

УДК 616.36–003.826:[615.874.2+615.825.1

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПИТАНИИ И ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Клочков А.Е., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г.  
Донецкий национальный медицинский университет (Украина)

### MODERN VIEWS ON NUTRITION AND PHYSICAL ACTIVITY IN THE TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Gubergrits N.B., Byelyayeva N.V., Klochkov A.Y., Lukashevish G.M., Fomenko P.G.  
Donetsk National Medical University (Ukraine)

**Для цитирования:** Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Клочков А.Е., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г. Современные представления о питании и физической активности в лечении неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;150(2): 100–109.

**For citation:** Gubergrits N.B., Byelyayeva N.V., Klochkov A.Y., Lukashevish G.M., Fomenko P.G. Modern views on nutrition and physical activity in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;150(2): 100–109.

### Резюме

**Губергриц  
Наталья Борисовна**  
Gubergrits Natalya B.  
profnb@mail.ru

В статье изложены данные литературы последних лет об актуальности проблемы неалкогольной жировой болезни печени. Проанализированы сведения о роли физической активности, снижения массы тела при этой патологии. Особое внимание уделено рекомендациям по питанию с вариантами гипокалорийных диет. Представлен алгоритм изменения образа жизни, повышения физической активности и диетического питания, направленный на снижение массы тела и лечение неалкогольной жировой болезни печени.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, лечение, диета, физическая активность

### Summary

The article presents literature data of recent years on the relevance of the problem of non-alcoholic fatty liver disease. The data on the role of physical activity, decrease in body weight upon this pathology are analyzed. Peculiar attention is paid to nutrition recommendations with variants of hypocaloric diets. An algorithm for changing lifestyle, increasing physical activity and dietary nutrition is presented, aimed at reducing body weight and treating non-alcoholic fatty liver disease.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, treatment, diet, physical activity

Распространенность ожирения, ассоциированных с ним сахарного диабета (СД) и метаболических заболеваний, в т.ч. неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), за последние два десятилетия резко возросла. В 2014 г. ожирением страдали примерно 600 миллионов пациентов, на долю которых приходилось 13% взрослого населения во всем мире [21, 47], причем доля тучных мужчин за последние 40 лет утроилась, а женщин – удвоилась. С1980 г. глобальная распространенность морбидного ожирения (т.е. с индексом массы тела (ИМТ) > 40 кг/м<sup>2</sup>) почти удвоилась [47]. Наряду с ожирением, достигшим в XXI веке масштабов пандемии, увеличивается и заболеваемость НАЖБП, характеризующейся печеночным стеатозом, инсулинорезистентностью и часто сопутствующим преддиабетом или СД [13]. Более тяжелой формой НАЖБП, сопровождающейся дольковым воспалением, некрозом гепатоцитов и, как правило, фиброзом, является неалкогольный

стеатогепатит (НАСГ) и формирующиеся на его фоне фиброз и цирроз печени, который является второй по частоте причиной трансплантации печени в США [3, 29, 34, 42].

Фактическая распространенность НАЖБП точно не известна в связи с отсутствием высоконадежных диагностических анализов крови и неинвазивных визуализирующих методов. НАЖБП поражает около одной трети взрослого населения [27]. Так, в исследованиях с использованием магнитнорезонансной томографии и спектроскопии заболеваемость НАЖБП среди населения в целом составила 34%, хотя при обследовании пациентов с ожирением она оказалась гораздо выше [18]. Даже при нормальных значениях печеночных трансаминаз наличие СД 2-го типа дополнительно увеличивает риск развития НАСГ у пациентов с ожирением, хотя достоверных данных об его истинной распространенности нет. В сравнительно

Основные эффекты	Результаты
Уменьшение поступления свободных жирных кислот в печень	↓ Синтез триглицеридов ↓ Печеночная инсулинорезистентность ↓ Синтез глюкозы в печени ↓ Формирование свободных радикалов ↓ Воспалительные реакции
Повышение чувствительности тканей к инсулину Уменьшение количества циркулирующего инсулина	↓ Липогенез ↓ Фиброз ↑ Элиминация липопротеидов очень низкой плотности
Уменьшение интенсивности воспаления в жировой ткани	↑ Чувствительность к лептину ↑ Синтез адипонектина ↓ Синтез провоспалительных цитокинов

Таблица 1

Ключевые эффекты, ассоциированные со снижением веса при НАСГ (по G. Targher et al., 2007 [39])

1. Структурированные программы, направленные на изменение образа жизни и предусматривающие нормализацию рациона и введение привычной физической активности, показаны при НАЖБП
2. Пациентам без НАСГ/фиброза следует давать рекомендации по оптимизации рациона и изменению физической активности; им не следует принимать фармакологические препараты для улучшения состояния печени
3. Целью большинства мероприятий, направленных на модификацию образа жизни у больных НАЖБП с избыточной массой тела/ожирением, является снижение веса на 7–10%, что позволяет улучшить показатели активности печеночных ферментов и гистологическую картину печени
4. Аэробная физическая нагрузка и силовые упражнения эффективно уменьшают содержание липидов в печени. Выбор упражнений должен основываться на предпочтениях пациентов с учетом долгосрочной перспективы

Таблица 2

Рекомендации EASL по диете и модификации образа жизни при НАЖБП [14]

небольшом исследовании 103 пациентов с СД 2-го типа и нормальными значениями трансаминаз частота НАЖБП составила 50%, причем более чем у половины из них был выявлен НАСГ [22, 43]. В большом популяционном исследовании с участием более трех тысяч человек среднего возраста из Роттердама, которым проводился ультразвуковой скрининг и транзиторная эластография, было показано, что 17,2% пациентов с СД 2-го типа имели выраженный фиброз печени [38]. Это очень тревожный факт, поскольку повышенная заболеваемость и смертность при НАСГ от цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и кардиоваскулярных заболеваний тесно связаны с тяжестью фиброза печени [3].

НАЖБП – мультидисциплинарная проблема, т.к. она заключается не только в изменении структуры и функциональной активности гепатоцитов, но и отрицательно влияет на состояние других органов и систем. Мужчины и женщины с ожирением, НАЖБП имеют значительно более высокий риск развития СД 2-го типа [35, 45], а также целого ряда других метаболических заболеваний, которые повышают риск сердечно-сосудистой патологии. По данным Международной федерации диабета, в 2015 г. СД страдали 415 миллионов пациентов (1

из 11 взрослых), из них 90–95% имели СД 2-го типа. По прогнозам экспертов, это количество к 2040 г. достигнет 642 миллионов [44].

