

Лечение неалкогольной жировой болезни печени диетой и физической активностью

Manuel Romero-Gomez^{1,*}, Shira Zelber-Sagi^{2,3}, Michael Trenell⁴

¹ Mac.Ro UCM IC Digestive Diseases and Ciberehd, University Hospital Virgen del Rocio, Institute of Biomedicine of Seville, University of Seville, Sevilla, Spain; ² Department Gastroenterology, Tel-Aviv Medical Center, Tel-Aviv, Israel; ³ School of Public Health, Faculty of Social Welfare and Health Sciences, University of Haifa, Haifa, Israel; ⁴ NIHR Innovation Observatory, Newcastle University, Newcastle, UK

При неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) могут быть эффективны вмешательства, направленные на изменение образа жизни. Похудение снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета и может сопровождаться уменьшением изменений печени. Снижение массы тела (МТ) не менее чем на 10 % почти всегда приводит к разрешению неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и уменьшению фиброза печени, по крайней мере, на одну стадию. Даже относительно небольшое, но превышающее 5 % снижение МТ может оказать благоприятное действие при НАЖБП, согласно оценке по всем показателям шкалы ее активности (NAS). Ниже мы подробнее рассмотрим роль общей калорийности и типа направленных на снижение МТ диет и их микро- и макроэриентного состава, доказательства благоприятного влияния физической активности и физических упражнений, модели изменения поведения и технологию длительного поддержания благоприятного образа жизни.

Следование средиземноморскому типу питания может уменьшить стеатоз печени даже при отсутствии снижения МТ. Этот тип питания наиболее широко рекомендуют

при НАЖБП. Средиземноморская диета характеризуется относительно низким содержанием углеводов, особенно рафинированных, и сахаров (40 % калорийности vs 50–60 % в обычных низкожировых диетах), высоким содержанием мононасыщенных и ω -3-жирных кислот (40 % калорийности за счет жиров vs не более 30 % в обычных низкожировых диетах). Продолжительность «сидения у телевизора» (надежного маркера малоподвижного в целом образа жизни) и физическая активность влияют на кардиометаболическое здоровье и общую смертность. Четко определены три ведущих компонента неблагоприятного типа поведения: малоподвижный образ жизни, низкая физическая активность и нерациональное питание. Ведущая роль изменения образа жизни в терапии НАЖБП и НАСГ подтверждена клиническими исследованиями. Она должна включать и мероприятия, предупреждающие возвращение к неблагоприятному образу жизни и новое увеличение МТ.

© 2017 European Association for the Study of the Liver.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой важную проблему здравоохранения из-за высокой распространенности и возможности перехода в цирроз, из-за повышенного риска развития рака печени, сердечно-сосудистых заболеваний и внепеченочных солидных злокачественных новообразований. НАЖБП включает широкий спектр патологических изменений — от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) с разной степенью фиброза и циррозом [1]. Наиболее четким показателем прогрессирования фиброза при НАЖБП является наличие стеатогепатита [2]. Риск неблагоприятного развития событий высок при выраженном фиброзе и стеатогепатите, в то время как при простом стеатозе оно маловероятно. «Золотым стандартом» оценки НАЖБП остается гистологическое исследование биоптата. Сочетание неинвазивных методов (визуализирующих исследований и определения биохимических показателей функции печени) позволяет обойтись без биопсии.

Ключевые слова: средиземноморская диета, стеатоз, стеатогепатит, фиброз, физическая активность, физические упражнения, снижение массы тела, вмешательства, направленные на изменение поведения.

Получено 1 марта 2017 г.; получено с поправками 9 мая 2017 г.; принято в печать 15 мая 2017 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Inter-Centres Mac.Ro UCM Digestive Diseases, Virgen del Rocio University Hospital, Avenida Manuel Siurot s/n, 41013 Sevilla, Spain.

E-mail: mromerogomez@us.es (M. Romero-Gomez).

Сокращения: NAS — шкала активности НАЖБП; АЛАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаргатаминотрансфераза; ГГТ — глутамилтрансфераза; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; ДГК — докозагексаеновая кислота; ИМТ — индекс массы тела; КПП — конечные продукты гликозилирования; МНЖК — мононенасыщенные жирные кислоты; МРС — магнитно-резонансный скрининг; МТ — масса тела; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; ЭПК — эйкозапентаеновая кислота.

Распространенность НАЖБП колеблется в довольно широких пределах — от 20 до 30 % — и увеличивается с возрастом [3]. Частота выявления новых случаев приблизительно составляет 2 случая на 100 человек-лет в год. Поскольку НАЖБП становится во всем мире одной из ведущих причин цирроза и необходимости трансплантации печени [4, 5], чрезвычайно важно идентифицировать больных из группы риска ее прогрессирования с тем, чтобы своевременными терапевтическими вмешательствами предотвратить или ослабить опасные последствия далеко зашедшего НАСГ.

НАЖБП часто сопутствует ожирение и/или сахарный диабет, инсулинорезистентность является главным пусковым фактором ее патогенеза. У больных НАЖБП описано 4 фенотипа: 1) ожирение, 2) сахарный диабет 2-го типа, 3) метаболический синдром и 4) НАЖБП при низкой МТ. Важной генетической характеристикой НАЖБП является полиморфизм гена *PNPLA3*. Генотип GG сопровождается 3-кратным повышением риска НАЖБП, что наиболее наглядно проявляется в отсутствие метаболического синдрома [6]. Кроме того, мутация гена *TM6SF2* оказывает аддитивное влияние на риск НАЖБП [7].

Роль макро- и микронутриентного состава питания при НАЖБП

Роль ограничения калорийности

Избыточная калорийность питания, приводящая к ожирению и сопутствующим ему расстройствам, является главным фактором риска НАЖБП [8]. Более того, увеличение МТ, даже небольшое (на 3–5 кг) — фактор риска развития НАЖБП, не зависящий от исходного индекса массы тела (ИМТ) [9]. Интересно, что на накопление жира в печени влияет не только избыточная калорийность питания, но и распределение его приемов пищи на протяжении дня. В 6-недельном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) участники получали высококалорийное питание с высоким содержанием жиров и сахара или только сахара в виде их дополнений к основным приемам пищи либо в виде «перекусов» между ними. Содержание жира в печени (по данным магнитно-резонансного скрининга [МРС]) и количество висцерального жира (по данным магнитно-резонансной томографии) увеличились только при втором варианте, что указывает на независимый вклад «перекусов», очень распространенных в западных странах, в развитие стеатогепатоза [10]. По общему мнению, постепенное снижение МТ за счет уменьшения калорийности питания в сочетании с физической активностью или без нее [11] снижает уровень сывороточных печеночных ферментов, уменьшает стеатоз, воспаление и фиброз печени [12].

