

Неалкогольная жировая болезнь печени — неучтенный фактор риска атеросклероза

К.м.н. М.Д. Смирнова

НИИ клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен взаимосвязи атеросклероза и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). НАЖБП рассматривается как печеночная манифестация и компонент метаболического синдрома. Приводятся данные, подтверждающие роль НАЖБП как независимого предиктора атеросклеротического поражения сосудов и увеличения сосудистой жесткости, в частности у больных низкого сердечно-сосудистого риска. Рассматриваются возможные общие механизмы патогенеза НАЖБП и атеросклероза. Обосновывается целесообразность оценки состояния сосудистой стенки у больных с НАЖБП без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний для своевременного начала мероприятий по предотвращению сердечно-сосудистых осложнений. Начинать профилактические мероприятия необходимо с таких универсальных методов, как правильное питание, достаточная физическая активность и нормализация массы тела. На примере исследования *The Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation* показано, что прием статинов снижает не только сердечно-сосудистый риск, но и риск развития осложнений НАЖБП. Рассматривается роль гепатопротекторов в терапии дислипидемий у больных с НАЖБП. Так, целесообразно применение эссенциальных фосфолипидов, например Эссенциале® форте Н, которые способствуют нормализации липидного спектра крови, показателем перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, атеросклероз, сосудистая стенка, гепатопротекторы, Эссенциале® форте Н.

Для цитирования: Смирнов М.Д. Неалкогольная жировая болезнь печени — неучтенный фактор риска атеросклероза // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 4. С. 8–11.

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease as an unaccounted risk factor for atherosclerosis

Smirnova M.D.

Research Institute of Clinical Cardiology «National Medical Research Center Of Cardiology», Moscow

*A review is devoted to the interrelation between atherosclerosis and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). NAFLD is considered as a hepatic manifestation and a metabolic syndrome. The article provides data confirming the role of NAFLD as an independent predictor of the atherosclerotic vascular disease and an increase of vascular stiffness, in particular in patients with low cardiovascular risk. Possible common mechanisms of pathogenesis of these two diseases are considered. The article confirms the need to assess the state of the vascular wall in NAFLD patients without diagnosed cardiovascular diseases (CVD) for taking prompt measures to prevent cardiovascular complications. The preventive measures should include first of all such universal methods as a proper diet, sufficient physical activity and normalization of body weight. The research conducted by *The Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE)* showed that administration of statins reduces not only cardiovascular risk, but also the risk of complications of NAFLD. The role of hepatoprotectors in the therapy of dyslipidemia in patients with NAFLD is considered. So it is advisable to use essential phospholipids, for example *Essentiale® forte N*, to normalize the blood lipids, parameters of lipid peroxidation and antioxidant support network.*

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, atherosclerosis, vascular wall, hepatoprotectors, *Essentiale® forte N*.

For citation: Smirnova M.D. Non-alcoholic fatty liver disease as an unaccounted risk factor for atherosclerosis // *RMJ. Medical Review*. 2018. № 4. P. 8–11.

Одна из причин высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — недостаточная эффективность мер по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО), связанная с трудностью своевременного выявления лиц с высоким индивидуальным риском ССО. Значимость для развития ССЗ таких известных факторов риска, как возраст, сахарный диабет (СД), мужской пол, курение, семейный анамнез раннего развития ССЗ, артериальная гипертензия (АГ), убедительно доказана. Однако достаточно часто и при отсутствии этих факторов впервые возникают

клинические проявления атеросклероза: острый инфаркт миокарда и стенокардия. Поэтому для улучшения прогнозирования заболеваемости ишемической болезнью сердца и другими ССЗ, а следовательно, определения показаний к активной первичной профилактике необходимо изучение дополнительных критериев, позволяющих более точно оценить индивидуальный риск пациента. В последнее время в качестве одного из возможных факторов развития атеросклероза рассматривают неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), наиболее часто встречающуюся печеночную патологию.

