



Влияние физической активности на развитие и регресс стеатоза печени

Ki-Chul Sung^{1,*}, Seungho Ryu², Jong-Young Lee¹, Jang-Young Kim³, Sarah H. Wild⁴, Christopher D. Byrne^{5,*}

¹ Division of Cardiology, Department of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ² Department of Occupational and Environmental Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University, School of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ³ Department of Cardiology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Republic of Korea; ⁴ Centre for Population Health Sciences, Lothian Place University of Edinburgh, UK; ⁵ Endocrinology and Metabolism Unit, IDS Building, Southampton General Hospital, (University of Southampton), MP 887 Southampton, UK

См. редакционную статью S.E. Keating и L.A. Adams.

Актуальность и цели. Оптимальный уровень физической активности при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) не установлен. Цель нашей работы — определить уровень физической активности, влияющий на а) первичное развитие стеатоза печени и б) регресс исходно имевшегося стеатоза печени за 5 лет наблюдения.

Методы. В ходе скрининга здоровья работающего населения оценивали частоту физических тренировок в неделю с помощью корейской версии международного краткого опросника по физической активности. Стеатоз печени выявляли методом УЗИ (датчик 3,5 МГц) в начале исследования и через 5 лет наблюдения. Для оценки отношения рисков (ОР) развития и регресса стеатоза печени за период наблюдения применяли полностью скорректированные модели пропорциональных рисков Кокса.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, физическая активность, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром.

Получено 29 марта 2016 г.; получено с поправками 26 апреля 2016 г.; принято в печать 14 мая 2016 г.; доступно онлайн с 30 мая 2016 г.

* Авторы, ответственные за переписку. Адрес: Division of Cardiology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, #108, Pyung Dong, Jongro-Ku, Seoul 110-746, Republic of Korea (K.-C. Sung), или Endocrinology and Metabolism Unit, IDS Building, Southampton General Hospital, University of Southampton, MP 887, Tremona Road, Southampton SO166YD, UK (C. Byrne).

E-mail: kcmd.sung@samsung.com (K.-C. Sung), c.d.byrne@soton.ac.uk (C.D. Byrne).

Сокращения: 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; IPAQ-SF — международный опросник по физической активности, краткая форма; SD — стандартное отклонение; ИМТ — индекс массы тела; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; НАСП — неалкогольный стеатоз печени; ОР — отношение рисков; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Результаты. С 2002 по 2014 г. было обследовано 233 676 мужчин и женщин. У 126 811 человек стеатоза печени не было, но у 29 014 из них он развился в период наблюдения. В начале исследования стеатоз имелся у 42 536 человек, у 14 514 из них во время наблюдения произошел регресс стеатоза. Скорректированный анализ показал благоприятное действие физических тренировок не менее 5 раз в неделю на состояние печени как для предупреждения стеатоза (ОР 0,86; 95% ДИ 0,80–0,92; $p < 0,001$), так и для его регресса (ОР 1,40; 95% ДИ 1,25–1,55; $p < 0,001$).

Выводы. Умеренные или интенсивные физические тренировки снижают риск стеатоза печени и способствуют его регрессу в течение 5 лет наблюдения.

Резюме. Уровень физической активности, оптимальный при НАЖБП, не установлен. В крупном исследовании с участием людей, ведущих обычный образ жизни, нашей целью было определить объем физических тренировок, необходимый для предупреждения и устранения стеатоза печени за 5 лет наблюдения. По сравнению с отсутствием физической активности тренировки не менее 5 раз в неделю (длительностью как минимум 10 мин каждая) значительно уменьшали риск развития стеатоза печени, а также снижали уровень жира в печени при уже развившейся НАЖБП.

© 2016 European Association for the Study of the Liver.

Введение

В настоящее время общепризнано, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — полисистемное заболевание, клинические последствия которого не ограничиваются гепатологическими заболеваемостью и смертностью [1, 2]. Точные показатели заболеваемости НАЖБП неизвестны, но примерно составляют 20 случаев на 10 000 человеко-лет с пиком на шестом десятке лет; у

мужчин НАЖБП встречается чаще [3]. НАЖБП включает спектр состояний — от накопления жира в печени (неалкогольный стеатоз печени, НАСП) до прогрессирующего воспаления и фиброза (неалкогольный стеатогепатит). Имеется множество свидетельств того, что НАЖБП повышает риск сахарного диабета 2-го типа (СД2) [1, 4]). Ранее мы установили, что регресс стеатоза печени (по данным УЗИ) значительно снижает риск СД2 [5] и артериальной гипертензии [6] за 5 лет наблюдения. Снижение риска СД2 было подтверждено в популяционном японском исследовании, в котором стеатоз печени также оценивался с помощью УЗИ [7]. Вопреки существовавшему ранее мнению, что стеатоз не вызывает серьезного хронического поражения печени, в настоящее время появляется все больше данных о неблагоприятных последствиях НАСП. Так, исследования показали, что НАСП — важный фактор риска клинически значимого фиброза печени [8–11]. В связи с этим растет интерес к эффективным методам профилактики и лечения НАЖБП [12].