Ключевой момент

Средиземноморская диета уменьшает стеатогепатоз даже в отсутствие снижения МТ. При НАЖБП ее рекомендуют наиболее широко.

Роль состава питания

Жировой компонент питания средиземноморского типа

По данным экспериментальных исследований, диеты, обогащенные ω -3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), снижают содержание триглицеридов в печени и ослабляют проявления стеатогепатита [14, 15]. Эпидемиологические исследования показали, что питание больных НАСГ с нормальной МТ богаче насыщенными жирами и холестерином и беднее ПНЖК, чем питание лиц контрольной группы, подобранных по возрасту, полу и ИМТ [16, 17]. Содержание ω -3 ПНЖК, в частности эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой кислот (ДГК), которыми богат рыбий жир, важнее, чем ω -6 ПНЖК. Эпидемиологические исследования указывают на относительно низкое содержание ω -3 ПНЖК и высокое отношение ω -6/ ω -3 в питании у больных НАЖБП и НАСГ по сравнению с лицами контрольной группы.

Избыточное по калорийности питание с ПНЖК или насыщенными жирами по-разному влияет на накопление жира в печени и висцерального жира. В 7-недельном РКИ избыточное по калорийности за счет потребления насыщенных жиров или ω -6 ПНЖК питание сопровождалось одинаковой прибавкой МТ, но насыщенные жиры вызвали гораздо большее накопление жира в печени и в 2 раза большее увеличение висцерального жира по сравнению с ω -6 ПНЖК [20]. Точно так же 10-недельное РКИ изокалорического питания показало, что потребление ω -6 ПНЖК уменьшает содержание жира в печени, тогда как потребление высоконасыщенных жиров — увеличивает [21]. Метаанализ мелких или неконтролируемых исследований дотации к питанию ω -3 ПНЖК разных типов и в разных количествах указывает на их потенциально благоприятный эффект в виде уменьшения содержания жира в печени [22]. По данным другого метаанализа, в который вошло 10 РКИ, терапевтическое применение ω -3 ПНЖК уменьшило количество жира в печени и уровень сывороточной γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), но не оказало значительного влияния на уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) [23]. Недавно выполненные РКИ, включавшие гистологический анализ биоптатов печени, обогатили представление о сути терапевтического действия ω -3 ПНЖК при НАЖБП и фиброзе, но результаты их противоречивы. Они выявили благоприятный эффект добавок с ДГК, а не одной только ЭПК в виде снижения содержания жира в печени, но не наблюдали меньших проявлений НАСГ или уменьшения фиброза [24–26]. Кроме того, в отличие от экспериментальных исследований, устойчивого значительного влияния на инсулинорезистентность не наблюдалось [25, 26]. Таким образом, в зависимости от типа жиров питание по-разному влияет на НАЖБП и НАСГ, поэтому ограничение общего количества жиров не решает проблемы.

Традиционное средиземноморское питание отличается высоким содержанием оливкового масла, богатого мононасыщенными жирными кислотами, орехов, фруктов, бобовых, овощей и рыбы и низким — красного мяса, готовых мясных продуктов и сладостей, а также допускает умеренное потребление вина. В отличие от низкожировых диет, в которых жирами обеспечивается не более

30 % калорийности, в средиземноморском питании жиры (в основном, мононенасыщенные [МНЖК] и ω -3 ПНЖК) составляют 40 % калорийности. Наиболее благоприятно на липидный профиль действуют МНЖК [27, 28]. Кроме того, средиземноморская диета благоприятно влияет на метаболический профиль [29] и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний [30] и сахарного диабета [31], весьма часто сопутствующих НАЖБП.

Заслуживает внимания то, что в средиземноморском питании термическая обработка продуктов минимальна и сахар используется мало. Сокращение термической обработки [32–34] и большая доля фруктозы среди сахаров [35] уменьшают поступление с пищей конечных продуктов гликозилирования (КПГ). КПГ представляют собой неоднородную группу продуктов неферментного гликозилирования белков, жиров и нуклеиновых кислот [35], эндогенных или поступающих с пищей. Они являются одним из этиологических факторов сахарного диабета и других метаболических расстройств [34, 37, 38]. При НАЖБП выявлены их более высокий уровень, чем при простом стеатозе печени и в контроле, и его положительная корреляция с инсулинорезистентностью и отрицательная — с уровнем адипонектина [39]. Кроме того, обратную корреляцию с выраженностью стеатоза печени демонстрирует растворимый рецептор КПГ, который оказывает защитное действие, препятствуя связыванию внеклеточных КПГ рецепторами на поверхности клеток [40]. Примечательно, что уровень растворимых рецепторов КПГ повышается при оздоравливающих изменениях образа жизни [41].

По данным неконтролируемого исследования, питание по средиземноморскому типу значительно снижает содержание жира в печени у больных НАЖБП с избыточной МТ [42]. Это согласуется с результатами 2 кратковременных (8 и 6 нед.) рандомизированных испытаний у больных НАЖБП с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа или без него. В обоих исследованиях пациенты двух групп получали изокалорийную диету. Низкожировая высокоуглеводная диета сравнивалась в 8-недельном исследовании с богатой МНЖК, в 6-недельном — со средиземноморской. МТ за период наблюдения у участников, независимо от типа питания, не изменилась. У получавших богатую МНЖК или средиземноморскую диету содержание жира в печени снизилось приблизительно на 35 %, у получавших низкожировую высокоуглеводную — на 5 % [43, 44]. Средиземноморская диета характеризуется меньшей долей углеводов в обеспечении калорийности (40 vs 50–60 % в обычных низкожировых диетах), особенно рафинированных и сахаров, чем, видимо, частично объясняется ее благоприятное влияние при НАЖБП. Оправдано проведение продолжительных исследований влияния средиземноморской диеты.

Следует заметить, что средиземноморская диета включает и свойственное этому типу питания умеренное употребление вина. Приемлема ли такая рекомендация при НАЖБП, неясно. При НАСГ с циррозом алкоголя противопоказан, т. к. регулярное употребление любых алкогольных напитков повышает риск развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [45]. Насколько безопасно умеренное потребление алкоголя (до 2 стандартных порций в пересчете на этиловый спирт в день) в отсутствие цир-

роза, не установлено. По некоторым данным, оно оказывает при НАЖБП [46–50] и НАСГ [51] защитное действие. Протективный эффект, как показало одномоментное общенациональное исследование, присущ только вину при умеренном (до 10 г в пересчете на этиловый спирт в день) потреблении, но отсутствует у других видов алкогольных напитков и проявляется меньшей распространенностью необъяснимого повышения АлАТ у умеренных потребителей вина по сравнению с непьющими [47].