НАЖБП включает стеатоз, неалкогольный стеатогепатит и цирроз печени. Распространенность этого заболевания неодинакова в разных странах. В среднем она колеблется от 20 до 37% среди взрослого населения [1, 2]. В Российской Федерации частота выявления НАЖБП в 2007 г. составила 27,0%, а в 2014 г. — уже 37,1%, в результате чего она заняла 1-е место среди заболеваний печени — 71,6% [3]. Прирост заболеваемости более чем на 10% связан не только с лучшей диагностикой, но и с объективными факторами, прежде всего с возрастающей распространенностью метаболического синдрома, который становится глобальной проблемой. Это связано с изменением образа жизни населения, эпидемией ожирения, особенно в развитых странах, неправильным питанием, малоподвижным образом жизни. Метаболический синдром, как известно, характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ. Эти патогенетические механизмы лежат в основе развития как атеросклероза и СД 2-го типа, так и НАЖБП. У больных гиперлипидемией НАЖБП наблюдается в 50% случаев. У лиц с высоким индексом массы тела (ИМТ) и метаболическим синдромом распространенность НАЖБП достигает 70–90% [4, 5]. Чем больше компонентов метаболического синдрома присутствует у конкретного пациента, тем выше риск развития НАЖБП [6]. С другой стороны, 90% пациентов с НАЖБП имеют одно или более из следующих заболеваний: ожирение, СД 2-го типа, АГ или дислипидемию. Более чем у 33% пациентов с НАЖБП имеется метаболический синдром, соответствующий всем диагностическим критериям этого состояния, что и позволяет оценивать НАЖБП как печеночную манифестацию метаболического синдрома или предиктор его развития [7–11].

Таким образом, НАЖБП — одно из ассоциированных с метаболическим синдромом заболеваний, которое, к сожалению, часто выпадает из поля зрения кардиологов как малозначимое. Гепатологи, конечно, не согласятся с такой оценкой. Воспаление и фиброз, связанные с НАЖБП, вносят вклад в прогрессирование заболевания и обуславливают заболевания печени смертности. Но НАЖБП опасна не только как возможная причина развития рака и цирроза печени. К настоящему времени накоплено уже немало данных о взаимосвязи НАЖБП и атеросклероза.

НАЖБП и ССЗ

В 2007 г. под руководством академика РАМН В.Т. Ивашкина было проведено самое крупное в мире эпидемиологическое открытое многоцентровое рандомизированное проспективное наблюдательное исследование DIREG L_01903 [12]. Было обследовано более 30 тыс. пациентов. У 26,1% из них на основании анамнеза, лабораторных данных и ультразвукового исследования печени была выявлена НАЖБП. При этом у 27,8% больных с НАЖБП были жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, что позволило рассматривать НАЖБП как фактор риска кардиоваскулярных заболеваний.

За последние годы несколько исследований, проведенных в разных странах, выявили связь между стеатозом печени и атеросклерозом брахиоцефальных артерий. Несколько исследований «случай-контроль» и кросс-секторальных исследований [13–17] показали взаимосвязь меж-

ду НАЖБП и толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ) брахиоцефальных артерий, раннего предиктора ССО.

Случайное выявление стеатоза печени может свидетельствовать о наличии субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий. В итальянском исследовании [18] наличие стеатоза ассоциировалось с большей ТКИМ даже при введении поправки на наличие ожирения и самых распространенных факторов риска ССО. Атеросклероз брахиоцефальных артерий выявлен у 57,8% больных с НАЖБП, тогда как в группе контроля — лишь у 37,5% ($p=0,02$). НАЖБП повышала риск обнаружения бессимптомных атеросклеротических бляшек на 85% (ОШ 1,85).

