестно распределение жира в этой когорте молодых призывников. У лиц с избыточной массой тела распределение жира сильнее коррелирует с кардиометаболическим риском, чем общая масса жира как таковая [9]. Если это верно и для заболеваний печени [10, 11], то ожирение не полностью характеризует риск тяжелого поражения печени; распределение жира, если оно меняется в течение жизни, может оказывать значительное влияние на этот риск. Состояние сердечно-сосудистой системы служит независимым предиктором последующей ТСПП. Но опять же состояние сердечно-сосудистой системы с высокой вероятностью может измениться в течение периода наблюдения, как отражение избранного человеком образа жизни.

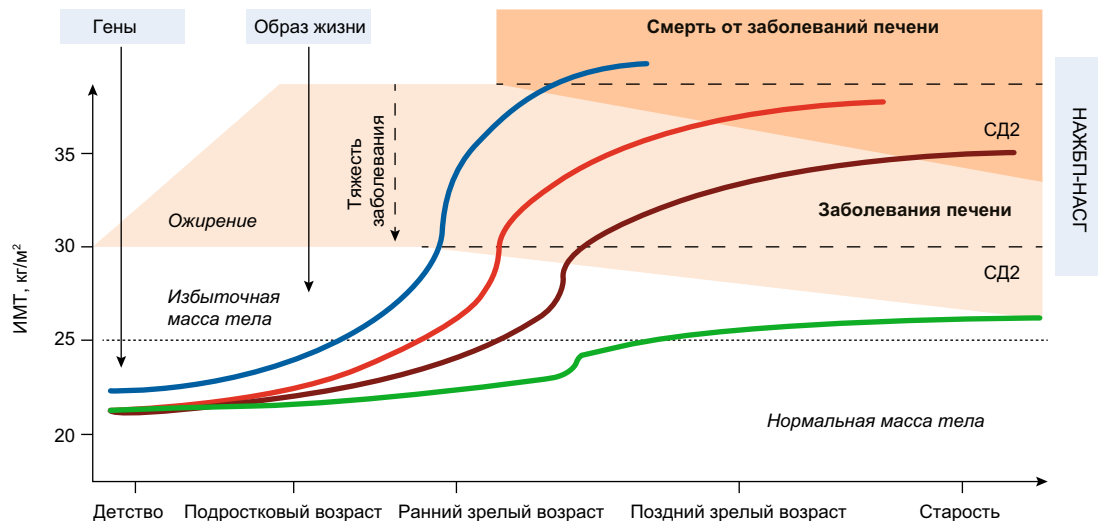
Также из-за особенностей сбора данных в исследовании отсутствует информация о динамике массы тела у участников. Однако это не должно значительно изменить результаты, представленные Hagstrom et al. Очевидно, что многие взрослые люди с ожирением могли не иметь

ожирения в позднем подростковом возрасте. В observational итальянском исследовании у лиц с ожирением, начинающих программу похудения, 41 % мужчин (медиана возраста 46 лет) сообщили, что в 20 лет они имели нормальную массу тела, тогда как 39 % имели избыточную массу тела и только 20 % — ожирение во время военной службы [12]. В исследовании питания и здоровья членов Американской ассоциации пенсионеров участники, имевшие в 18 лет нормальную массу тела, значительно набирали ее к 50 годам [13] и набор массы тела коррелировал со смертностью. Следует отметить, что ранний набор массы тела несет больший риск смерти, чем набор массы тела в зрелом возрасте. Тем не менее целью исследования Hagstrom et al. было выявить роль избыточной массы тела и ожирения в детстве в развитии ТСПП в дальнейшей жизни. Во всяком случае, последующий набор массы тела у 18–20-летних призывников без избытка массы тела снижает оценку влияния раннего ожирения на исходы, связанные с печенью, в дальнейшей жизни. Не менее важно, что динамика массы тела, по-видимому, не является двунаправленной: в популяционной программе надзора за факторами риска 32 % мужчин с нормальной массой тела (средний возраст 31 год) перешли в группу избыточной массы тела 10 лет спустя и 19 % продвинулись от избыточной массы тела к ожирению [14], но только у 9,5 % участников, имевших избыточную массу тела или ожирение вначале, масса тела вернулась к норме.