Основой и обязательным первым этапом профилактики и лечения НАСГ является **модификация образа жизни**. Гистологическое улучшение при НАСГ прямо пропорционально количеству потерянного веса. Потеря ~5% общей массы тела может уменьшить метаболические расстройства, однако для значимого воздействия на НАСГ необходимо снижение веса на ≥7–10%. Снижение массы тела менее 5% приводит лишь к незначительному уменьшению содержания жира в печени, тогда как потеря веса на 7–10% связана со значимым (на 40–80%) уменьшением количества печеночного жира, некроза гепатоцитов и воспаления [6, 36, 46].

Принципиальные эффекты, связанные со снижением массы тела при НАСГ, представлены в таблице 1.

Рекомендации по диете и модификации образа жизни в лечении НАЖБП являются обязательными согласно мнению экспертов EASL (Европейской Ассоциации по изучению печени) (таблица 2) [14].

Руководством к действию для модификации образа жизни и питания может быть алгоритм (см. рис. 1).

## Диета

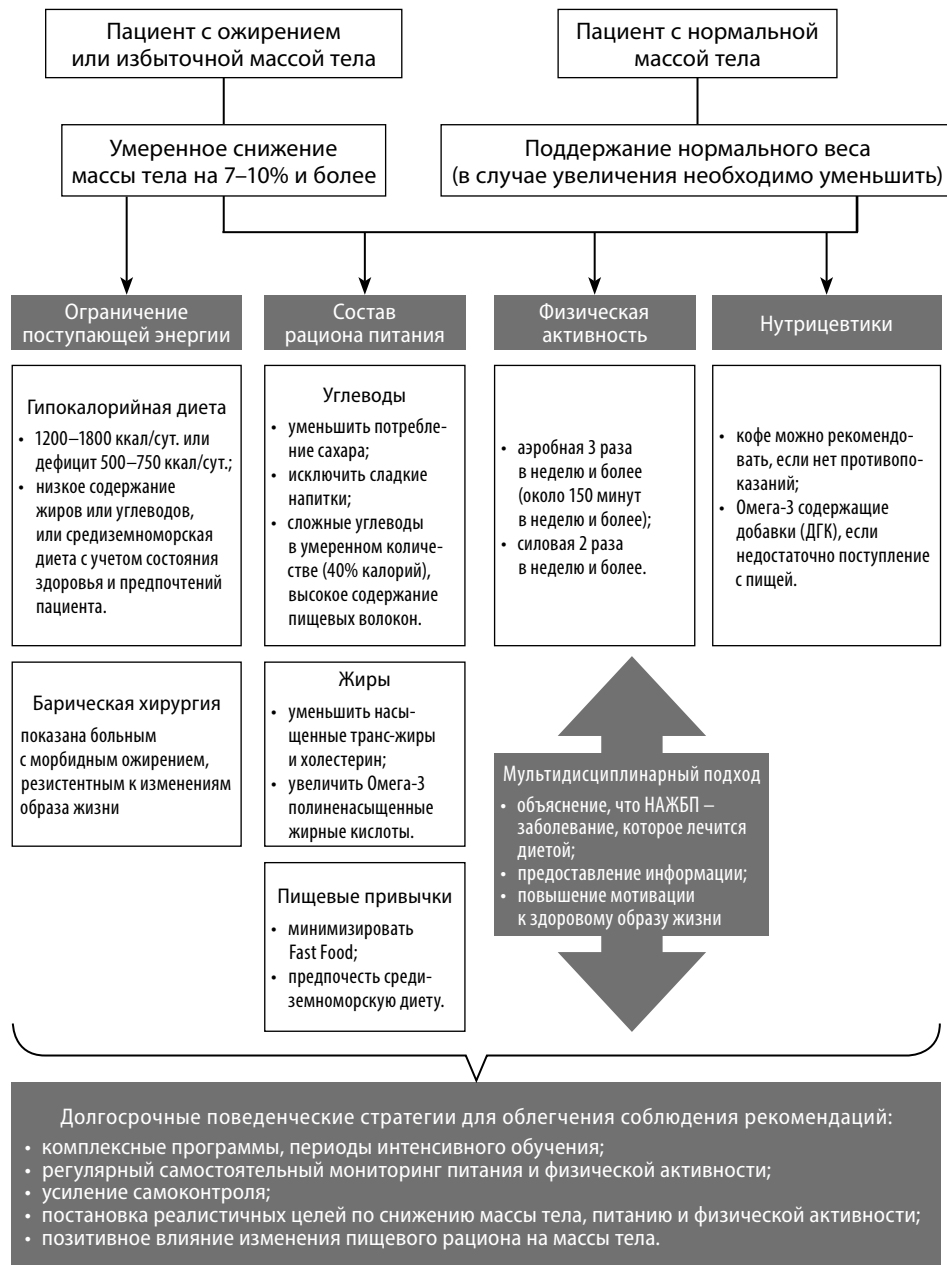
Основные моменты подготовки индивидуальных диетических рекомендаций для пациентов с компенсированными диффузными заболеваниями печени перечислены ниже [4]:

- нутритивный статус на текущий момент;
- обычный рацион питания больного;
- особенности патологии печени;
- эффективность диетических ограничений в соответствии с принципами доказательной медицины;
- предоставление пациенту индивидуальных, понятных и легко выполнимых рекомендаций;

исключение продуктов и блюд должно быть обоснованным, предписанная диета не должна лишать больного удовольствия от употребления пищи.

Пациенты с НАЖБП/НАСГ нуждаются в гипокалорийной диете. Ее потенциальные эффекты указаны в табл. 1. Гипокалорийная сбалансированная диета должна обеспечивать постепенное снижение массы тела, примерно на 500 г в неделю, что соответствует ограничению калорийности рациона приблизительно на 500 ккал в день. Более значимое уменьшение его энергетической ценности обычно

**Рисунок 1.**  
Алгоритм модификации образа жизни при НАЖБП/НАСГ (по S. Zelber-Sagi, 2017 [48]).  
ДГК – докозагексаеновая кислота



не приносит дополнительной пользы, а потеря более 1 кг в неделю ассоциируется с риском неблагоприятных последствий в виде ухудшения показателей печеночных проб, прогрессирования стеатоза и фиброза печени [8].