Европейские ассоциации по изучению болезней печени, сахарного диабета и ожирения (EASL-EASD-EASO) в настоящее время рекомендуют при НАЖБП средиземноморскую диету (степень обоснованности рекомендации В1) [11] (рис. 1).

Добавленный сахар

Добавленным сахаром называют рафинированные сахара (сахарозу, фруктозу и кукурузный сироп с высокой концентрацией фруктозы), которые добавляются для подслащивания в напитки, блюда и фруктовые соки [52]. Эпидемиологические данные демонстрируют четкую связь потребления добавленного сахара, особенно в виде сладких напитков, и НАЖБП [19, 53–55]. Богатое сахарозой или фруктозой питание усиливает синтез триглицеридов в печени [56, 57]. Кроме того, по данным экспериментальных исследований на животных, потребление фруктозы связано с изменениями кишечной микрофлоры, повышением проницаемости слизистой толстой кишки и поступлением через нее эндотоксинов в кровоток, усилением образования фактора некроза опухолей в печени, перекисного окисления липидов и стеатогепатоза [58, 59]. Появляется все больше данных, подтверждающих роль фруктозы в увеличении проницаемости слизистой оболочки толстой кишки и поступлении через нее эндотоксинов в кровоток при НАЖБП [60]. Фруктоза также способствует образованию мочевой кислоты [61], которая служит причиной окислительного стресса и инсулинорезистентности. Кроме того, эпидемиологические исследования выявили связь между сывороточной концентрацией мочевой кислоты и риском развития НАЖБП [63] и цирроза [62], а также положительную дозозависимую связь с повышением уровня АлАТ в сыворотке при любом ИМТ [64]. Безалкогольные напитки типа колы содержат карамельный краситель, богатый КПГ, способствующими инсулинорезистентности, воспалению и усугублению поражения печени, развитию стеатогепатита и фиброза печени [39, 65].

Выполненный в рамках Framingham Heart Study одномоментный анализ распространенности жировой инфильтрации печени по данным компьютерной томографии у 2634 участников и уровня АлАТ у 5908 участников выявил дозозависимую связь между потреблением безалкогольных напитков и жировой болезнью печени — повышение ее риска на 61 % у потреблявших эти напитки ежедневно по сравнению с непотреблявшими. Кроме того, потребление сладких безалкогольных напитков демонстрировало положительную корреляцию с уровнем АлАТ. Значимой связи между потреблением диетических газированных напитков и стеатогепатозом или уровнем АлАТ не обнаружено [66]. Точно так же 6-месячное РКИ

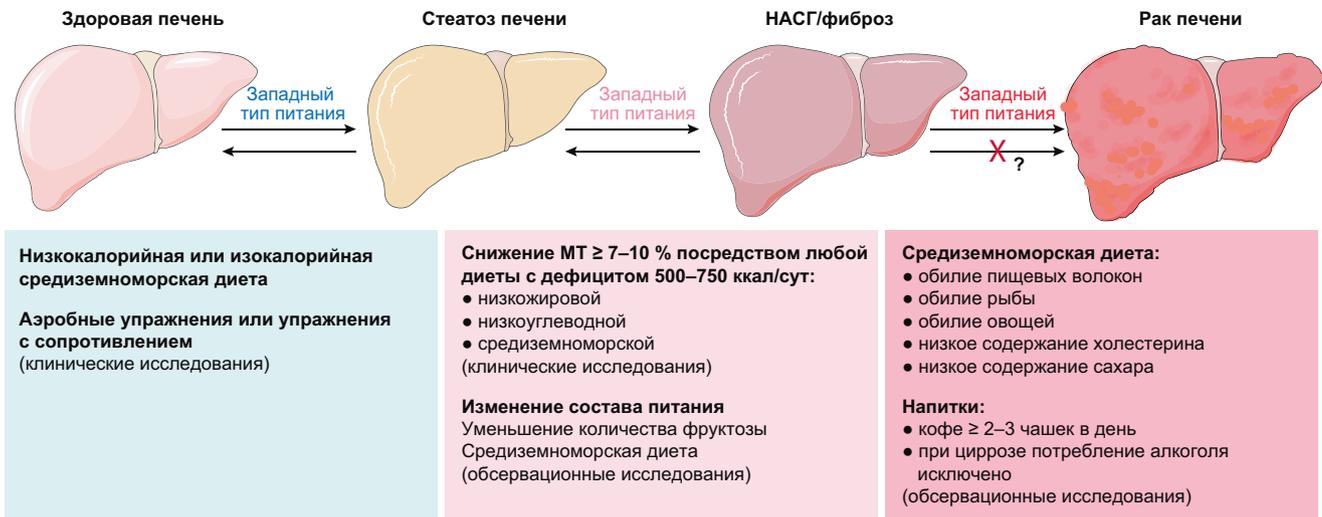


Рис. 1. Тип питания и течение НАЖБП (по данным клинических и обсервационных исследований). По данным клинических исследований, ремиссии стеатоза можно достичь при снижении МТ посредством низкокалорийных диет разного типа или изокалорийной средиземноморской диеты, вызывающей благоприятные метаболические сдвиги и оказывающей противовоспалительное действие. Одним только изменением состава питания, согласно данным клинических исследований, добиться ремиссии НАСГ и уменьшения фиброза невозможно. Для этого необходимо снижение МТ ≥ 7 %. Относительно роли некоторых пищевых продуктов и нутриентов в предотвращении развития рака печени имеются только данные обсервационных исследований. Необходимо дальнейшее изучение этой проблемы.

показало, что ежедневное потребление 1 л обычной колы увеличивало накопление жира в печени, тогда как полуобезжиренное молоко с той же калорийностью и диетическая кола, подслащенная аспартамом, такого действия не оказывали [67]. По данным обсервационного исследования, ежедневное потребление фруктозосодержащих безалкогольных напитков тоже демонстрирует связь с более тяжелым фиброзом при НАЖБП [68]. Все эти находки указывают, что оценка потребления разных типов сладких безалкогольных напитков должна быть такой же частью регистрации анамнеза, как оценка потребления алкоголя.