В непродолжительных исследованиях изменения образа жизни, ориентированных на коррекцию питания и физической активности, получены обнадеживающие результаты в плане регресса стеатоза как раннего проявления НАЖБП [13–16]. Однако рекомендации экспертных сообществ относительно уровня физической активности при НАЖБП различны. Так, Американская ассоциация по изучению болезней печени не дает конкретных указаний по количеству или интенсивности физических тренировок при НАЖБП и отмечает, что «физические тренировки у взрослых с НАЖБП могут уменьшить стеатоз печени, но способны ли они улучшить другие гистологические показатели печени, неизвестно» [17]. Европейская ассоциация по изучению печени рекомендует при НАЖБП у пациентов с СД2 150 мин упражнений умеренной интенсивности в неделю [18], и этот совет во многом соответствует рекомендациям для населения в целом [19]. Таким образом, в настоящее время неясно, сколько и какой интенсивности физических тренировок нужно, чтобы предупредить или устранить стеатоз печени. Чтобы восполнить этот пробел, мы провели ретроспективное исследование когорты из работающего населения, в которой имелись данные о физической нагрузке и стеатозе печени по данным УЗИ за 5-летний период наблюдения. Несмотря на ограниченную чувствительность при НАЖБП, УЗИ — хороший метод выявления стеатоза печени при условии накопления примерно 30 % жира [20, 21]. Нашей целью было определить уровень физической активности, влияющий на НАЖБП, а именно исходное количество тренировок, которое связано с а) снижением риска развития стеатоза печени и б) регрессом существующего стеатоза печени за 5 лет наблюдения. Кроме того, мы намеревались оценить, влияет ли увеличение количества тренировок в период наблюдения на эти исходы независимо от таких вмешивающихся факторов, как изменение индекса массы тела (ИМТ).

Пациенты и методы

Участники исследования

В настоящем когортном исследовании участвовали мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше, которые проходили ком-

плексное медицинское обследование с периодичностью 1–2 года в клиниках Кангбук Самсунг в Сеуле и Сувоне (Южная Корея). Более 80 % участников было представлено сотрудниками различных компаний и местных правительственных организаций с супругами. В Южной Корее закон об охране труда и здоровья требует бесплатных скрининговых обследований всех сотрудников с периодичностью 1 раз в 1–2 года. Остальные участники проходили скрининг на добровольной основе. В исследование вошли лица, которые хотя бы 2 раза проходили полную скрининговую программу в клинике Кангбук Самсунг (Сеул, Южная Корея) в период с 2002 по 2014 г. ($n = 233\ 676$). Из исследования были исключены лица, у которых отсутствовала информация о курении, физической нагрузке, стеатозе печени и злокачественных новообразованиях ($n = 19\ 613$), а также лица с положительным тестом на поверхностный антиген вируса гепатита В ($n = 9297$), антитела к вирусу гепатита С ($n = 307$) и употреблявшие алкоголь более 20 г/сут (мужчины) и более 10 г/сут (женщины) ($n = 38\ 296$). В подгруппе, в которой оценивалось влияние физической нагрузки на развитие стеатоза печени в период наблюдения, были исключены лица с исходным стеатозом печени ($n = 60\ 522$); в анализ было включено 126 811 участников, период наблюдения для них составил в среднем (\pm стандартное отклонение [SD]) $4,95 \pm 3,29$ года. Взаимосвязь между физической нагрузкой и регрессом стеатоза за период наблюдения исследовалась у 42 536 человек, у которых стеатоз имелся в начале исследования; у них средний период наблюдения составил $4,29$ ($SD \pm 3,26$) года. Исследование было одобрено комиссией по биомедицинской этике клиники Кангбук Самсунг; требование письменного согласия было отменено комиссией, т. к. информация была анонимной и извлекалась ретроспективно.

Оцениваемые показатели

В ходе скрининга участники заполняли опросники, касающиеся демографических данных, медицинского анамнеза и принимаемых препаратов. Вопросы включали уровень образования (в годах), курение (никогда не курил, бросил, курю сейчас), потребление алкоголя (в граммах в неделю). С 2011 г. оценивалась еженедельная частота умеренной и интенсивной физической активности с помощью утвержденной корейской версии международного краткого опросника по физической активности (IPAQ-SF). До 2011 г. использовались аналогичные опросники, т. к. в это время IPAQ-SF еще не был официально одобрен. IPAQ-SF позволяет измерить частоту и длительность умеренной или интенсивной физической активности (тренировок), которая продолжается более 10 мин подряд в ходе обычной деятельности на работе, дома и во время отдыха, у лиц среднего возраста в течение недели. Чтобы оценить число тренировок в неделю, задавались вопросы, позволяющие уточнить, сколько раз в неделю участник получает физическую нагрузку: «Сколько дней в неделю вы испытывали физическую нагрузку, достаточную, чтобы вспотеть?» или «За последнюю неделю сколько дней вы занимались физическими тренировками умеренной интенсивности, например упражнениями с гантелями, ездой на велосипеде или игрой в теннис? Не включайте сюда ходьбу». Если ответ отличался от нуля, задавались дополнительные вопросы, например: «Как долго обычно длятся ваши тренировки с умеренной или интенсивной активностью в один из таких дней?» В нашем исследовании участники были разделены на 4 категории: отсутствие регулярной физической активности, тренировки 1–2 раза в неделю, тренировки 3–4 раза в неделю и тренировки ≥ 5 раз в неделю. Кроме того, мы разделяли изменения физической активности между началом исследования и периодом наблюдения по категориям: уменьшение, отсутствие изменений, увеличение количества тренировок в неделю.