Особое место в диетических рекомендациях занимает вопрос об ограничении некоторых вариантов жиров.

Как и при сердечно-сосудистых заболеваниях, различные жиры оказывают разные эффекты при НАЖБП. Насыщенные и транс-жиры вредны, омега-3 и омега-9 жирные кислоты полезны.

Все жиры делят на 3 группы [4]: вредные, индифферентные и полезные по соотношению в них насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, а также присутствию транс-жиров.

Транс-жиры – это модифицированные молекулы, появляющиеся в ненасыщенных (растительных) маслах и жирах в процессе высокотемпературной

обработки. Научные исследования подтверждают вред транс-жиров для здоровья. Доказано, что регулярное употребление даже небольших доз транс-жиров провоцирует ожирение, а также приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

Продукты, в которых много насыщенного жира (к ним относятся животные жиры – свиное сало, смалец, сливочное масло), более или менее индифферентны. Если их употреблять в умеренных количествах, то они не будут оказывать негативного влияния на организм. Масла, в которых насыщенные и ненасыщенные жиры примерно в равном соотношении (кукурузное и подсолнечное), – тоже в группе индифферентных, но уже ближе к полезным маслам.

Растительные масла с высоким содержанием жирных кислот – пальмовое и кокосовое. Их избыточное употребление негативно влияет на

организм. К полезным жирам относятся те масла, в которых преобладают ненасыщенные жирные кислоты (например, омега-3 жирные кислоты). Из растительных жиров это оливковое масло, из животных – рыбий жир. Жиры этой группы можно употреблять в большем количестве, чем все остальные, поскольку они оказывают доказанный позитивный эффект на здоровье человека путем снижения риска опасных заболеваний, прежде всего атеросклероза, инсульта и инфарктов.

Следовательно, прежний подход к питанию с сокращением общего потребления жира не актуален. Омега-3 жирные кислоты и их подтипы могут быть полезны при НАСГ вследствие их благоприятного влияния на метаболизм липидов, печеночных жирных кислот и воспаление. Недавние исследования с контролем гистологических изменений печени показали, что эти «защитные» жиры могут способствовать уменьшению стеатоза, но не активности НАСГ или фиброза [48].

Во время консультирования пациента следует особо подчеркнуть важность максимального ограничения потребления технологически обработанной пищи, которая является основным источником сахара, соли, насыщенных жиров и транс-жиров. Необходимо мотивировать больных употреблять как минимум 300 г овощей и фруктов, цельные злаки, орехи и семечки. Количество сахара не должно превышать 25 г/сут. Целесообразно увеличить соотношение омега-3/омега-6 жирных кислот за счет употребления жирной морской рыбы (включая мороженую) не реже 2 раз в неделю и добавления льняного масла вместе с подсолнечным в заправку для салата [4].

Пациенты также нуждаются в информировании о принципах выбора напитков.

Имеются убедительные доказательства о положительной связи между избытком углеводов в рационе и НАЖБП. Более известна связь НАЖБП со сладкими безалкогольными напитками. В связи с этим семейные врачи и диетологи должны обязательно спрашивать пациентов о потреблении безалкогольных напитков. Ежедневное потребление фруктозосодержащих напитков, по-видимому, ассоциируется с более тяжелым фиброзом у пациентов с НАЖБП [48].

Ограничения необходимы в отношении алкоголя и напитков, содержащих большое количество фруктозы (сладкие газированные напитки, фруктовые соки, включая свежевыжатые и смузи). Алкоголь не должен потребляться в количестве свыше 1-2 порций в день (1 порция эквивалентна 30 мл крепкого алкоголя или 100 мл вина, или 300 мл пива), соки – не более 200 мл в день. Основные источники жидкости для пациентов с НАЖБП – вода, кофе и чай [4].

Важнейшим направлением в программе по нормализации массы тела является «оздоровление» пищевых привычек. Стоит обратить внимание пациента на необходимость более медленного приема пищи (в течение 20–30 мин.), употребления продуктов питания только в специально предназначенных для этого местах. Для уменьшения объема съеденной пищи рекомендуется выпить стакан воды перед едой.

Для контроля эффективности гипокалорийной сбалансированной диеты рекомендуют еженедельное взвешивание. Если в течение первых недель ее соблюдения не удастся снизить массу тела на 500 г/нед., следует уменьшить калорийность рациона. Реальной целью успешной программы по нормализации массы тела за счет гипокалорийной диеты и повышения интенсивности физической нагрузки является снижение веса на 10% от исходного [4].

Один из популярных вариантов гипокалорийной диеты – средиземноморская диета.

Мононенасыщенные жиры и средиземноморская диета, основанная на высоком потреблении овощей, орехов, бобовых, рыбы, оливкового масла и низком потреблении сахара, красного мяса, технологически обработанных пищевых продуктов (рис. 2), играют важную роль в поддержании нормального метаболического профиля человека. Было продемонстрировано их влияние на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа, которые часто ассоциируются с НАЖБП. Омега-9 олеиновая кислота является наиболее распространенной мононенасыщенной жирной кислотой в рационе, а оливковое масло является одним из ее основных источников (другие источники – орехи и авокадо). Соблюдение средиземноморской диеты приводит к значительному снижению содержания жира в печени у пациентов с избыточным весом и НАЖБП. Это было подтверждено двумя рандомизированными исследованиями у пациентов с НАЖБП и с или без СД 2-го типа. В обоих исследованиях пациентам назначали две изокалорийные диеты: либо с низким содержанием жира (30% калорий в виде жира) и с высоким содержанием углеводов, пищевых волокон или с высоким содержанием мононенасыщенных жирных кислот / средиземноморской диеты (40% калорий в виде жира) на период 6–8 недель. Содержание жира в печени больше уменьшалось при соблюдении диеты с высоким содержанием мононенасыщенных жирных кислот / средиземноморской диеты, чем в группе диеты с высоким содержанием углеводов/клетчатки несмотря на стабильный вес в обеих группах [28, 31]. Средиземноморская диета, по данным рандомизированного контролируемого исследования, более эффективна при НАЖБП по сравнению с диетой DASH (см. ниже) [40].