Роль состава питания при НАСГ в снижении частоты перехода НАСГ в ГЦР

О влиянии состава питания на риск ГЦР известно мало. На возможную связь риска ГЦР с характером питания указывают данные 3 больших проспективных популяционных исследований. Проспективное исследование группы из 90 296 жителей Японии, в питании которых большое место занимают богатая ω-3 ПНЖК рыба и продукты с высоким содержанием ω-3 ПНЖК отдельных типов, показало обратную зависимость между заболеваемостью ГЦР и таким типом питания [69]. По данным проспективного исследования у 9221 участника National Health and Nutrition Examination Survey, в США риск цирроза и рака печени повышается при высоком содержании в питании холестерина (но не жиров в целом) [70]. По данным European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, охватившего 477 206 человек, общее потребление сахаров 50 г/сут повышает риск рака печени на 43 %, а общее потребление пищевых волокон 10 г/сут — снижает на 30 % [71]. Метаанализ обсервационных исследований по-

казал, что потребление овощей (но не фруктов) связано со снижением риска ГЦР (на 8 % на каждые 100 г/сут увеличения потребления овощей) [72]. Примечательно, что исследование средиземноморской диеты, для которой характерно обилие рыбы, овощей и пищевых волокон и малое количество сахаров, по типу «случай-контроль» продемонстрировало низкое отношение шансов рака печени при этом типе питания [73].

Ключевой момент

Употребление фруктозы связано с изменениями микробиома толстой кишки, увеличением проницаемости ее слизистой, поступления бактериальных эндотоксинов в кровоток, выработки фактора некроза опухолей гепатоцитами и перекисного окисления липидов. Оно способствует развитию стеатоза печени и НАЖБП.

Ключевой момент

Потребление кофе снижает риск ГЦР. Гепатопротективное действие кофе, очевидно, связано не только с кофеином, но и с полифенольными компонентами.

Потребление кофе тоже может снизить риск ГЦР. Гепатопротективное действие кофе, очевидно, связано не только с кофеином, но и с полифенольными компонентами [74, 75]. По данным экспериментальных исследований на животных, защитное действие кофе обусловлено уменьшением накопления жира в печени, снижением окислительного стресса, системного и в гепатоцитах, ослаблением воспаления и снижением экспрессии и концентрации в печени связанных с ним белков и цитокинов

[74]. Кроме того, *in vitro* продемонстрировано подавление активации звездчатых клеток печени хлорогеновой кислотой, основным полифенолом кофе [76].

Эпидемиологические исследования выявили связь потребления кофе со снижением риска метаболического синдрома [77] и дозозависимую связь потребления кофе, как кофеинового, так и бескофеинового, со снижением риска сахарного диабета [78]. Эпидемиологические исследования у больных НАЖБП указывают на обратную зависимость между потреблением кофе и фиброзом печени [79–82], но относительно стеатоза данные противоречивы и в большинстве случаев свидетельствуют об отсутствии зависимости [79–84] (табл. 1). Эпидемиологические исследования, в т. ч. проспективные, неоднократно указывали на защитное действие кофе в отношении ГЦР [85, 86]. Американское проспективное исследование полиэтнической группы из 162 022 человек показало, что потребление 2–3 чашек кофе в день снижает на 38 % риск ГЦР по сравнению с таковым у лиц, не пьющих кофе. Потребление 4 и более чашек снижает риск на 41 %. Кроме того, потребление 2–3 чашек кофе в день на 46 % снижает риск смерти от хронического поражения печени по сравнению с таковым у лиц, не пьющих кофе, а 4 чашек и более — на 71 %. Обратная зависимость была статистически значимой независимо от этнической принадлежности, пола, ИМТ, курения, потребления алкоголя и наличия или отсутствия сахарного диабета [85].

Хотя характер питания, по-видимому, имеет важное значение для развития ГЦР, необходимо подтверждение результатов обсервационных исследований дополнительными проспективными исследованиями у больных НАЖБП с тщательной коррекцией вмешивающихся факторов, связанных с другими факторами питания и образа жизни.

Роль микронутриентов

Хотя экспериментальные исследования на животных подтверждают связь НАСГ с окислительным стрессом и благоприятное действие антиоксидантов, эффективность антиоксидантной терапии, кроме дотации высоких доз витамина Е [88], в клинических исследованиях должным образом не проверялась [87]. Одновременное исследование связи между диагностированной по ультрасонографической картине НАЖБП и поступлением витамина С с питанием у 3471 человека после коррекции по калорийности выявило статистически значимую обратную зависимость у мужчин и людей с нормальной МТ [88]. Другое

одновременное исследование показало статистически значимую прямую зависимость между низким содержанием витамина С в питании и НАЖБП у мужчин [90]. Мелкие исследования [91, 92] такой связи не обнаружили. Большое одновременное популяционное исследование в Гонконге, в котором для диагностики НАЖБП использовался МРС, выявило обратную зависимость между содержанием в питании витамина С, овощей, бобовых и фруктов и распространенностью НАЖБП. Высокий Dietary Quality Index (показатель качества питания, отражающий суммарное содержание в нем указанных компонентов) указывал на малую вероятность НАЖБП независимо от ИМТ и других факторов риска [93].

Холин является незаменимым компонентом фосфолипидов клеточных мембран. По данным одновременного исследования, дефицит холина в питании у женщин в постменопаузе приводит к нарастанию фиброза печени [94]. Наиболее богаты холином яичный желток и животные белки.

Витамин D оказывает многостороннее благоприятное действие на метаболические процессы и, согласно данным экспериментальных исследований, обладает противовоспалительными и антифибротическими свойствами [95, 96]. Появились сообщения о роли дефицита витамина D в патогенезе НАЖБП у человека. Метаанализ обсервационных исследований также показал, что у больных НАЖБП дефицит витамина D встречается чаще, чем в контрольных группах [97]. Однако исследование с точной оценкой ожирения методом двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии не подтвердило связи между уровнем витамина D и инсулинорезистентностью, количеством жира в печени (по данным МРС и биопсии) или тяжестью НАСГ [98]. Исследование большой группы пациентов NASH Clinical Research Network, наоборот, обнаружило независимую от ИМТ и метаболического синдрома связь дефицита витамина D с гистологически подтвержденными НАЖБП и НАСГ, выраженным лобулярным воспалением, баллонной дистрофией и фиброзом, но не со степенью стеатоза и инсулинорезистентности [99]. Таким образом, роль витамина D при НАЖБП остается неясной. Недостаточное содержание витамина D в питании очень распространено. В Европе его поступление с пищей составляет в среднем 190 МЕ/сут у мужчин и 130 МЕ/сут у женщин, от 44 МЕ/сут у женщин в Испании до 330 МЕ/сут в Финляндии [100], тогда как рекомендуемый для взрослых уровень — 600 МЕ/сут. Однако РКИ не дали четких доказательств благоприятного влияния дотации высоких доз витамина D на степень стеатоза, уровень сывороточных печеночных ферментов и инсулинорезистентность при НАЖБП [101, 102].