Специально обученные сотрудники также проводили антропометрические измерения и оценивали основные физиологи-

ческие показатели. Массу тела определяли в легкой одежде без обуви с точностью до 0,1 кг, используя электронные весы. Рост измеряли с точностью до 0,1 см. ИМТ вычисляли как массу тела в килограммах, деленную на квадрат роста в метрах. Образцы крови брали после как минимум 10-часового голодания и анализировали в одной и той же основной клинической лаборатории (лаборатория аккредитована и ежегодно инспектируется Корейской ассоциацией обеспечения качества клинических лабораторий).

УЗИ органов брюшной полости (Logic Q700 MR; GE, США) проводилось специалистами по лучевой диагностике с использованием датчика 3,5 МГц у всех участников в начале исследования и через 5 лет. Получали следующие изображения: 1) сагиттальный срез правой доли печени и правой почки; 2) поперечный срез левого латерального сегмента печени и селезенки; 3) поперечный срез печени с оценкой эхоструктуры. Стеатоз (инфильтрация печени жиром) определялся по увеличению эхогенности печени по сравнению с эхогенностью коркового вещества почки при условии, что диафрагма и внутривенные сосуды выглядели нормально [21].

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения STATA версии 11.2 (StataCorp LP, США). Полученные значения *p* были двусторонними и считались значимыми при уровне менее 0,05. Оценивалось распределение непрерывных переменных, для непараметрических переменных проводилось преобразование. Для оценки отношения рисков (ОР) и 95%-х доверительных интервалов [95% ДИ] развития стеатоза печени и его регресса использовали модели пропорциональных рисков Кокса. Для проверки линейных трендов риска по группам физической нагрузки в регрессионных моделях использовали категории ранга как непрерывной переменной. Для каждого исхода было создано три регрессионных модели. Модель 1: коррекция по возрасту, полу, центру исследования, году скрининга, курению, употреблению алкоголя, уровню образования; модель 2: модель 1 + коррекция по ИМТ, сахарному диабету, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) в анамнезе; модель 3: модель 2 + изменение ИМТ. Чтобы оценить влияние изменения физической нагрузки на исход, мы включили в модель 3 коррекцию по исходному уровню физической нагрузки.

Результаты

С 2002 по 2014 г. было обследовано 233 676 мужчин и женщин. У 126 811 участников исходного стеатоза печени не было, у 97 797 из них он не возник в период наблюдения, а у 29 014 (22,5 %) — возник. Исходные характеристики когорты приведены в табл. 1. У лиц, у которых в период наблюдения развился стеатоз печени, все исходные показатели, относящиеся к традиционным сердечно-сосудистым и метаболическим факторам риска, были хуже, чем у тех, у кого стеатоза печени в период наблюдения не возникло.

В табл. 2 показаны исходные характеристики участников по 4 категориям частоты тренировок (0, 1–2, 3–4 и ≥ 5 раз в неделю). У участников, которые тренировались не менее 5 раз в неделю, ИМТ был на 0,9 кг/м² выше, чем у не тренировавшихся. Также у тех, кто тренировался 5 раз в неделю и более, среднее ± SD систолическое АД было на 113,4 (SD 14,0) мм рт. ст. выше, чем у участников, которые не тренировались (109,6 ± 12,6 мм рт. ст.). Важно, что су-

Таблица 1. Исходные характеристики участников в зависимости от развития стеатоза печени в период наблюдения

Показатель	Стеатоз не развился	Стеатоз развился	<i>p</i>
Число участников	97 797	29 014	
Мужчины, %	40,1	70,2	
Возраст, лет	36,9 (7,7)	37,5 (7,5)	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	21,8 (2,5)	23,9 (2,5)	< 0,001
Систолическое АД, мм рт. ст.	109,9 (12,8)	114,4 (12,9)	< 0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	70,5 (9,2)	74,1 (9,5)	< 0,001
Высшее образование, % ^a	75,9	77,9	< 0,001
Курят в настоящее время, %	17,0	31,3	< 0,001
Употребление алкоголя, г/сут	3 (0–6)	4 (0–10)	< 0,001
Ожирение, % ^b	10,0	30,2	< 0,001
Инсулин, МЕ/мл	4,09 (2,85–5,7)	5,12 (3,61–7,07)	< 0,001
Глюкоза, мг/дл	91,0 (10,2)	93,3 (12,1)	< 0,001
Общий холестерин, мг/дл	185,7 (32,0)	196,2 (33,4)	< 0,001
ХС ЛПНП, мг/дл	105,8 (27,3)	117,0 (28,3)	< 0,001
ХС ЛПВП, мг/дл	59,2 (12,9)	53,0 (11,2)	< 0,001
Триглицериды, мг/дл	80 (61–109)	113 (82–156)	< 0,001
Индекс инсулинорезистентности	1,50 (1,08–1,98)	1,76 (1,32–2,27)	< 0,001
вчСРБ, мг/л	0,3 (0,1–0,6)	0,5 (0,2–1,0)	< 0,001
Сахарный диабет, %	1,0	1,9	< 0,001
Артериальная гипертензия, %	7,3	13,4	< 0,001
ССЗ, %	3,2	2,9	0,001
Изменение ИМТ в период наблюдения	0,1 (1,0)	0,5 (1,1)	< 0,001

вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок;

ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ХС — холестерин.