В связи с этим средиземноморская диета считается оптимальной, рекомендованной EASL [14]. Тем не менее, пока нет доказательств того, что эта диета влияет на снижение активности НАСГ и уменьшение фиброза.

Диета DASH (dietary approach to stop hypertension – диетические рекомендации для контроля артериальной гипертензии) представляет собой вариант здоровой диеты с жестким контролем соли и большим включением продуктов с высоким содержанием калия (молочные продукты, овощи и фрукты). Эффективность этой диеты при НАЖБП/НАСГ продемонстрирована в рандомизированном контролируемом исследовании M. Razavi Zade et al., 2016 [16]. Изменения показателей в группе пациентов, которые придерживались DASH (n=30), по сравнению с контрольной группой гипокалорийной диеты (n=30) определены через 8 недель:

**Рисунок 2.**  
Средиземноморская диета  
(по S. Zelber-Sagi, 2017 [48]).



- ↓вес (p=0,006), ↓ИМТ (p=0,01);
- ↓АЛТ (p=0,02), ↓щелочная фосфатаза (p=0,001);
- ↓инсулин в сыворотке крови (p=0,01), ↓инсулинорезистентность (p=0,01);
- ↓сывороточные триглицериды (p=0,04) и ↓соотношение общий холестерин/липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) (p=0,01);
- ↓С-реактивный белок (p=0,03), ↓малоновый диальдегид (p=0,04);
- ↑NO (p=0,01);
- ↑глутатион (p=0,009).

Выделяют следующие механизмы влияния DASH на метаболический статус пациентов с НАЖБП:

- уменьшение поступления простых углеводов (сахарозы, глюкозы, фруктозы) параллельно с увеличением поступления пищевых волокон, магния и кальция приводит к снижению показателей печеночных ферментов в сыворотке крови, триглицеридов, ЛПНП, маркеров метаболизма

инсулина (диета с высоким содержанием простых углеводов вызывает митохондриальную дисфункцию жировой ткани, следствием чего является увеличение высвобождения триглицеридов и ЛПНП) [23];

- увеличение поступления магния и кальция стимулирует микросомальный протеин транспорта триглицеридов в печени, который противодействует эндотелиальному повреждению, имеет антиоксидантный потенциал [24, 37];
- противовоспалительные эффекты развиваются благодаря значительному количеству в диете кальция, магния и пищевых волокон [26].

Важно, что низкосолевой вариант диеты DASH является одним из наиболее оптимальных способов питания больных с артериальной гипертензией, которая часто ассоциируется с НАЖБП. Эффективность этого варианта сопоставима с использованием антигипертензивных препаратов [17].

### Основные рекомендации пациентам в рамках диеты DASH

**Уменьшить в рационе потребление соли.** Соль – это наиболее мощное пищевое вещество, которое способно повышать артериальное давление. Это происходит и у здоровых людей, но особенно у больных с артериальной гипертензией. Следует помнить, что наибольшее количество соли поступает в организм с технологически обработанными продуктами и ресторанными блюдами. Для нормализации артериального давления уменьшение потребления соли является обязательным условием, при этом следует стремиться потреблять меньше 3 г соли (половину чайной ложки) в сутки. Для людей с нормальным артериальным давлением максимальный уровень потребления соли составляет 5 г в сутки.

Максимально сократите употребление технологически обработанной пищи. Такие пищевые продукты – от колбасы до конфет – являются главным источником вредных веществ. Среди них соль, сахар, насыщенный жир и транс-жир. Все они вызывают повышение артериального давления и уровня «вредного» холестерина в крови. Готовьте большинство блюд самостоятельно с минимальным добавлением соли, сахара и животного жира.

**Ограничьте потребление алкоголя.** Потребление чрезмерного количества алкоголя значительно повышает артериальное давление. Такие последствия наблюдаются уже после двух порций алкоголя. Особенно высокий риск не только роста давления, но и возникновения осложнений в виде инфаркта миокарда и инсульта, возникает при потреблении пяти и более порций алкоголя в день. Безопасное количество алкоголя составляет две порции для мужчин и одна порция алкоголя в день для женщин.

**Увеличить в рационе.** Ешьте больше овощей и фруктов. Достаточное потребление овощей и фруктов является самостоятельным эффективным способом контроля артериального давления в пределах нормы. Старайтесь употреблять около 300 г овощей и около 300 г фруктов в день независимо от сезона. Мороженые и консервированные овощи и фрукты являются полноценной альтернативой свежим, если не содержат много соли и сахара. Овощной и фруктовый сок, даже 100%-ный, не является полноценной заменой цельным овощам и фруктам. Его потребление следует ограничить одним стаканом в день.

Потребляйте больше пищевых волокон. Пищевые волокна – это тот особый компонент растительной пищи, который вызывает снижение артериального давления. Главным источником волокон являются овощи, фрукты, цельные злаки, бобовые и орехи. Сделайте растительную пищу доминирующей в своем рационе питания – выделите для таких продуктов  $\frac{1}{4}$  Вашей тарелки во время каждого приема пищи.

Обеспечивайте свою потребность в белке за счет рыбы, птицы и нежирных молочных и кисломолочных продуктов. Старайтесь иметь жирную морскую рыбу на столе минимум 2-3 раза в неделю. Выбирайте молочные и кисломолочные продукты с минимальным содержанием жира ( $\leq 2,5\%$ ) и сахара. Принимайте в пищу такие продукты 3 раза в день для обеспечения потребности в необходимых пищевых веществах.

Омега-3 жирные кислоты не включены в клинические рекомендации EASL (2016) по лечению

НАЖБП [14]. Результаты исследований не подтверждают их эффективность в регрессе фиброза или НАСГ. Эффект наблюдается только в отношении стеатоза. Но их назначение можно считать обоснованным при наличии гипертриглицеридемии.

В некоторых исследованиях продемонстрирована польза кофе и кофейных напитков при НАЖБП, причем получена позитивная динамика как в отношении уменьшения стеатоза, так и фиброза печени. Такие результаты объясняют уменьшением образования и накопления липопротеидов, воспаления, оксидативного стресса, торможением фиброгенеза и снижением риска канцерогенеза [5, 9, 10].

В небольшом рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном показана антиоксидантная активность полифенолов какао у пациентов с НАСГ, употреблявших 40 г черного или молочного шоколада в день в течение двух недель, что сопровождалось снижением биохимической активности заболевания [15].