Таблица 1. Влияние потребления кофе, в т. ч. бескофеинового, на течение НАЖБП, по данным эпидемиологических исследований

Автор, год публикации [ссылка]	Тип кофе	Численность выборки	Уменьшение стеатоза	Уменьшение фиброза
Zelber-Sagi, 2015 [80]	Только кофеиновый	347	Нет	Да (Fibrotest)
Bambha, 2013 [82]	Кофеиновый и бескофеиновый	782	Нет	Да
Anty, 2012 [81]	Обычный, но не эспрессо	195	Не оценивали	Да
Birerdinc, 2012 [84]	Кофеиновый	41 658	Да	Не оценивали
Molloy, 2012 [79]	Обычный	306	Нет	Да
Catalano, 2010 [83]	Только кофеиновый эспрессо	245	Да	Не оценивали

Физическая активность при НАЖБП

Биологическая программа человеческого организма рассчитана на его подвижность, поэтому неудивительно, что уровень физической активности оказывает существенное влияние на развитие НАЖБП и НАСГ, а увеличение физической активности является важным элементом их терапии.

а. Свыше 30 хронических заболеваний демонстрируют тесную связь с *малоподвижным (сидячим) образом жизни* на эпидемиологическом, физиологическом и молекулярном уровнях [103]. Оценка продолжительности времени, проводимого перед экраном телевизора (надежного показателя приверженности к малоподвижному образу жизни в целом), и физической активности по отдельности [104, 105] или в сочетании [106] указывает на их связь с кардиометаболическим здоровьем. Ежедневная продолжительность сидения у телевизора 3 ч и более считается фактором риска смерти по любой причине (отношение рисков 1,30; 95%-й доверительный интервал 1,06–1,56) [104]. Нарастающая распространенность малоподвижного образа жизни становится проблемой всего населения. Люди все меньше времени уделяют физической активности и, соответственно, становятся все менее подвижными. Наиболее распространен малоподвижный образ жизни среди людей, предрасположенных к метаболическому синдрому, ожирению и сахарному диабету 2-го типа [107]. Кроме того, по данным проспективных исследований, изменения продолжительности просмотра телевизионных передач на протяжении 5 лет, независимо от физической активности, влияют на окружность талии и сгруппированную оценку по шкале кардиометаболического риска [108]. Фактором метаболического риска, не зависящим от общей продолжительности времени, проводимого в неподвижности, является и его непрерывность. Учащение перерывов помогает ограничить ожирение и благоприятно влияет на метаболизм глюкозы и триглицеридов [109]. Рассматривая возможности изменения образа жизни, надо иметь в виду, что само по себе ежедневное длительное пребывание в сидячем положении может предрасполагать к НАЖБП и играть роль в ее развитии независимо от физической активности и спортивных занятий. Целенаправленные рекомендации изменения образа жизни предполагают использование резерва времени для дополнительной физической активности и занятий спортом. По данным немногочисленных, но многообещающих проспективных когортных исследований, малоподвижный образ жизни является независимым фактором риска НАЖБП [110]. Важно подчеркнуть, что физическая активность и малоподвижный образ жизни влияют на кардиометаболическое здоровье разными путями. Микроматричный анализ молекулярных механизмов действия малоподвижного образа жизни и физических упражнений показал, что они не просто диаметрально противоположны, а опосредованы понижающей или повышающей регуляцией разных метаболических путей [111]. К путанице понятий приводит взаимосвязь поведенческих факторов: люди, предпочитающие сидячий

образ жизни, не склонны много двигаться, любят перекусить между основными приемами пищи и предпочитают «нездоровое» питание [112]. Таким образом, имеет место сочетание трех основных факторов: малоподвижного образа жизни, низкой физической активности и нерационального питания.

Ключевой момент

Малоподвижный и подвижный образ жизни не просто противоположны друг другу. Чем больше времени человек проводит в неподвижности, тем более он предрасположен к НАЖБП независимо от физической активности в остальное время.

Ключевой момент

Ведущая тройка фенотипических факторов: малоподвижный образ жизни, низкая физическая активность и нерациональное питание.

б. *Физическая активность.* Известно, что ежедневная продолжительность физической активности (имеются в виду не физические упражнения как таковые) влияет на состояние здоровья. Ценное наблюдение опубликовал в 1953 г. проф. Jerry Morris [113], установивший, что у водителей двухэтажных лондонских автобусов, которые почти весь рабочий день проводили сидя, ишемическая болезнь сердца встречалась в 3 раза чаще, чем у кондукторов, которые почти все рабочее время двигались по обоим этажам этих автобусов. Одновременные исследования показывают, что у больных НАЖБП физическая активность ниже, чем у не страдающих ею [114–116], и они больше утомляются [117]. Однако уровень физической активности больных НАЖБП определяли только по их самооценкам в опросниках. Этот метод обладает существенными недостатками из-за aberrаций памяти и тенденции давать одобряемые социумом ответы на вопросы и неточен в оценке частоты, продолжительности и интенсивности физической активности [118, 119]. Субъективная и объективная оценки не совпадают, что указывает на важность использования в клинической практике объективных методов измерения. В то же время коррекция метаболизма зависит в первую очередь от физической активности, и при НАЖБП в большинстве случаев рекомендуют наряду с похудением и изменением типа питания ее увеличение. Несмотря на то что физическая активность и физические упражнения приняты как часть терапии НАЖБП, крупномасштабные исследования достаточной статистической мощности, помогающие работникам здравоохранения выбрать программы упражнений для этой группы больных и дать им рекомендации относительно физической активности, не проводились. По данным проспективных исследований, у пациентов, придерживающихся подвижного образа жизни, реже развивается инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2-го типа [118, 119]. Проспективных исследований влияния перехода от сидячего к более

активному образу жизни на заболеваемость НАЖБП и ее тяжесть пока не опубликовано. Однако, учитывая огромное количество данных о патогенном влиянии сидячего образа жизни, выявление и коррекция этого фактора в терапии НАЖБП важны как дополнение к диете и физическим упражнениям.

- с. Термины «спортивные занятия», «физические упражнения» относят к более структурированному, чем обычная физическая активность, виду деятельности. Физические упражнения — одна из основ терапии НАЖБП и НАСГ, хотя роль их исследована значительно меньше, чем при многих других расстройствах, например сахарном диабете 2-го типа. До недавнего времени имелись только данные о сочетанном действии физических упражнений и диеты. В 2012 г. в «Journal of Hepatology» опубликовано 2 независимых систематических обзора, авторы которых смогли выявить самое большее 6 РКИ влияния физических упражнений на стеатогепатоз при НАЖБП [120, 121]. Систематический обзор, опубликованный в 2017 г., включал уже 24 исследования, что указывает на интенсификацию работы в этой области [122]. По данным всех обзоров, под влиянием физических упражнений количество внутривисцерального жира уменьшалось на 20–30 % при отсутствии снижения МТ.