НАЖБП ассоциируется и с увеличением сосудистой жесткости. Так, исследование, проведенное в Балтиморе, показало 42% возрастание риска увеличения скорости пульсовой волны (СПВ) у больных с НАЖБП, независимо от ИМТ, охвата талии, курения, СД 2-го типа и АГ [19].

Еще одно исследование [20] подтвердило роль НАЖБП как независимого фактора риска быстрого увеличения СПВ при динамическом наблюдении у больных с метаболическим синдромом, по данным пошагового регрессионного анализа в моделях, включающих известные факторы риска (для мужчин $\beta=0,843$; $p<0,001$ и для женщин $\beta=0,575$; $p<0,001$).

В исследовании, проведенном X. Li et al. [21], участвовали 1007 женщин в постменопаузе, которых поделили на три группы: 1) с НАЖБП в сочетании с метаболическим синдромом, 2) с НАЖБП без метаболического синдрома и 3) группу контроля. У больных с НАЖБП ТКИМ была достоверно больше, чем в группе контроля. Повышенная артериальная жесткость выражалась в большей СПВ. О нарушении эндотелиальной функции свидетельствовало снижение величины потокозависимой дилатации у больных с НАЖБП по сравнению с контролем. Что особенно важно, эти показатели не отличались у женщин двух основных групп: с НАЖБП с метаболическим синдромом и с НАЖБП без метаболического синдрома. Это позволило исследователям сделать вывод, что наличие НАЖБП ассоциируется с увеличением сосудистой жесткости и эндотелиальной дисфункцией независимо от наличия метаболического синдрома.

Очень интересно исследование [22], проведенное в группе молодых мужчин в возрасте 20–40 лет без факторов риска ССО. В исследовании участвовали 61 больной с НАЖБП, подтвержденной биопсией, и 41 здоровый доброволец. СПВ и ТКИМ были значимо больше, а потокозависимая дилатация — меньше у больных с НАЖБП по сравнению с таковыми в группе контроля. При этом, так же как у женщин в постменопаузе, не было выявлено достоверного различия между больными с наличием и отсутствием метаболического синдрома. Таким образом, НАЖБП ведет к увеличению риска эндотелиальной дисфункции и атеросклероза у больных низкого риска ССО, независимо от наличия метаболического синдрома.

Риск развития атеросклероза зависит не только от наличия НАЖБП у больного, но и от активности и выраженности процесса. Так, СПВ и ТКИМ больше у больных с подтвержденным фиброзом печени, чем у больных с НАЖБП без фиброза [23]. Наличие фиброза — независимый предиктор увеличения ТКИМ (ОШ 1,98), образования атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях (ОШ 2,28), увеличения СПВ (ОШ 2,68) [23]. Выраженность фиброза по Шкале оценки стадии фиброза при НАЖБП (NAFLD

fibrosis score) прямо коррелирует с ТКИМ, наличием атеросклеротических бляшек и СПВ. Больные с фиброзом печени имеют большие значения индекса инсулинорезистентности, что, возможно, является одним из объяснений выявленных закономерностей. Однако наличие фиброза печени ассоциируется с большим риском развития атеросклероза и увеличением сосудистой жесткости независимо от инсулинорезистентности и других кардиометаболических факторов риска [23].

В нескольких исследованиях подтверждена роль повышенного уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) у больных с НАЖБП как независимого фактора риска развития атеросклероза. Повышение АЛТ сохраняло свою прогностическую значимость при введении поправки на пол, возраст, наличие метаболического синдрома и число его компонентов [24, 25].

НАЖБП — частый спутник СД 2-го типа. В литературе имеются данные о роли НАЖБП и степени фиброза печени как предиктора увеличения артериальной жесткости и жесткости аорты у больных СД 2-го типа [26]. Однако, по данным других исследователей, НАЖБП у больных СД 2-го типа, не сопровождающаяся инсулинорезистентностью, не ассоциируется с атеросклеротическим поражением, тогда как НАЖБП с инсулинорезистентностью — независимый предиктор увеличения ТКИМ у таких больных [27].