### Роль состава пищевого рациона в профилактике ГЦК

Об ассоциации между составом пищевого рациона и ГЦК известно мало. Доказательства возможной связи следуют из результатов трех крупных проспективных исследований. Потребление рыбы, богатой омега-3 жирными кислотами, и пищевых волокон было обратно связано с ГЦК, в то время как высокий уровень потребления холестерина и сахара был положительно связан с повышенным риском развития ГЦК. По данным мета-анализа,

также было показано, что потребление овощей, но не фруктов, уменьшает риск ГЦК на 8% на каждые 100 г/сут. увеличения потребления овощей [25]. Интересно, что средиземноморская диета ассоциируется с более низким риском ГЦК [30]. Снижение риска ГЦК возможно при потреблении кофе. Некоторые исследования пациентов с НАЖБП указывают на обратную связь между потреблением кофе и фиброзом печени и ГЦК [5, 11].

### Физические нагрузки

Увеличение мышечной массы имеет обратную корреляцию с количеством висцерального жира [20].

Благотворное влияние физической нагрузки, способствующей умеренной потере веса и снижению содержания жира в печени, продемонстрировано несколькими клиническими исследованиями с использованием магнитнорезонансной спектроскопии и других методов визуализации [12, 27], а также подтверждено результатами мета-анализа [19]. Конкретные интенсивность и объем, которые были бы оптимальными для снижения содержания жира в печени, неизвестны. Однако любая физическая активность лучше, чем ничего, поскольку было продемонстрировано, что длительная гиподинамия (время, проведенное сидя) положительно связана с распространенностью НАЖБП [41]. Кроме того, было показано, что даже время выполнения упражнений средней интенсивности в течение 15 мин. в день или 90 мин. в неделю может принести пользу, так как это связано со снижением риска смертности от всех причин на 14% и с увеличением продолжительности жизни на 3 года [32].

Физические нагрузки должны быть строго индивидуализированными, проводиться с учетом возраста, физических возможностей, наличия сопутствующей патологии. Кроме того, что физическая активность способствует потере веса, она улучшает состояние сердечно-сосудистой системы, особенно у людей, страдающих ожирением и сопутствующей патологией. Регулярные занятия аэробикой могут снизить уровень липидов, артериальное давление и риск развития остеопороза, а у пациентов с СД

2-го типа – улучшить чувствительность к инсулину, уменьшить абдоминальное ожирение и облегчить гликемический контроль. Больным с умеренным ожирением показаны ходьба, плавание, теннис, гимнастика, водные процедуры. Повышение физической активности необходимо проводить постепенно от 30 мин. трижды в неделю до 45 мин. 5 раз в неделю. Физическая активность, как и субкалорийное питание, должны соблюдаться постоянно [2].

Люди, страдающие НАЖБП и ожирением, могут увеличить расход энергии двумя способами: с помощью программированной активности и повседневной активности.

Программированная активность, обычно называемая упражнениями, планируется и проводится за определенный промежуток времени (30–60 мин.) с высоким уровнем интенсивности. Примерами такого вида активности являются бег трусцой, велосипедный спорт, плавание, упражнения под видео.

Повседневная активность требует увеличения активности в течение дня без конкретной интенсивности и продолжительности упражнений. Пациенты могут увеличить свою активность, паркуя машину дальше от работы или входа в торговые центры, поднимаясь по лестницам, а не на лифте или эскалаторе, выходя из автобуса на три остановки раньше и проходя пешком оставшийся отрезок пути, и т.п. Результаты исследований показывают, что повседневная активность является идеальным вариантом для тех пациентов, которые не желают заниматься упражнениями [2].

Европейское общество кардиологов в рекомендации по здоровому образу жизни указывает на целесообразность формулы 0–3–5–140–5–3–0 [цит. по 1]:

- 0 – нет курению;
- 3–3 км пешком или 30 минут умеренной физической нагрузки ежедневно;
- 5–5 порций фруктов или овощей ежедневно;
- 140 – систолическое артериальное давление менее 140 мм рт. ст.;
- 5 – общий холестерин <5 ммоль/л;
- 3 – ЛПНП <3 ммоль/л;
- 0 – отсутствие ожирения и СД.

Основную часть физической активности должны составлять аэробные нагрузки: ходьба, плавание, теннис, езда на велосипеде, верховая езда, лыжи и др. Аэробные физические нагрузки называют кардиотренировками, т.к. именно они максимально снижают массу тела и повышают чувствительность к инсулину. Положительный эффект аэробных физических нагрузок состоит в повышении функциональных резервов сердечно-сосудистой и дыхательной систем, в нормализации артериального давления и массы тела, улучшении углеводного обмена, увеличении липопротеидов высокой плотности и снижении ЛПНП и триглицеридов.

Не стоит забывать и о повседневных физических нагрузках (работа в саду, уборка снега) – любая физическая активность приводит к энергозатратам [1].

Несомненно, что лечение НАЖБП/НАСГ требует мультидисциплинарного подхода. В зависимости от конкретной клинической ситуации в этом

лечении должны участвовать семейные врачи, диетологи, эндокринологи, кардиологи, хирурги, психотерапевты, врачи лечебной физкультуры и др.

Изменение образа жизни и усилия для потери веса представляют собой серьезную проблему для пациентов, т.к. НАЖБП/НАСГ не обязательно ассоциируются со снижением качества жизни [33]. Как же можно преодолеть это препятствие для лечения пациентов? Подход к оптимизации восприятия пациента и самоконтроля может быть обеспечен с помощью «мультидисциплинарного группового подхода», когда пациенты в идеале будут контролироваться семейными врачами, диетологами, психологами с контролем физической активности [7]. Кроме того, врачи общей практики и гепатологи, которые лечат пациентов с НАЖБП, должны предоставлять информацию об этой патологии, о последствиях и лечении; проводить обучение поведенческой терапии. К сожалению, во многих случаях полная мультидисциплинарная терапия недоступна для пациента из-за ограниченных ресурсов. В этом случае, поскольку диета является основой лечения, можно рассмотреть сотрудничество диетолога и семейного врача. Диетолог должен быть хорошо подготовлен к объяснению способа обеспечения дефицита энергии, обучению здоровому питанию и регулярному долгосрочному наблюдению, которое сочетает в себе контроль диеты и веса с поведенческой терапией. Активная поддержка врачей необходима, так как совет врача является катализатором изменения образа жизни и увеличивает мотивацию пациентов к потере веса и выполнению рекомендаций по фармакотерапии [48].