Разные типы упражнений (аэробные, с сопротивлением, высокоинтенсивные перемежающиеся) влияли на стеатогепатоз одинаково [120–122]. Энергичные аэробные упражнения не оказывали дополнительного благоприятного действия по сравнению с обычными [123, 124]. Следует отметить, что опубликованные до настоящего времени исследования влияния упражнений невелики по числу наблюдений, отличаются разбросом показателей и, в основном, кратковременны (8–12 нед.). Появляются и более длительные исследования, которые показывают, что благоприятное действие в течение 12 мес. сохраняется, если занятия физическими упражнениями продолжаются [125]. При прерывании занятий эффект утрачивается [126]. Как и при многих других состояниях, действует правило «не пользуйся, теряю». Необходимы также дальнейшие исследования связи между генетическими особенностями пациентов и реакцией на физическую активность. По-видимому, на эффективность вмешательства, направленных на изменение образа жизни, влияет генотип *PNPLA3*. При неблагоприятном генотипе GG эффективность выше, чем при генотипе CC или CG [127].

В основе благоприятного влияния физических упражнений на стеатогепатоз при НАЖБП лежат изменения энергетического баланса, уровня циркулирующих липидов и чувствительности к инсулину. Результаты многих ранних исследований неоднозначны, т. к. спортивные занятия сочетались в них с изменениями типа питания или с диетой, направленной на снижение МТ. В последнее время опубликованы исследования с лучшим контролем, не только свидетельствующие о благоприятном действии самих по себе спортивных занятий, но и раскрывающие некоторые механизмы этого действия. Физические упражнения мало влияют на чувствительность печени к инсулину, но, повышая периферическую чувствительность к нему [128], усиливают в конечном итоге его действие и уменьшают нелипидогенез в печени.

Следует заметить, что непосредственное участие физических упражнений в контроле гликемии значимо, но не особенно велико даже при его нарушениях [118]. Однако радиоизотопные исследования выявили прямое действие физических упражнений на обмен липидов в виде усиления элиминации липопротеидов очень низкой плотности [129], наряду с повышением чувствительности к инсулину вносящего вклад в ослабление стеатогепатоза.

Кроме того, физические упражнения уменьшают количество висцерального жира, с которым непосредственно и независимо от инсулинорезистентности и стеатогепатоза связаны воспаление и фиброз печени [130]. Точный механизм влияния висцерального жира на метаболизм в печени, воспаление и фиброз как его последствие остается неясным, хотя установлено, что отложению в печени липидов, развитию инсулинорезистентности и воспалению способствует приток жирных кислот и образование цитокинов и адипокинов [130]. Тем не менее относительно действия физических упражнений при НАЖБП остается много неясного. В частности, неизвестно, как они влияют на воспаление — главный фактор прогрессирования НАЖБП, микробиом толстой кишки и, прежде всего, на аппетит. Учитывая, что НАЖБП повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний почти вдвое [131], необходимо дальнейшее исследование благоприятного влияния физических упражнений на функцию сердечно-сосудистой системы при ней. Возможно, именно в нем, а не в непосредственном действии на печень основная польза физических упражнений при НАЖБП. Схема основных механизмов, опосредующих благоприятное влияние физических упражнений при НАЖБП, представлена на рис. 2.

Данные о терапевтической эффективности физических упражнений при НАЖБП ограничены. Опубликованы лишь немногочисленные исследования. Одни из них выявили благоприятное действие только на стеатоз при статистически незначимом снижении уровня циркулирующих маркеров апоптоза и без заметного влияния на уровень циркулирующих маркеров воспаления и фиброза [133], другие — значительное снижение уровня маркеров апоптоза [134]. Небольшое по числу участников исследование с биопсией печени показало некоторое улучшение гистологической картины [135].

Питание, малоподвижный образ жизни, физическая активность и спортивные занятия

Хотя физические упражнения оказывают значительное и клинически важное действие на стеатоз (уменьшение количества жира на 20–30 %), они относительно малоэффективны по сравнению со снижением МТ, благодаря которому удается добиться уменьшения количества жира в печени более чем на 80 % [120]. В клинической практике важно поддерживать больных в стремлении одновременно снизить МТ за счет диеты, что значительно более эффективно в отношении стеатоза, чем сами по себе физические упражнения. Однако эффективность диетотерапии и физических упражнений взаимосвязана, т. к. диетотерапия наиболее действенна при достаточной кардиореспираторной выносливости [136]. Отсюда трудно разрешимое противоречие: именно пациенты с низ-

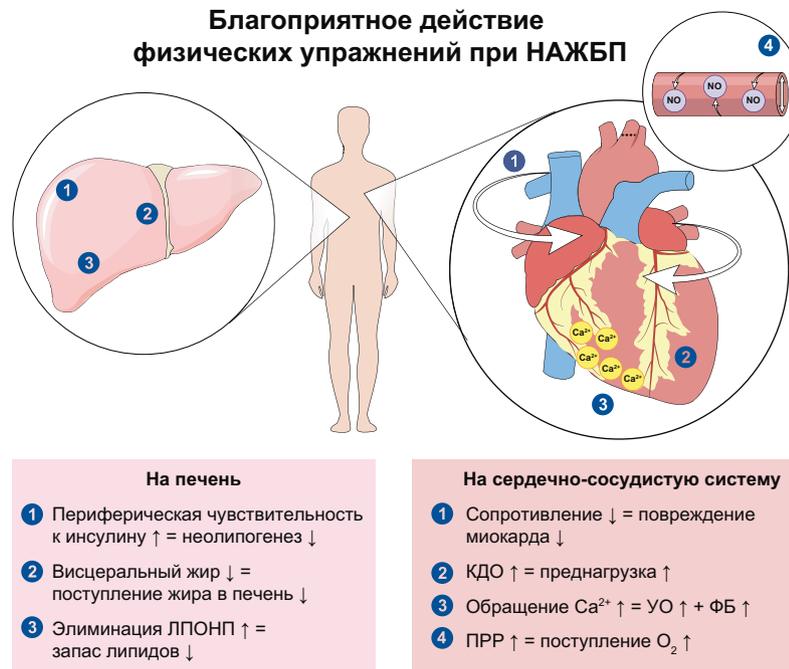


Рис. 2. Благоприятное действие физической активности и спортивных занятий на печень и сердечно-сосудистую систему при НАЖБП

КДО — конечно-диастолический объем; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; ПРР — поток-регулируемое расширение; УО — ударный объем; ФВ — фракция выброса.