^a Диплом колледжа и выше.

^b ИМТ ≥ 25 кг/м².

ществленных различий в изменении ИМТ за период наблюдения не было по всем 4 категориям физической активности. В группе, которая тренировалась больше всех, была выше доля участников с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и ССЗ. В табл. 3 показан риск развития стеатоза печени в период наблюдения. После коррекции по всем ковариатам и потенциальным вмешивающимся факторам (т. е. возрасту, полу, клинике, году скрининга, курению, употреблению алкоголя, уровню образования, ИМТ, сахарному диабету, артериальной гипертензии, ССЗ и изменению ИМТ за период наблюдения) любой уровень физических тренировок снижал риск развития стеатоза печени в период наблюдения по сравнению с отсутствием физических тренировок (например, при тренировках минимум 5 раз в неделю ОР стеатоза составило 0,86 (95% ДИ 0,8–0,92; *p* < 0,001).

Мы также исследовали связь между тренировками и развитием стеатоза печени в клинически значимых подгруппах. В дополнительной табл. 1 показаны ОР развития стеатоза печени в 4 категориях по частоте тренировок (0, 1–2, 3–4 и ≥ 5 раз в неделю, при этом категория с отсутствием тренировок была референсной). В разных подгруппах получены сходные результаты. Показав наличие явной связи между исходным уровнем нагрузки и развитием стеатоза печени в период наблюдения даже после коррекции по изменению ИМТ, мы поставили задачу

Таблица 2. Исходные характеристики участников в зависимости от числа тренировок в неделю

Показатель	Всего	Число тренировок в неделю				p для тренда
		0	1–2	3–4	≥ 5	
Число участников	126 811	73 313	33 877	13 816	5805	
Возраст, лет	40,5 (9,7)	36,1 (7,1)	37,6 (7,7)	39,3 (8,4)	40,5 (9,7)	< 0,001
Мужчины, %	47,0	38,8	63,0	51,7	45,7	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	22,2 (2,6)	21,9 (2,6)	22,7 (2,5)	22,9 (2,5)	22,8 (2,5)	< 0,001
Систолическое АД, мм рт. ст.	110,9 (13,0)	109,6 (12,6)	112,7 (13,0)	112,9 (13,5)	113,4 (14,0)	< 0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	71,3 (9,4)	70,3 (9,2)	72,7 (9,4)	72,8 (9,6)	72,9 (9,6)	< 0,001
Высшее образование, %	76,4	76,1	79,3	74,2	67,5	< 0,001
Курит в настоящее время, %	20,3	17,7	25,5	19,5	22,9	< 0,001
Употребление алкоголя, г/сут	3 (0–6)	2 (0–6)	3 (0–9)	3 (0–8)	3 (0–6)	< 0,001
Ожирение, %	14,7	11,9	18,0	19,4	18,7	< 0,001
Инсулин, МЕ/мл	4,23 (2,95–5,91)	4,3 (2,99–6,01)	4,19 (2,93–5,88)	4,08 (2,83–5,61)	3,91 (2,71–5,53)	< 0,001
Глюкоза, мг/дл	91,5 (10,7)	90,9 (9,7)	92,1 (12,0)	92,2 (11,5)	92,8 (13,0)	< 0,001
Общий холестерин, мг/дл	188,1 (32,7)	186,1 (32,5)	190 (32,6)	191,3 (32,7)	191,7 (33,0)	< 0,001
ХС ЛПНП, мг/дл	108,4 (28,0)	106,9 (27,9)	110,8 (27,9)	110,2 (27,9)	109,0 (28,0)	< 0,001
ХС ЛПВП, мг/дл	57,8 (12,8)	58,0 (12,8)	56,6 (12,4)	58,5 (13,0)	60,4 (13,8)	< 0,001
Триглицериды, мг/дл	86 (64–120)	84 (63–117)	92 (68–128)	86 (64–119)	80 (60–112)	< 0,001
Индекс инсулинорезистентности	1,56 (1,13–2,05)	1,56 (1,13–2,06)	1,56 (1,14–2,04)	1,55 (1,15–2,03)	1,50 (1,09–1,98)	0,038
вЧСРБ, мг/л	0,3 (0,1–0,7)	0,3 (0,1–0,7)	0,4 (0,1–0,8)	0,3 (0,1–0,7)	0,3 (0,1–0,7)	< 0,001
Сахарный диабет, %	1,2	0,8	1,4	2,2	3,3	< 0,001
Артериальная гипертензия, %	8,7	6,7	10,5	12,2	13,7	< 0,001
ССЗ, %	3,1	2,9	2,9	4,1	5,0	< 0,001
Изменение ИМТ в период наблюдения	0,2 (1,0)	0,2 (1,1)	0,2 (1,0)	0,2 (1,0)	0,2 (1,1)	0,272

вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ХС — холестерин

Таблица 3. Риск развития стеатоза печени в зависимости от исходного числа тренировок в неделю

Число тренировок в неделю	Развитие стеатоза			ОР, скорректированный по возрасту и полу (95% ДИ)	Многофакторный анализ: ОР* (95% ДИ)		
	Человеко-лет	Количество событий	Частота (100 000 человеко-лет)		Модель 1	Модель 2	Модель 3
0	371 025,9	15 083	4065,2	1,00 (референсная группа)	1,00 (референсная группа)	1,00 (референсная группа)	1,00 (референсная группа)
1–2	163 943,7	9220	5623,9	1,04 (1,01–1,07)	1,04 (1,00–1,07)	0,94 (0,91–0,97)	0,93 (0,90–0,96)
3–4	66 092,2	3488	5217,0	1,06 (1,02–1,10)	1,07 (1,02–1,12)	0,90 (0,86–0,94)	0,87 (0,83–0,91)
≥ 5	27 148,6	1263	4652,2	0,98 (0,93–1,04)	1,03 (0,96–1,11)	0,90 (0,84–0,97)	0,86 (0,80–0,92)
p для тренда				0,026	0,004	< 0,001	< 0,001

* Модель 1: коррекция по возрасту, полу, центру, году скрининга, курению, употреблению алкоголя, уровню образования; модель 2: модель 1 + коррекция по ИМТ, сахарному диабету, артериальной гипертензии, ССЗ; модель 3: модель 2 + коррекция по изменению ИМТ от начала исследования до периода наблюдения.

проверить, влияло ли изменение физической активности в период наблюдения на развитие стеатоза. Всех участников разделили на три группы по следующим показателям: а) снижение числа тренировок в неделю (референсная группа); б) число тренировок в неделю не изменилось; в) число тренировок в неделю выросло. В табл. 4 показана связь между изменением числа тренировок в неделю и развитием стеатоза в период наблюдения. В полностью скорректированной регрессионной модели, в т. ч. по изменению ИМТ за время исследования, у участников, у которых количество тренировок увеличилось, риск стеатоза снизился (ОР 0,87; 95% ДИ 0,82–0,93; $p < 0,001$).

В начале исследования стеатоз печени имелся у 42 536 человек, у 14 514 (34,1 %) из них за период наблюдения уровень жира в печени нормализовался. Исходные характеристики участников в зависимости от регресса стеатоза в период наблюдения приведены в табл. 5. У па-

циентов с регрессом стеатоза ИМТ снизился на 0,5 кг/м², а у пациентов, у которых стеатоз сохранился, ИМТ увеличился на 0,1 кг/м².

В табл. 6 показана связь между уровнем физической активности и регрессом стеатоза в период наблюдения (у всех участников, включенных в этот анализ, имелся стеатоз печени в начале исследования). После коррекции по всем ковариатам и потенциальным вмешивающимся факторам (возрасту, полу, центру, году скрининга, курению, употреблению алкоголя, уровню образования, ИМТ, сахарному диабету, артериальной гипертензии, ССЗ, высокочувствительному С-реактивному белку и изменению ИМТ за период наблюдения) любой уровень физической нагрузки повышал вероятность регресса стеатоза по сравнению с отсутствием физической активности; например, при тренировках не менее 5 раз в неделю ОР составило 1,40 (95% ДИ 1,25–1,55; $p < 0,001$).

Таблица 4. Риск развития стеатоза печени в зависимости от изменения числа тренировок в неделю от начала исследования до периода наблюдения

Изменение числа тренировок в неделю	Развитие стеатоза			ОР, скорректированный по возрасту и полу (95% ДИ)	Многофакторный анализ, ОР* (95% ДИ)		
	Человеко-лет	Количество событий	Частота (100 000 человеко-лет)		Модель 1	Модель 2	Модель 3
Уменьшение	98 995,2	3458	349,3	1,00 (референсная группа)	1,00 (референсная группа)	1,00 (референсная группа)	1,00 (референсная группа)
Без изменений	284 527,8	8291	2914,0	0,89 (0,85–0,92)	0,91 (0,87–0,96)	0,93 (0,89–0,98)	0,95 (0,90–1,00)
Увеличение	120 597,5	3582	2970,2	0,89 (0,85–0,93)	0,90 (0,84–0,95)	0,84 (0,79–0,89)	0,87 (0,82–0,93)
<i>p</i> для тренда				< 0,001	0,001	< 0,001	< 0,001

* Модель 1: коррекция по возрасту, полу, центру, году скрининга, курению, употреблению алкоголя, уровню образования и исходному числу тренировок; модель 2: модель 1 + коррекция по ИМТ, сахарному диабету, артериальной гипертензии, ССЗ в анамнезе; модель 3: модель 2 + коррекция по изменению ИМТ от начала исследования до периода наблюдения.