К сожалению, исследование Hagstrom et al. не предоставляет никакой информации о ГЦР — страшном осложнении хронического поражения печени, на которое может влиять длительное ожирение [15]. Есть несколько работ, связывающих ожирение в начале жизни с риском ГЦР через несколько десятилетий. Так, исследование у копенгагенских школьников в возрасте 7–13 лет показало, что ожирение в детстве повышает риск ГЦР 30 лет спустя [16]. В американском исследовании анамнез ожирения в раннем зрелом возрасте (около 25–45 лет) чаще отмечался в случаях ГЦР, чем в контрольной группе [17]. Эта связь не зависела от сахарного диабета. Однако это исследование было основано на воспоминаниях пациентов о своей массе тела в далеком прошлом — несовершенный метод, подверженный ошибке памяти. Если бы описываемое шведское исследование собрало значимые данные о ГЦР, как и любых других видах злокачественных новообразований, не связанных с ожирением [15], его результаты были бы более показательны.

Каково значение результатов, полученных Hagstrom et al.? Хронические заболевания печени прогрессируют медленно, и до развития цирроза обычно проходят десятилетия. При заболеваниях, таких как НАСГ или хронический гепатит С, выраженный фиброз или цирроз отмечаются у молодых людей крайне редко, в то же время возраст старше 50 лет — один из главных факторов риска фиброза [18–20]. Как экспериментальные, так и клинические данные показывают, что с возрастом фиброгенез усиливается [21]. В свете этих фактов избыточная масса тела или ожирение у детей и подростков могут не вызывать таких опасений, как у взрослых. Многие врачи переоценивают способность детей с избыточной массой тела нормализовать ее в подростковом или юношеском возрасте. Настоящее исследование показывает, что ожирение име-

## Редакционная статья



**Рис. 1.** Диаграмма, показывающая влияние наследственности и образа жизни на массу тела и заболевания печени, а также связанную с ними смертность. Упрощенно примем, что в исходной точке все дети имеют нормальную массу тела, т. е. не будем учитывать возможные внутриутробные изменения (низкая или высокая масса тела для гестационного возраста), связанные с риском ожирения и сахарного диабета в будущем. Одни дети могут сохранять нормальную или немного повышенную массу тела в течение жизни (зеленая линия) и никогда не пересекут уровень заболеваний печени (светло-оранжевая область) и сахарного диабета 2-го типа. Другие (коричневая линия) приобретут избыточную массу тела или ожирение в зрелом возрасте; они пересекут уровень заболеваний печени, и у них с годами разовьется НАЖБП различной степени тяжести (от жировой болезни печени до НАСГ, фиброза, цирроза). Наличие сахарного диабета 2-го типа понизит для них порог развития заболеваний печени, как понижает со временем и порог смерти, связанной с заболеваниями печени (темно-оранжевая область). В некоторых случаях избыточная масса тела и ожирение могут возникнуть в молодом возрасте (красная линия), как представлено в исследовании Hagstrom et al. В этих случаях НАСГ, вероятно, разовьется рано и граница смерти от заболеваний печени будет достигнута в относительно молодом возрасте. Наконец, в отдельных случаях избыточная масса тела и ожирение имеют место уже в детстве (синяя линия). В этих случаях вероятность заболеваний печени и смерти от них еще выше со значительным снижением продолжительности жизни. СД2 — сахарный диабет 2-го типа.