кой кардиореспираторной выносливостью, для которых спортивные занятия непосильны, слабо реагируют на изменение характера питания. Кроме того, высокий уровень физической активности (200–300 мин/нед.) критически важен для поддержания МТ на уровне, достигнутом в результате ее снижения [137], а также сам по себе оказывает при НАЖБП благоприятное действие у больных, не способных добиться заметного похудения.

Снижение массы тела как первичный оценочный показатель терапии НАСГ

Терапевтические усилия при НАЖБП сосредоточиваются в первую очередь на лежащих в ее основе факторах риска, таких как сахарный диабет, гиперлипидемия, ожирение и другие сопутствующие расстройства. В отношении сахарного диабета и сердечно-сосудистых расстройств рациональность изменения характера питания и увеличения физической активности четко подтверждена [138, 139], но в отношении НАЖБП исследований немного (они представлены в табл. 2). Кроме того, ранние исследования весьма неоднородны по характеру вмешательств, типам диеты и режимам физической активности, избранным оценочным показателям, фенотипам НАЖБП и продолжительности наблюдения, а также невелики по числу участников, что не позволяло дать однозначные рекомендации. По данным исследований последних лет, всестороннее изменение образа жизни, основными принципами которого являются уменьшение калорийности питания и увеличение физической активности, за 6–12 мес. приводит к снижению уров-

ня печеночных ферментов (АсАТ, АлАТ и ГГТ), улучшению метаболических показателей (уровня глюкозы натощак и чувствительности к инсулину), снижению концентрации триглицеридов в печени по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии [140, 141], уменьшению стеатоза и воспалительно-некротических изменений печени, в т. ч. баллонной дистрофии и фиброза, по данным повторной биопсии [142, 143]. Кроме того, снижение МТ уменьшает висцеральное ожирение [144, 145], риск сердечно-сосудистых расстройств [146] и внепеченочных злокачественных новообразований [147]. По данным большинства исследований, для улучшения оценки по шкале активности НАЖБП (NAS) и ее компонентам (стеатозу, лобулярному воспалению и баллонной дистрофии) требуется снижение МТ ≥ 7 –10 % [148, 149]. Однако даже снижение МТ приблизительно на 5 % и ее поддержание на этом уровне за счет изменения образа жизни способны уменьшить стеатоз [140], снизить уровень печеночных ферментов [150], привести к клинически значимому снижению уровня триглицеридов, глюкозы, гемоглобина А1с и уменьшить риск сахарного диабета 2-го типа [137].

Promrat et al. выполнили небольшое РКИ влияния сочетания диеты, физических упражнений и изменения образа жизни на гистологическую картину НАСГ. Основным оцениваемым показателем служила активность по шкале NAS после 48 нед. вмешательства. В группе подвергшихся вмешательству выявлено значительное улучшение гистологической картины, в 67 % случаев со снижением активности по NAS, уменьшение стеатоза, лобулярного воспаления и баллонной дистрофии, но фиброз не уменьшился ни в основной, ни в контрольной группе [148]. Другое ис-

Таблица 2. Эффективность вмешательств, направленных на изменение образа жизни, при НАЖБП и НАСГ

Автор, год [ссылка]	Тип исследования	Пациенты	Вмешательство (продолжительность, тип)	Оцениваемый показатель			
				Гистологический	Динамика стеатоза по данным визуализирующих методов (метод)	Инсулинорезистентность*	
Ueno, 1997 [135]	Контролируемое	25 больных НАЖБП с ожирением (15 — в исследуемой группе, 10 — в контрольной)	3 мес., низкокалорийная диета и физические упражнения vs отсутствие изменений образа жизни	Уменьшение стеатоза, отсутствие значимого уменьшения воспаления или фиброза	Не оценивали	Снижение	Не оценивали
Nickman, 2004 [172]	Одногрупповое	10 больных НАЖБП (повторная биопсия у 3)	15 мес. (3 мес. частых посещений), диета и физические упражнения	Уменьшение стеатоза в повторном биоптате у 3 больных, фиброза — у 2	Не оценивали	Снижение	Уменьшение
Petersen, 2005 [173]	Одногрупповое	8 больных с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа	В среднем 7 нед. (диапазон 3–12 нед.), жидкая очень низкокалорийная (3 %) диета с добавлением сырых фруктов и овощей	Не оценивали	Уменьшение (MPC)	Без изменений	Уменьшение
Huang, 2005 [174]	Одногрупповое	15 больных НАСГ	12 мес., консультации по питанию	Статистически незначимое снижение активности НАСГ. Стеатоз и фиброз без изменений	Не оценивали	Без изменений	Уменьшение
Zelber-Sagi, 2006 [175]	Рандомизированное контролируемое (диета vs диета и орлистат)	23 больных НАЖБП (группа, получавшая только диетотерапию), повторная биопсия у 11	6 мес., низкокалорийная низкожировая ($\leq 30\%$) диета и физическая активность 3–4 раза в неделю	Уменьшение стеатоза, отсутствие значимого изменения степени воспалительно-некротических изменений и стадии фиброза	Уменьшение (абдоминальное УЗИ)	Снижение	Без изменений
Benjaminov, 2007 [176]	Одногрупповое	14 кандидатов на бариатрические операции	4 нед., низкоуглеводная ($< 30\text{ г/сут}$) диета без ограничения калорийности	Не оценивали	Уменьшение (КТ)	Без изменений	Не оценивали
Tendler, 2007 [177]	Одногрупповое	5 больных НАЖБП с ожирением	6 мес., низкоуглеводная ($< 20\text{ г/сут}$) кетогенная диета	Уменьшение стеатоза и степени воспалительно-некротических изменений, стадия фиброза без значительных изменений	Не оценивали	Без изменений	Без изменений
Yamamoto, 2007 [178]	Контролируемое	12 больных с НАСГ или острым стеатозом в основной группе и 6 — в контрольной	6 мес., низкокалорийная низкожировая (20 %) диета с низким содержанием железа ($< 6\text{ мг/сут}$)	Не оценивали	Не оценивали	Снижение только в основной группе	Не оценивали
de Luis, 2008 [179]	Одногрупповое	142 больных с ожирением, но без сахарного диабета (с повышенным АД и без него)	3 мес., низкокалорийная низкожировая диета	Не оценивали	Не оценивали	Снижение	Уменьшение
Kapantzi, 2009 [136]	Одногрупповое	50 больных НАЖБП	9 мес., до 10 консультационных сессий диетолога	Не оценивали	Уменьшение (MPC)	Снижение	Уменьшение
Oza, 2009 [180]	Одногрупповое	22 больных НАЖБП (после выбывания 67 %)	6 мес., модификация образа жизни, выработанная самими больными в сотрудничестве с врачами, гигиенистами, диетологами и медсестрами	Не оценивали	Уменьшение (КТ)	Снижение	Уменьшение
St George, 2009 [181]	Рандомизированное контролируемое	143 больных НАЖБП с факторами высокого печеночного и метаболического риска	3 мес., умеренно интенсивное (6 сессий за 10 нед.) консультирование по поводу изменения образа жизни vs низкоинтенсивное (3 сессии за 4 нед.) vs контрольная группа	Не оценивали	Не оценивали	Снижение при умеренно- или низкоинтенсивном консультировании	Уменьшение только при умеренно-интенсивном консультировании