Таким образом, подтверждений влияния НАЖБП на состояние сосудистой стенки накоплено немало. К сожалению, в доступной нам литературе мы не обнаружили данных, касающихся влияния НАЖБП на ССО. По всей видимости, такие исследования еще впереди. Не изучены и механизмы, связывающие НАЖБП и атеросклероз. Собственно, и патогенез НАЖБП до конца не ясен.

Существующая модель патогенеза НАЖБП укладывается в теорию «двух толчков». При прогрессировании ожирения увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот и развивается стеатоз печени («первый толчок»). Высокие концентрации свободных жирных кислот стимулируют липогенез в клетках печени с чрезмерным образованием триглицеридов и синтезом липопротеидов очень низкой плотности. В результате формируется атерогенная дислипидемия с повышенным уровнем триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и сниженным уровнем антиатерогенных липопротеидов высокой плотности. Снижается связывание и деградация инсулина на уровне печени, что приводит к торможению супрессивного действия инсулина на продукцию глюкозы печенью, к гиперинсулинемии и в конечном итоге к инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность способствует развитию как НАЖБП, так и атеросклероза, нарушая клеточный энергетический метаболизм, повреждая периферические ткани, нарушая поглощение и синтез жирных кислот и способствуя накоплению их в печени, с одной стороны, и повреждению сосудистого эндотелия — с другой. В результате происходит усиление процессов окисления свободных жирных кислот и образование продуктов перекисного окисления липидов и активных форм кислорода с развитием окислительного стресса («второй толчок»). В развитии стеатогепатита важное клиническое и прогностическое значение имеет именно окислительный стресс. Непосредственными факторами, вызывающими воспаление, служат нарушение функций внутриклеточных структур (митохондрий), а факторами, вызывающими гибель гепатоцитов и развитие фиброза, — перекисное окисление липидов и секреция цитокинов [28].

В патогенезе атеросклероза играют важную роль оба эти компонента. Стеатоз печени и окислительный стресс индуцируют синтез провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), фетуин-А, С-реактивный белок, фибриноген. Фетуин-А — это белок, образующийся в печени, природный ингибитор активности инсулинового рецептора и эндогенный лиганд для толл-подобного рецептора-4, посредством которого липиды усиливают инсулинорезистентность. В ряде исследований доказано, что фетуин-А связан с начальными стадиями воспаления, эндотелиальной дисфункцией, атеросклерозом коронарных артерий и СД 2-го типа [29]. Также рассматривается роль повышения липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, повышения уровня гомоцистеина и др. [29]. Играет роль и часто наблюдающаяся при ожирении активация симпатико-адреналовой системы.

Как видим, на настоящий момент вопросов больше, чем ответов. И главный из них: действительно ли ожирение печени, по очень точному определению проф. О.М. Драпкиной, не просто безмолвный свидетель и предиктор кардиоваскулярных нарушений, но и играет главенствующую роль в их развитии и определяет их исход? [29]. Но уже сейчас можно сделать некоторые практические выводы. Первый и очевидный: больные с НАЖБП требуют внимания, причем не только гепатологов и гастроэнтерологов, но кардиологов. Целесообразно проведение дополнительных исследований для оценки состояния сосудистой стенки у этих больных: ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) брахиоцефальных артерий, сфигмографии — для оценки индивидуального риска ССО и своевременного начала профилактических мероприятий.

ЛЕЧЕНИЕ

Начинать профилактические мероприятия необходимо с таких универсальных методов, как правильное питание, достаточная физическая активность и нормализация массы тела — это основа лечения инсулинорезистентности и НАЖБП. Пациентам с НАЖБП подходит средиземноморский тип питания: большое количества фруктов (с учетом их калорийности), овощей, рыбы, ограничение потребления жирного красного мяса — хорошо зарекомендовавший себя и как профилактика атеросклероза и ССО [3].