## Литература

1. *Ивашкин В. Т.* Клинические варианты метаболического синдрома / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева. – М.: Мед. информ. агентство, 2011. – 220 с.
2. Избыточный вес и ожирение: последствия для здоровья и жизни, современные рекомендации по достижению и поддержанию нормальной массы тела / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, В. И. Кутовой, М. М. Роттер. – Киев: Старт-98, 2013. – 240 с.
3. *Ткач С. М.* Современная фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени / С. М. Ткач, Т. Ю. Юзвенко, Т. Л. Чеведа // Здоров'я України. – 2017. – № 18. – С. 68–71.
4. *Швец О. В.* Диетические рекомендации для пациентов с распространенными компенсированными заболеваниями печени / О. В. Швец // Здоров'я України. – 2016. – № 8. – С. 3.
5. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort / V. W. Setiawan, L. R. Wilkens, S. C. Lu [et al.] // Gastroenterology. – 2015. – Vol. 148. – P. 118–125.
6. *Barb D.* Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease / D. Barb, P. Portillo-Sanchez, K. Cusi // Metabolism. – 2016. – Vol. 65. – P. 1183–1195.
7. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach / S. Bellentani, R. Dalle Grave, A. Suppini [et al.] // Hepatol. – 2008. – Vol. 47. – P. 746–754.
8. Bird's eye view of nonalcoholic fatty liver disease – an insulin resistant state / T. P. Manopriya, A. Elshaari Faraj, S. Dhastagir, A. Sheriff // Acta Medica Saliniana. – 2010. – Vol. 39, No 1. – P. 1–5.
9. Coffee and herbal tea consumption is associated with lower liver stiffness in the general population: the Rotterdam study / L. J. M. Alferink, J. Fittipaldi, J. C. Kieft-de Jong [et al.] // J. Hepatol. – 2017. – Vol. 67, No 2. – P. 339–348.
10. Coffee drinking and alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases and viral hepatitis in the multiethnic cohort / V. W. Setiawan, J. Porcel, P. Wei [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2017. – Vol. 15, No 8. – P. 1305–1307.
11. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis / F. Bravi, C. Bosetti, A. Tavani [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 11. – P. 1413–1421.
12. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over 5 year of follow up: effect of exercise / K.-S. Sung, S. Ryu, J.-Y. Lee [et al.] // J. Hepatol. – 2016. – Vol. 65. – P. 791–797.
13. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142, No 7. – P. 1592–1609.
14. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / G. Marchesini, C. P. Day, J.-F. Dufour [et al.] // J. Hepatol. – 2016. – Vol. 64, No 6. – P. 1388–1402.

15. Effects of dark chocolate on NOX-2-generated oxidative stress in patients with non-alcoholic steatohepatitis / L. Loffredo, M. Del Ben, L. Perri [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.*– 2016.– Vol. 44, No 3.– P. 279-286.
16. The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial / M. Razavi Zade, M.H. Telkabadi, F. Bahmani [et al.] // *Liver Int.*– 2016.– Vol. 36, No 4.– P. 563-571.
17. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group / F.M. Sacks, L.P. Svetkey, W.M. Vollmer [et al.] // *N. Engl. J. Med.*– 2001.– Vol. 344.– P. 3.
18. Evidence-based clinical practice guidelines for non-alcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis / S. Watanabe, E. Hashimoto, K. Ikejima [et al.] // *J. Gastroenterol.*– 2015.– Vol. 50, No 4.– P. 364-377.
19. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / S. Keating, D. Hackett, J. George, N. Johnson // *J. Hepatol.*– 2012.– Vol. 57.– P. 157-166.
20. Exercise-based interventions for nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression / L. A. Orci, K. Gariani, G. Oldani [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*– 2016.– Vol. 14, No 10.– P. 1398-1411.
21. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Ng, T. Fleming, M. Robinson [et al.] // *Lancet.*– 2014.– Vol. 384, No 9945.– P. 766-781.
22. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels / P. Portillo-Sanchez, F. M. Bril, M. Maximos [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 2015.– Vol. 100.– P. 2231-2238.
23. A high-sucrose isocaloric pair-fed model induces obesity and impairs NDUFB6 gene function in rat adipose tissue / A. Lomba, F. I. Milagro, D. F. Garcia-Diaz [et al.] // *J. Nutrigenet. Nutrigenomics.*– 2009.– Vol. 2.– P. 267-272.
24. Inadequate dietary magnesium intake increases atherosclerotic plaque development in rabbits / J. L. King, R. J. Miller, J. P. Blue Jr. [et al.] // *Nutr. Res.*– 2009.– Vol. 29.– P. 343-349.