ет значение даже в юном возрасте и что оно ведет к повышенному риску тяжелых осложнений со стороны печени через несколько десятков лет (рис. 1). Это дает еще одну причину бороться с ранним ожирением, т. к. избыточная масса тела (и связанные с ней сопутствующие заболевания) ведет к значительной заболеваемости и смертности, связанным с печенью. Чем обусловлена связь между ранним ожирением и последующими заболеваниями печени, до конца неясно. Ускоряет ли раннее ожирение развитие ТСПП или оно просто повышает ее риск в зрелом возрасте? В настоящее время выраженный цирроз и ГЦР возникают относительно поздно, на 7-м и 8-м десятках лет: по сообщениям из Италии, Англии и Японии, средний возраст на момент диагноза ГЦР колеблется от 68 до 72 лет [22–24]. Если раннее ожирение ускоряет развитие ТСПП и ГЦР, оно станет значительным дополнительным социальным бременем. В работе Hassan et al. ожирение в 25-летнем возрасте ускоряло развитие ГЦР на 4 года (по сравнению с нормальной массой тела в этом возрасте), а ожирение в 30-летнем возрасте — на 5 лет [17]. Интересно, что в исследовании Hagstrom et al. ТСПП развивалась в среднем через 24,7 года наблюдения, что соответствует возрасту участников 45 лет. Это подтверждает гипотезу о повышенном риске в молодом возрасте. Последствия в виде потерянных лет жизни и трудоспособности могут быть существенными. Если эпидемия ожирения у детей и подростков означает рост ранней заболеваемости НАСГ, тяжелый НАСГ перестанет быть болезнью пожилых.

В заключение подчеркнем, что разрушительное влияние ожирения на печень следует воспринимать серьезно. Врачи, участвующие в борьбе с ожирением, хорошо знают, насколько она трудна и что лишь меньшинство пациентов способно удержать результат без хирургических вмешательств. Недавние европейские рекомендации по неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) включают борьбу с ожирением как приоритет для снижения бремени НАЖБП в обществе [5], но эта борьба не зависит от гепатологов. Необходимы стратегии, разработанные на популяционном уровне, для борьбы с ожирением у детей и молодежи в надежде, что так мы сможем снизить кумулятивную частоту тяжелых заболеваний печени позже, в зрелом возрасте.

### Конфликты интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

### Литература

- [1] Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1431–1437.
- [2] Nonnemaker JM, Morgan-Lopez AA, Pais JM, Finkelstein EA. Youth BMI trajectories: evidence from the NLSY97. *Obesity* 2009;17:1274–1280.

- [3] Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L, et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:24–32.
- [4] Hagstrom H, Stal P, Hultcrantz R, Hemmingsson T, Andreasson A. Overweight in late adolescence predicts development of severe liver disease later in life after 39 years of follow-up. *J Hepatol* 2016;65:363–368.
- [5] European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388–1402.
- [6] Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs. nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643–654, e641–e649; quiz e639–e640.
- [7] Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, Saugo M, Targher G, Bonora E. Mortality from chronic liver diseases in diabetes. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1020–1025.
- [8] Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:119–125.
- [9] Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2482–2488.
- [10] Stefan N, Haring HU. The metabolically benign and malignant fatty liver. *Diabetes* 2011;60:2011–2017.
- [11] Ohki T, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Nakagawa H, et al. Visceral fat accumulation is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment in patients with suspected NASH. *Gut* 2009;58:839–844.
- [12] Petroni ML, Villanova N, Avagnina S, Fusco MA, Fatati G, Compare A, et al. Psychological distress in morbid obesity in relation to weight history. *Obes Surg* 2007;17:391–399.
- [13] Adams KF, Leitzmann MF, Ballard-Barbash R, Albanes D, Harris TB, Hollenbeck A, et al. Body mass and weight change in adults in relation to mortality risk. *Am J Epidemiol* 2014;179:135–144.
- [14] Wirth K, Peter RS, Saely CH, Concin H, Nagel G. Long-term weight change: association with impaired glucose metabolism in young Austrian adults. *PLoS One* 2015;10, e0127186.
- [15] Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014;384:755–765.
- [16] Berentzen TL, Gamborg M, Holst C, Sorensen TI, Baker JL. Body mass index in childhood and adult risk of primary liver cancer. *J Hepatol* 2014;60:325–330.
- [17] Hassan MM, Abdel-Wahab R, Kaseb A, Shalaby A, Phan AT, El-Serag HB, et al. Obesity early in adulthood increases risk but does not affect outcomes of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015;149:119–129.
- [18] Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825–832.
- [19] Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356–1362.
- [20] Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117–1123.
- [21] Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:730–739.
- [22] Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arai S, Imai Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:428–433, quiz e450.
- [23] Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014;60:110–117.
- [24] Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63:827–838.