Еще один аспект проблемы — назначение статинов больным с НАЖБП. Трехлетнее проспективное исследование The Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation [30] показало, что из 880 больных с НАЖБП, которые принимали статины, менее 1% полностью прекратили прием препарата из-за развития побочного эффекта, связанного с поражением печени (отмечалось повышение концентрации АЛТ или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы). Более того, в подгруппе больных с исходно повышенной концентрацией АЛТ, АСТ или гамма-глутамилтранспептидазы на фоне начатой терапии статинами отмечено улучшение биохимических показателей функции печени. В течение 3-х лет показатели функции печени нормализовались у 89% больных. Риск развития ССО на фоне приема статинов снизился на 68%. Таким образом, у больных со слабо и умеренно повышенным уровнем биохимических показателей функции печени, предположительно обусловленным НАЖБП, применение статинов не только безопасно, но и может улучшить биохимические по-

казатели функции печени. Такое наблюдение позволяет сформулировать важный в практическом отношении вывод: прием статинов снижает не только сердечно-сосудистый риск, но и риск развития некоторых осложнений хронического вирусного гепатита и НАЖБП.

Гепатотоксический эффект статинов как в исследованиях, так и в реальной практике встречается довольно редко (причем не всегда повышение уровня трансаминаз действительно связано именно с приемом статинов). В этих случаях рекомендована замена одного статина на другой, снижение дозы препарата, прерывистый прием (через день). Также рациональным считается одновременный прием гепатопротекторов. В частности, для предотвращения гепатотоксических реакций при приеме статинов у больных с НАЖБП целесообразно проводить курсы гепатопротективной терапии эссенциальными фосфолипидами (например, Эссенциале® форте Н) или препаратами урсодезоксихолевой кислоты.

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие, способны восстанавливать целостность клеточных мембран [3]. По некоторым данным, у больных с НАЖБП они уменьшают выраженность стеатоза печени (по данным УЗИ) и снижают уровень активности сывороточных трансаминаз. В зависимости от соотношения количества линолевой и линоленовой кислот у препаратов ЭФЛ могут отмечаться дополнительные свойства (например, гиполипидемические). Подтверждение благоприятного долгосрочного эффекта пероральной лекарственной формы ЭФЛ в лечении стеатоза печени получено в пяти рандомизированных исследованиях [31–35]. Фосфолипиды, входящие в состав препарата Эссенциале® форте Н, регулируют метаболизм липопротеинов, перенося нейтральные жиры и холестерин к местам окисления, главным образом это происходит за счет повышения способности липопротеинов высокой плотности связываться с холестерином. Применение Эссенциале® форте Н в терапевтической дозе по 2 капсулы 3 р./день в течение 2-х месяцев по 2–3 курса в год, по данным отечественных исследователей [28], способствует нормализации липидного спектра крови и баланса прооксидантных и антиоксидантных механизмов. Длительное применение ЭФЛ предотвращает развитие фиброза печени и дальнейшее прогрессирование заболевания [28]. При сочетании НАЖБП и СД 2-го типа одновременное назначение ЭФЛ и метформина способствует нормализации активности аминотрансфераз, уменьшению выраженности гипертриглицеридемии и снижению уровня ЛПНП [34, 35]. Первое в России наблюдательное многоцентровое исследование по оценке практики назначения препарата Эссенциале® форте Н LIDER, выполненное в соответствии с современными международными стандартами, показало высокую удовлетворенность клинической эффективностью терапии и хороший профиль безопасности препарата при использовании в рекомендованных дозах (1800 мг/сут) и режиме (по 2 капсулы 3 р./день) в течение 12 нед. в условиях реальной практики [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, НАЖБП, являясь печеночным компонентом метаболического синдрома, развивается параллельно с другими его компонентами, в т. ч. атеросклерозом. Печень — центральный орган регуляции липидного

обмена, ее поражение потенцирует дислипидемию, а также опосредованно нарушает работу эндотелия сосудов. Стеатоз печени, который не так давно расценивался всего лишь как случайная находка при УЗИ органов брюшной полости, в настоящее время приобрел значение еще одного независимого предиктора атеросклероза и ССО. НАЖБП можно считать предвестником и спутником атерогенеза, а значит, лечение и профилактика этих двух состояний имеют общие черты и должны вестись параллельно друг другу.