25. Increased intake of vegetables, but not fruit, reduces risk for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis / Y. Yang, D. Zhang, N. Feng [et al.] // *Gastroenterology.*– 2014.– Vol. 147.– P. 1031-1042.
26. Insulin sensitivity increase after calcium supplementation and change in intraplatelet calcium and sodium-hydrogen exchange in hypertensive patients with type 2 diabetes / M. I. Pikilidou, A. N. Lasaridis, P. A. Sarafidis [et al.] // *Diabet. Med.*– 2009.– Vol. 26.– P. 211-219.
27. Keating S. E. Exercise in NAFLD: just do it / S. E. Keating, L. A. Adams // *J. Hepatol.*– 2016.– Vol. 65.– P. 671-673.
28. Liver fat is reduced by an isoenergetic MUFA diet in a controlled randomized study in type 2 diabetic patients / L. Bozzetto, A. Prinster, G. Annuzzi [et al.] // *Diabetes Care.*– 2012.– Vol. 35.– P. 1429-1435.
29. Loomba R. The global NAFLD epidemic / R. Loomba, A. J. Sanyal // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*– 2013.– Vol. 10, No 11.– P. 686-690.
30. Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma / F. Turati, D. Trichopoulos, J. Polesel [et al.] // *J. Hepatol.*– 2014.– Vol. 60.– P. 606-611.
31. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with nonalcoholic fatty liver disease / M. C. Ryan, C. Itsiopoulos, T. Thodis [et al.] // *J. Hepatol.*– 2013.– Vol. 59, No 1.– P. 138-143.
32. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study / C. P. Wen, J. P. Wai, M. K. Tsai [et al.] // *Lancet.*– 2011.– Vol. 378.– P. 1244-1253.
33. Non-alcoholic fatty liver disease is not associated with a lower health perception / L. Mlynarsky, D. Schlesinger, R. Lotan [et al.] // *World J. Gastroenterol.*– 2016.– Vol. 22.– P. 4362-4372.
34. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States / R. J. Wong, M. Aguilar, R. Cheung [et al.] // *Gastroenterology.*– 2015.– Vol. 148, No 3.– P. 547-555.
35. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men / J. M. Chan, E. B. Rimm, G. A. Colditz [et al.] // *Diabetes Care.*– 1994.– Vol. 17, No 9.– P. 961-969.
36. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial / S. A. Harrison, W. Fecht, E. M. Brunt, B. A. Neuschwander-Tetri // *Hepatology.*– 2009.– Vol. 49, No 1.– P. 80-86.
37. The possible role of Ca<sup>2+</sup> on the activation of microsomal triglyceride transfer protein in rat hepatocytes / H. J. Cho, H. C. Kang, S. A. Choi [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.*– 2005.– Vol. 28.– P. 1418-1423.
38. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: the Rotterdam study / E. M. Koehler, E. P. Plompen, J. N. Schouten [et al.] // *Hepatology.*– 2016.– Vol. 63, No 1.– P. 138-147.
39. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients / G. Targher, L. Bertolini, R. Padovani [et al.] // *Diabetes Care.*– 2007.– Vol. 30.– P. 1212-1218.
40. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial / J. Salas-Salvado, M. Bullo, R. Estruch [et al.] // *Ann. Intern. Med.*– 2014.– Vol. 160, No 1.– P. 1-10.
41. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease / S. Ryu, Y. Chang, H. S. Jung [et al.] // *J. Hepatol.*– 2015.– Vol. 63.– P. 1229-1237.
42. Rinella M. E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review / M. E. Rinella // *JAMA.*– 2015.– Vol. 313.– P. 2263-2273.
43. Role of insulin resistance and diabetes in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease / P. Y. Portillo, S. Yavuz, F. Bril, K. Cusi // *Curr. Hepatol. Rep.*– 2014.– Vol. 13.– P. 159-170.
44. Unwin N. The IDF Diabetes Atlas: providing evidence, raising awareness and promoting action / N. Unwin, D. Gan, D. Whiting // *Diabetes.– Res. Clin. Pract.*– 2010.– Vol. 87, No 1.– P. 2-3.
45. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women / G. A. Colditz, W. C. Willett, A. Rotnitzky [et al.] // *Ann. Intern. Med.*– 1995.– Vol. 122, No 7.– P. 481-486.
46. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis / E. Vilar-Gomez, Y. Martinez-Perez, L. Calzadilla-Bertot [et al.] // *Gastroenterology.*– 2015.– Vol. 149, No 2.– P. 367-378.
47. World Health Organization (WHO), Fact Sheet No 311 (updated March 2013) // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
48. Zelber-Sagi S. Evidence for lifestyle and weight management for the progression of NAFLD, metabolic or cardiovascular disease / S. Zelber-Sagi.– *EASL post-graduate course: non-alcoholic fatty liver disease.– The Netherlands (Amsterdam), 2017.– P. 49-56.*