Мы также исследовали связь между физической активностью и регрессом стеатоза в клинически значимых подгруппах. В дополнительной табл. 2 показаны ОР в зависимости от подгруппы и частоты тренировок (группа с отсутствием тренировок была референсной). Отмечена пропорциональная зависимость регресса стеатоза от частоты физических тренировок. На развитие стеатоза печени (см. дополнительную табл. 1) и на его регресс (см. дополнительную табл. 2) влиял пол, однако 95% ДИ для оценок ОР у мужчин и женщин перекрывались.

Показав наличие явной связи между физической нагрузкой и регрессом стеатоза печени даже после коррекции по изменению ИМТ, мы поставили следующий вопрос: влияло ли изменение уровня физической активности за период наблюдения на регресс стеатоза? Как и для анализа связи между физической активностью и развитием стеатоза, всех участников разделили на три группы: а) снижение числа тренировок в неделю (референсная группа); б) число тренировок в неделю не изменилось; в) число тренировок в неделю выросло. Первая группа (снижение числа тренировок) была референсной. Результаты представлены в табл. 7. В полностью скорректированной модели, в т. ч. по изменению ИМТ за период наблюдения, у участников, у которых количество тренировок в период наблюдения увеличилось, отмечена более высокая вероятность регресса стеатоза печени (ОР 1,13; 95% ДИ 1,03–1,24; *p* = 0,01).

Обсуждение

Новые данные, которые получены в нашем исследовании, состоят в том, что любой уровень физической нагрузки снижает риск развития стеатоза печени и способствует его регрессу. Кроме того, и это важно, наши данные за 5-летний период наблюдения показывают, что увеличение количества тренировок в неделю усиливает этот благоприятный эффект. Учитывая принятую концепцию о важности снижения массы тела для уменьшения стеатоза печени при лечении пациентов с избыточной массой тела и НАЖБП, мы внесли коррекцию по изменению ИМТ за период наблюдения. Наши данные четко показывают, что благоприятное влияние физической нагрузки на печень не зависело от изменений ИМТ. Более того, как видно из регрессионных моделей в табл. 3 и 6 (для развития и регресса стеатоза соответственно), отмечалась линейная

Таблица 5. Исходные характеристики когорты по регрессу стеатоза печени в период наблюдения

Показатель	Стеатоз печени в начале и в конце исследования	Стеатоз печени в начале, но не в конце исследования	<i>p</i>
Число участников	28 022	14 514	
Мужчины, %	84,5	77,8	
Возраст, лет	39,1 (8,6)	39,0 (8,4)	0,628
ИМТ, кг/м ²	26,2 (2,8)	25,5 (2,7)	< 0,001
Систолическое АД, мм рт. ст.	118,9 (13,4)	117,8 (13,7)	< 0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	77,4 (9,7)	76,6 (9,8)	< 0,001
Высшее образование, %*	81,4	78,7	< 0,001
Курит в настоящее время, %	35,5	31,3	< 0,001
Употребление алкоголя, г/сут	6 (0–11)	5 (0–11)	0,089
Ожирение, %	64,8	54,8	< 0,001
Инсулин, МЕ/мл	7,22 (5,19–9,98)	6,09 (4,4–8,53)	< 0,001
Глюкоза, мг/дл	99,2 (19,5)	98,3 (19,2)	< 0,001
Общий холестерин, мг/дл	208,8 (35,2)	206,5 (35,0)	< 0,001
ХС ЛПНП, мг/дл	128,4 (30,6)	124,9 (30,0)	< 0,001
ХС ЛПВП, мг/дл	48,3 (9,4)	50,2 (10,2)	< 0,001
Триглицериды, мг/дл	156 (113–216)	142 (104–197)	< 0,001
Индекс инсулинорезистентности	2,27 (1,68–3,00)	2,11 (1,57–2,74)	< 0,001
вЧСРБ, мг/л	0,8 (0,4–1,5)	0,7 (0,4–1,3)	< 0,001
Сахарный диабет, %	6,4	5,4	< 0,001
Артериальная гипертензия, %	23,4	21,3	< 0,001
ССЗ, %	4,6	3,9	0,001
Изменение ИМТ в период наблюдения	0,1 (1,0)	–0,5 (1,2)	< 0,001

вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ХС — холестерин.

* Диплом колледжа и выше.

зависимость между ростом числа тренировок в неделю и интересующими нас исходами, и чем больше тренировок выполнялось, тем сильнее была связь между физической нагрузкой и состоянием печени.

Интересно, что как на развитие стеатоза (см. дополнительную табл. 1), так и на его регресс (см. дополнительную табл. 2) влиял пол (статистически значимое взаимодействие). Однако интерпретировать это следует

Таблица 6. Связь между числом тренировок в неделю и регрессом стеатоза печени в период наблюдения

Число тренировок в неделю	Регресс стеатоза			ОР, скорректированное по возрасту и полу (95% ДИ)	Многофакторный анализ, ОР* (95% ДИ)		
	Человеко-лет	Количество событий	Частота (100 000 человеко-лет)		Модель 1	Модель 2	Модель 3
0	98 400,7	7677	7801,8	1,00 (референсная группа)	1,00 (референсная группа)	1,00 (референсная группа)	1,00 (референсная группа)
1–2	60 514,3	4699	7765,1	1,04 (1,00–1,08)	1,03 (0,98–1,07)	1,05 (1,01–1,10)	1,05 (1,01–1,10)
3–4	17 872,4	1571	8790,1	1,10 (1,04–1,16)	1,07 (1,00–1,15)	1,10 (1,03–1,18)	1,18 (1,10–1,26)
≥ 5	5556,2	567	10 204,8	1,19 (1,09–1,30)	1,21 (1,08–1,34)	1,26 (1,14–1,41)	1,40 (1,25–1,55)
<i>p</i> для тренда				< 0,001	0,001	< 0,001	< 0,001