Литература

- Browning J. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // *Hepatology*. 2004. Vol. 40. P.1387–1395.
- Clark J.M. et al. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States // *Am J Gastroenterol*. 2003. Vol. 98. P. 960–967.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: Метод. рекомендации. М.: М-Вести. 2009. 20 с. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Shul'pekova Ju.O. Diagnostika i lechenie nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni: Metod. rekomendacii. M.: M-Vesti. 2009. 20 s. (in Russian)].
- Reusch J.E. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and the metabolic syndrome // *Am. J. Cardiol*. 2002. Vol. 90 (5). P. 19–26.
- Brunzell J.D., Hokanson J.E. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. Suppl. 3. P. 10–13.
- Armstrong M.J., Houlihan D.D., Bentham L. et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort // *J. Hepatol*. 2012. Vol. 56(1). P. 234–240.
- Kucukazman M., Ata N., Yavuz B. et al. Evaluation of early atherosclerosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013. Vol. 25(2). P. 147–151.
- Kotronen A., Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008. Vol. 28(1). P. 27–38. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.147538
- Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome // *Dig Liver Dis*. 2015. Vol. 47(3). P. 181–190. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.020
- Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease // *Ann Intern Med*. 2005. Vol. 143. P. 722–728.
- Marchesini G., Brizi M., Bianchi G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome // *Diabetes*. 2001. Vol. 50. P. 1844–1850.
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903) // *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол*. 2014. № 24(4). С. 32–38 [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologicheskie osobennosti nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni v Rossii (rezul'taty otkrytogo nogocentrovogo prospektivnogo issledovaniya-nabljudeniya DIREGL 01903) // *Ros zhurn gastroenterol, gepatol, koloproktol*. 2014. № 24 (4). S. 32–38 (in Russian)].
- Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. P. 2498–2500.
- Brea A., Mosquera D., Martín E., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005. Vol. 25. P. 1045–1050.
- Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. P. 1325–1330.
- Aygun C., Kocaman O., Sahin T. et al. Evaluation of metabolic syndrome frequency and carotid artery intima-media thickness as risk factors for atherosclerosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Dig Dis Sci*. 2008. Vol. 53. P. 1352–1357.
- Kim H.C., Kim D.J., Huh K.B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome // *Atherosclerosis*. 2009. Vol. 204. P. 521–525.
- S. Ramilli, S. Pretolani, A. Muscari et al. Carotid lesions in outpatients with nonalcoholic fatty liver disease Carotid lesions in outpatients with nonalcoholic fatty liver disease // *World J Gastroenterol*. 2009. Vol. 15(38). P. 4770–4774. doi: 10.3748/wjg.15.4770
- Chung G.E., Choi S.-Y., Kim D. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Risk Factor of Arterial Stiffness Measured by the Cardioankle Vascular Index // *Medicine (Baltimore)*. 2015. Vol. 94(12). P. 654. doi: 0.1097/MD.0000000000000654
- Li N., Zhang G.W., Zhang J.R. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with progression of arterial stiffness // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015. Vol. 25(2). P. 218–223. doi: 10.1016/j.numecd.2014.10.002
- Li X., Shi H., Wang Z. et al. Arterial stiffness is increased in nondiabetic, nonhypertensive postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease // *J Hypertens*. 2017. Vol. 35(6). P. 1226–1234.
- Ozturk K., Uygun A., Guler A.K. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for atherosclerosis in young adult men // *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 240(2). P. 380–386. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.009.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>