## Reference

1. *Ivashkin V. T.* Clinical variants of metabolic syndrome / V. T. Ivashkin, O. M. Drapkina, O. N. Korneeva. – Moscow: Med. Inform. Agency, 2011. – 220 p.
2. Overweight and obesity: consequences for health and life, modern guidelines on reaching and keeping the normal body mass / V. G. Perederiy, S. M. Tkach, V. I. Kutovoy, M. M. Rotter. – Kiev: Start-98, 2013. – 240 p.
3. *Tkach S. M.* Modern pharmacotherapy of non-alcoholic fatty liver disease/ S. M. Tkach, T. Y. Yuzvenko, T. L. Cherverda // Health of Ukraine. – 2017. – No 18. – P. 68–71.
4. *Shvets O. V.* Dietary recommendations for patients with disseminated compensated liver diseases / O. V. Shvets // Health of Ukraine. – 2016. – No 8. – P. 3.
5. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort / V. W. Setiawan, L. R. Wilkens, S. C. Lu [et al.] // Gastroenterology. – 2015. – Vol. 148. – P. 118–125.
6. *Barb D.* Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease / D. Barb, P. Portillo-Sanchez, K. Cusi // Metabolism. – 2016. – Vol. 65. – P. 1183–1195.
7. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach / S. Bellentani, R. Dalle Grave, A. Suppini [et al.] // Hepatol. – 2008. – Vol. 47. – P. 746–754.
8. Bird's eye view of nonalcoholic fatty liver disease – an insulin resistant state / T. P. Manopriya, A. Elshaari Faraj, S. Dhastagir, A. Sheriff // Acta Medica Saliniana. – 2010. – Vol. 39, No 1. – P. 1–5.
9. Coffee and herbal tea consumption is associated with lower liver stiffness in the general population: the Rotterdam study / L. J. M. Alferink, J. Fittipaldi, J. C. Kieft-de Jong [et al.] // J. Hepatol. – 2017. – Vol. 67, No 2. – P. 339–348.
10. Coffee drinking and alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases and viral hepatitis in the multiethnic cohort / V. W. Setiawan, J. Porcel, P. Wei [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2017. – Vol. 15, No 8. – P. 1305–1307.
11. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis / F. Bravi, C. Bosetti, A. Tavani [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 11. – P. 1413–1421.
12. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over 5 year of follow up: effect of exercise / K.-S. Sung, S. Ryu, J.-Y. Lee [et al.] // J. Hepatol. – 2016. – Vol. 65. – P. 791–797.
13. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142, No 7. – P. 1592–1609.
14. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / G. Marchesini, C. P. Day, J.-F. Dufour [et al.] // J. Hepatol. – 2016. – Vol. 64, No 6. – P. 1388–1402.
15. Effects of dark chocolate on NOX-2-generated oxidative stress in patients with non-alcoholic steatohepatitis / L. Loffredo, M. Del Ben, L. Perri [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2016. – Vol. 44, No 3. – P. 279–286.
16. The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial / M. Razavi Zade, M. H. Telkabadi, F. Bahmani [et al.] // Liver Int. – 2016. – Vol. 36, No 4. – P. 563–571.
17. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group / F. M. Sacks, L. P. Svetkey, W. M. Vollmer [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 3.
18. Evidence-based clinical practice guidelines for non-alcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis / S. Watanabe, E. Hashimoto, K. Ikejima [et al.] // J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 50, No 4. – P. 364–377.
19. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / S. Keating, D. Hackett, J. George, N. Johnson // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 57. – P. 157–166.
20. Exercise-based interventions for nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression / L. A. Orzi, K. Gariani, G. Oldani [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – Vol. 14, No 10. – P. 1398–1411.
21. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Ng, T. Fleming, M. Robinson [et al.] // Lancet. – 2014. – Vol. 384, No 9945. – P. 766–781.
22. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels / P. Portillo-Sanchez, F. M. Bril, M. Maximos [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 100. – P. 2231–2238.
23. A high-sucrose isocaloric pair-fed model induces obesity and impairs NDUF6 gene function in rat adipose tissue / A. Lomba, F. I. Milagro, D. F. Garcia-Diaz [et al.] // J. Nutrigenet. Nutrigenomics. – 2009. – Vol. 2. – P. 267–272.
24. Inadequate dietary magnesium intake increases atherosclerotic plaque development in rabbits / J. L. King, R. J. Miller, J. P. Blue Jr. [et al.] // Nutr. Res. – 2009. – Vol. 29. – P. 343–349.
25. Increased intake of vegetables, but not fruit, reduces risk for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis / Y. Yang, D. Zhang, N. Feng [et al.] // Gastroenterology. – 2014. – Vol. 147. – P. 1031–1042.
26. Insulin sensitivity increase after calcium supplementation and change in intraplatelet calcium and sodium-hydrogen exchange in hypertensive patients with type 2 diabetes / M. I. Pikilidou, A. N. Lasaridis, P. A. Sarafidis [et al.] // Diabet. Med. – 2009. – Vol. 26. – P. 211–219.
27. *Keating S. E.* Exercise in NAFLD: just do it / S. E. Keating, L. A. Adams // J. Hepatol. – 2016. – Vol. 65. – P. 671–673.
28. Liver fat is reduced by an isoenergetic MUFA diet in a controlled randomized study in type 2 diabetic patients / L. Bozzetto, A. Prinster, G. Annuzzi [et al.] // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35. – P. 1429–1435.
29. *Loomba R.* The global NAFLD epidemic / R. Loomba, A. J. Sanyal // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 10, No 11. – P. 686–690.
30. Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma / F. Turati, D. Trichopoulos, J. Polesel [et al.] // J. Hepatol. – 2014. – Vol. 60. – P. 606–611.
31. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with nonalcoholic fatty liver disease / M. C. Ryan, C. Itsiopoulos, T. Thodis [et al.] // J. Hepatol. – 2013. – Vol. 59, No 1. – P. 138–143.
32. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study / C. P. Wen, J. P. Wai, M. K. Tsai [et al.] // Lancet. – 2011. – Vol. 378. – P. 1244–1253.
33. Non-alcoholic fatty liver disease is not associated with a lower health perception / L. Mlynarsky, D. Schlesinger, R. Lotan [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22. – P. 4362–4372.
34. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver

- transplantation in the United States / R. J. Wong, M. Aguilar, R. Cheung [et al.] // *Gastroenterology*.– 2015.– Vol. 148, No 3.– P. 547-555.
35. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men / J.M. Chan, E. B. Rimm, G. A. Colditz [et al.] // *Diabetes Care*.– 1994.– Vol. 17, No 9.– P. 961-969.
  36. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial / S.A. Harrison, W. Fecht, E.M. Brunt, B. A. Neuschwander-Tetri // *Hepatology*.– 2009.– Vol. 49, No 1.– P. 80-86.
  37. The possible role of Ca<sup>2+</sup> on the activation of microsomal triglyceride transfer protein in rat hepatocytes / H.J. Cho, H.C. Kang, S.A. Choi [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.*– 2005.– Vol. 28.– P. 1418-1423.
  38. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: the Rotterdam study / E.M. Koehler, E. P. Plompen, J.N. Schouten [et al.] // *Hepatology*.– 2016.– Vol. 63, No 1.– P. 138-147.
  39. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients / G. Targher, L. Bertolini, R. Padovani [et al.] // *Diabetes Care*.– 2007.– Vol. 30.– P. 1212-1218.
  40. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial / J. Salas-Salvado, M. Bullo, R. Estruch [et al.] // *Ann. Intern. Med.*– 2014.– Vol. 160, No 1.– P. 1-10.
  41. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease / S. Ryu, Y. Chang, H. S. Jung [et al.] // *J. Hepatol.*– 2015.– Vol. 63.– P. 1229-1237.
  42. *Rinella M.E.* Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review / M.E. Rinella // *JAMA*.– 2015.– Vol. 313.– P. 2263-2273.
  43. Role of insulin resistance and diabetes in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease / P.Y. Portillo, S. Yavuz, F. Bril, K. Cusi // *Curr. Hepatol. Rep.*– 2014.– Vol. 13.– P. 159-170.
  44. *Unwin N.* The IDF Diabetes Atlas: providing evidence, raising awareness and promoting action / N. Unwin, D. Gan, D. Whiting // *Diabetes.– Res. Clin. Pract.*– 2010.– Vol. 87, No 1.– P. 2-3.
  45. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women / G. A. Colditz, W. C. Willett, A. Rotnitzky [et al.] // *Ann. Intern. Med.*– 1995.– Vol. 122, No 7.– P. 481-486.
  46. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis / E. Vilar-Gomez, Y. Martinez-Perez, L. Calzadilla-Bertot [et al.] // *Gastroenterology*.– 2015.– Vol. 149, No 2.– P. 367-378.
  47. World Health Organization (WHO), Fact Sheet No 311 (updated March 2013) // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
  48. *Zelber-Sagi S.* Evidence for lifestyle and weight management for the progression of NAFLD, metabolic or cardiovascular disease / S. Zelber-Sagi.– EASL post-graduate course: non-alcoholic fatty liver disease.– The Netherlands (Amsterdam), 2017.– P. 49-56.