* Модель 1: коррекция по возрасту, полу, центру, году скрининга, курению, употреблению алкоголя, уровню образования; модель 2: модель 1 + коррекция по ИМТ, сахарному диабету, артериальной гипертензии, ССЗ; модель 3: модель 2 + коррекция по изменению ИМТ от начала до конца исследования.

Таблица 7. Связь между изменением числа тренировок в неделю и регрессом стеатоза печени в период наблюдения

Изменение числа тренировок в неделю	Регресс стеатоза			ОР, скорректированное по возрасту и полу (95% ДИ)	Многофакторный анализ, ОР* (95% ДИ)		
	Человеко-лет	Количество событий	Частота (100 000 человеко-лет)		Модель 1	Модель 2	Модель 3
Уменьшение	32 215,8	1359	4218,4	1,00 (референсная группа)	1,00 (референсная группа)	1,00 (референсная группа)	1,00 (референсная группа)
Без изменений	75 345,3	3354	445,2	1,04 (0,98–1,11)	1,07 (0,98–1,16)	1,06 (0,98–1,16)	1,05 (0,96–1,14)
Увеличение	35 096,6	1675	4772,6	1,12 (1,04–1,20)	1,17 (1,07–1,29)	1,18 (1,07–1,30)	1,13 (1,03–1,24)
<i>p</i> для тренда				0,002	0,001	< 0,001	0,010

* Модель 1: коррекция по возрасту, полу, центру, году скрининга, курению, употреблению алкоголя, уровню образования и исходному числу тренировок в неделю; модель 2: модель 1 + коррекция по ИМТ, сахарному диабету, артериальной гипертензии, ССЗ в анамнезе; модель 3: модель 2 + коррекция по изменению ИМТ от начала исследования до периода наблюдения.

с осторожностью, т. к. 95% ДИ для оценок ОР у мужчин и женщин перекрывались в каждой из трех групп физической активности. Кроме того, в группе регресса стеатоза женщин ($n = 7572$) было намного меньше, чем мужчин ($n = 34\,964$). Мы полагаем, что необходимо больше исследований, чтобы проверить, зависит ли влияние физической активности на стеатоз печени от пола.

Благоприятное действие физической нагрузки на состояние печени при НАЖБП подтверждено рядом исследований [13–16, 23]; стали изучаться вопросы об оптимальном уровне физической активности при различных болезнях печени [14] и влиянии аэробных упражнений на стеатоз печени [24]. Анализ данных показал, что оптимальные для профилактики и лечения стеатоза тип и интенсивность тренировок пока не определены. Поскольку большинство данных на сегодня ограничено непродолжительными клиническими исследованиями «вмешательство под наблюдением», мы провели исследование, охватывающее более длительный период времени и ведущую обычный образ жизни группу населения.

Мы признаем, что ограничение нашего исследования в том, что объективной оценки физической активности в когорте у нас не было. Наши данные показывают, что любая физическая активность длительностью более 10 мин в неделю полезна по сравнению с полным отсутствием тренировок. Поскольку корейская версия опросника IPAQ-SF [22] оценивает не только частоту, но и относительную интенсивность упражнений, мы можем сделать вывод, что для профилактики и лечения стеатоза печени нужны тренировки продолжительностью не менее 10 мин подряд с умеренной или интенсивной нагрузкой. Когда человек припоминает уровень физической активности, он склонен переоценивать его. Однако заметим,

что мы наблюдали линейную зависимость между количеством тренировок и более благоприятным кардиометаболическим профилем.

Также, хотя существуют более точные, чем УЗИ, методики определения даже небольших изменений стеатоза печени, например магнитно-резонансная томография [25], не представлялось возможным использовать этот метод у такого большого количества испытуемых, а УЗИ позволяло установить, есть ли стеатоз печени или нет, если уровень жира составлял примерно 30 %. Погрешность измерения как воздействия, так и исходов может привести к неверной трактовке результатов. Однако важно понимать, что эта ошибка, связанная с неверной трактовкой, ослабит наши данные и может свести результаты к нулю. То, что мы наблюдали независимые, согласованные и ступенчатые связи между уровнем физической активности и интересующими нас исходами по стеатозу печени, дает уверенность, что эти связи образовались неслучайно. Мы также скорректировали анализ по основным вмешивающимся факторам, в частности по изменению ИМТ в период наблюдения, и в этой очень большой когорте не было других очевидных причин для ошибок, которые могли бы дать такие результаты.

Исследования, показавшие пользу физических тренировок при НАЖБП, часто включали очень короткие воздействия и самые разные схемы, например 2–3 тренировки в неделю по 30–60 мин каждая [17]. Другие интервенционные исследования изучали и показали преимущество коротких силовых упражнений при НАЖБП [26]. Несмотря на это, сколько и какой интенсивности тренировок или физической активности необходимо для регресса и профилактики стеатоза печени, остается неясным. Из представленных результатов возникает во-

прос: каким образом умеренная или интенсивная физическая активность может уменьшить или предупредить стеатоз печени при НАЖБП независимо от снижения массы тела? Из исследований на животных известно, что регулярные физические нагрузки уменьшают стеатоз печени за счет снижения активности ключевых ферментов синтеза жиров в печени (например, ацетил-КоА-карбоксилазы) [27]. Снижение активности этих ферментов приводит к уменьшению накопления триглицеридов и снижает стеатоз печени. Также возможно, что у физически более активных участников нашего исследования были более здоровые сердечно-сосудистая и дыхательная системы, у них лучше окислялись жирные кислоты в скелетных мышцах и миокарде, что уменьшало приток субстрата (жирных кислот) в печень для синтеза триглицеридов [28]. 16-недельная исследовательская программа, включавшая неинтенсивные упражнения у пациентов среднего возраста с НАЖБП, показала, что даже при малоинтенсивных тренировках не только уменьшилась доля лиц со стеатозом печени, но и улучшился максимальный VO_2 [23].

Итак, наши 5-летние данные показывают, что любые умеренные или интенсивные физические тренировки длительностью как минимум 10 мин снижают риск развития стеатоза печени и вызывают регресс уже развившегося стеатоза. Увеличение количества еженедельных тренировок усиливало благоприятный эффект независимо от изменения ИМТ в период наблюдения.

Конфликты интересов

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

Вклад авторов

KS — гипотеза, написание разд. «Пациенты и методы» и частично разд. «Обсуждение»; SR — анализ данных; CDB — написание разд. «Введение», «Результаты» и «Обсуждение»; JK, SHW, JL — пересмотр и редактирование рукописи и участие в написании разд. «Обсуждение»; KS — ответственный за статью.

Благодарности

Мы благодарим за приложенные усилия сотрудников клиники Кангбук Самсунг (Южная Корея). CDB получил частичную поддержку от Биомедицинского исследовательского центра Национального института Саутгемптона исследований в области здравоохранения.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.026>.

Литература

- [1] Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62:S47–S64.
- [2] Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;59:1174–1197.
- [3] Tsuneto A, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Ichimaru S, Nakashima E, et al. Fatty liver incidence and predictive variables. *Hypertens Res* 2010;33:638–643.
- [4] Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism* 2016;65:1096–1108.
- [5] Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3637–3643.
- [6] Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *J Hepatol* 2014;60:1040–1045.
- [7] Yamazaki H, Tsuboya T, Tsuji K, Dohke M, Maguchi H. Independent association between improvement of nonalcoholic fatty liver disease and reduced incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:1673–1679.
- [8] 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.
- [9] Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2013;59:550–556.
- [10] Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010;59:969–974.
- [11] McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148–1155.
- [12] Byrne CD, Targher G. Time to replace assessment of liver histology with MR-based imaging tests to assess efficacy of interventions for nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2016;150:7–10.
- [13] Mahady SE, George J. Exercise and diet in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2016;65:1172–1182.
- [14] Berzigotti A, Saran U, Dufour JF. Physical activity and liver diseases. *Hepatology* 2016;63:1026–1040.
- [15] Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;57:157–166.
- [16] Hallsworth K, Avery L, Trenell MI. Targeting lifestyle behavior change in adults with NAFLD during a 20-min consultation: summary of the dietary and exercise literature. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:11.
- [17] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012;142:1592–1609.
- [18] Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372–384.
- [19] Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and main-

- taining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334–1359.
- [20] Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, Masarone M, Vecchione R, Bruno S, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis* 2006;38:485–489.
- [21] Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745–750.
- [22] Oh J, Yang YJ, Kim B, Heon KJ. Validity and reliability of Korean version of international physical activity questionnaire (IPAQ) short form. *Korean J Fam Med* 2007;28:532–541.
- [23] Cuthbertson DJ, Shojaee-Moradie F, Sprung VS, Jones H, Pugh C, Richardson P, et al. Dissociation between exercise-induced reduction in liver fat and changes in hepatic and peripheral glucose homeostasis in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* 2016;130:93–104.
- [24] Keating SE, Hackett DA, Parker HM, O'Connor HT, Gerofi JA, Sainsbury A, et al. Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. *J Hepatol* 2015;63:174–182.
- [25] Baum T, Cordes C, Dieckmeyer M, Ruschke S, Franz D, Hauner H, et al. MR-based assessment of body fat distribution and characteristics. *Eur J Radiol* 2016, Epub ahead of print.
- [26] Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut* 2011;60:1278–1283.
- [27] Rector RS, Thyfault JP, Morris RT, Laye MJ, Borengasser SJ, Booth FW, et al. Daily exercise increases hepatic fatty acid oxidation and prevents steatosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294:G619–G626.
- [28] Holt HB, Wild SH, Wood PJ, Zhang J, Darekar AA, Dewbury K, et al. Non-esterified fatty acid concentrations are independently associated with hepatic steatosis in obese subjects. *Diabetologia* 2006;49:141–148.