Kirk, 2009 [155]	Рандомизированное контролируемое	22 больных с ожирением	Около 11 нед., низкокалорийные диеты: высокоуглеводная (> 180 г/сут) vs низкоуглеводная (< 60 г/сут)	Не оценивали	Одинаковое уменьшение стеатоза при обоих вариантах диеты (MPC)	Без изменений при обоих вариантах диеты	Уменьшение при обоих вариантах диеты, но более выраженное при низкоуглеводной
Vijanen, 2009 [182]	Одногрупповое	33 больных с ожирением	6 нед., очень низкокалорийная диета (употребление только специальных диетических продуктов)	Не оценивали	Уменьшение (MPC)	Снижение уровня ГГТ, уровень других ферментов не оценивали	Уменьшение
Vilar Gomez, 2009 [183]	Рандомизированное контролируемое (диета vs диета и пищевая добавка)	30 (только в группе диеты без пищевой добавки)	6 мес, низкокалорийная низкокалорийная диета + аэробные физические упражнения	Значительное уменьшение стеатоза, воспалительно-клеточных изменений и фиброза	Не оценивали	Снижение	Уменьшение
Shah, 2009 [184]	Рандомизированное контролируемое	18 пожилых больных с ожирением	6 мес, диета, (n = 9) или диета + физические упражнения (n = 9)	Не оценивали	Уменьшение в равной мере в обеих группах (MPC)	Без изменений в обеих группах	Уменьшение в равной мере в обеих группах
Elias, 2010 [185]	Одногрупповое	31 больной НАЖБП	6 мес, низкокалорийная низкокалорийная диета	Не оценивали	Уменьшение (только у 16 больных, соблюдавших рекомендации; снижение МТ > 5 % от исходной) (КТ)	Снижение (только у 17 соблюдавших рекомендации) (только у 17 соблюдавших рекомендации)	Уменьшение (только у 17 соблюдавших рекомендаций) (только у 17 соблюдавших рекомендаций)
Albu, 2010 [186]	Одногрупповое, в рамках исследования Look AHEAD	58 больных с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа	1 год, диета и физические упражнения	Не оценивали	Уменьшение (КТ)	Не оценивали	Уменьшение
Lazo, 2010 [140]	Рандомизированное контролируемое, в рамках исследования Look AHEAD	96 больных с сахарным диабетом 2-го типа	12 мес, интенсивное вмешательство, направленное на изменение образа жизни vs сахаропонижающая терапия и медицинское просвещение в контрольной группе	Не оценивали	Уменьшение (MPC)	Без изменений	Данные не представлены
Promrat, 2010 [148]	Рандомизированное контролируемое	31 больной НАСГ	48 нед, интенсивное вмешательство, направленное на изменение образа жизни: диета, физическая терапия vs структурированное медицинское просвещение	Снижение активности по NAS, уменьшение стеатоза. Отсутствие значимого уменьшения фиброза	Не оценивали	Снижение	Значимо не уменьшилась
Moscattello, 2011 [187]	Контролируемое	68 больных НАЖБП, принявших протокол вмешательства, в основной группе и 82 отказавшихся — в контрольной	3 мес, когнитивно-поведенческая терапия (13 групповых сессий) и 2 года наблюдения vs стандартные диетологические рекомендации	Не оценивали	Не оценивали	Снижение	Уменьшение
Naufe, 2011 [156]	Рандомизированное контролируемое	102 больных с ожирением или избыточной МТ	6 мес, низкокалорийная низкоуглеводная или низкокалорийная низкожировая диета	Не оценивали	Уменьшение в равной степени (MPC)	Снижение в равной степени	Уменьшение в равной степени
Browning, 2011 [154]	Контролируемое	18 больных НАЖБП	2 нед, низкоуглеводная (< 20 г/сут) диета vs низкокалорийная (1200–1500 ккал/сут)	Не оценивали	Уменьшение в обеих группах (MPC), но более выраженное при низкоуглеводной диете	Уровень АЛАТ без изменений, уровень АСАТ снизился в равной степени в обеих группах	Не оценивали

Продолжение таблицы на след. странице

Продолжение таблицы 2

		Оцениваемый показатель					
Автор, год [ссылка]	Тип исследования	Пациенты	Вмешательство (продолжительность, тип)	Гистологический	Динамика стеатоза по данным визуализирующих методов (метод)	Уровень печеночных ферментов	Инсулинорезистентность*
Sup, 2012 [188]	Рандомизированное контролируемое	НАЖБП с высоким уровнем печеночных ферментов; 674 больных в основной группе и 332 — в контрольной	12 мес, низкокалорийная диета + физические упражнения vs информирование о принципах здорового питания	Не оценивали	Без изменений (КТ)	Снижение	Снижение
Bozzetto, 2012 [43]	Рандомизированное контролируемое	45 больных сахарным диабетом 2-го типа	8 нед., низкокалорийная диета с высоким содержанием МНЖК vs высокоуглеводная богатая пищевыми волокнами и имеющая низкий гликемический индекс, оба варианта в сочетании с программой повышения физической активности или без нее	Не оценивали	Уменьшение, более выраженное при диете с высоким содержанием МНЖК, независимо от физической активности (МРС)	Без изменений	Без изменений
Ruan, 2013 [44]	Рандомизированное перекрестное	12 больных НАЖБП без сахарного диабета	6 нед., низкокалорийная средиземноморская диета vs низкокалорийная высокоуглеводная; группы меняли места после 6-недельного «отмычного» периода	Не оценивали	Уменьшение, более выраженное при средиземноморской диете	Без изменений	Уменьшение при средиземноморской диете
Eckardt, 2013 [143]	Рандомизированное контролируемое	41 больной НАЖБП (88 % с НАСГ)	6 мес, 4 подгруппы: стандартное ведение, низкокалорийная диета и физические упражнения с умеренной нагрузкой, диета с умеренным содержанием жиров и подвергшихся тепловой обработке углеводов и физические упражнения с умеренной нагрузкой или только физические упражнения с умеренной нагрузкой	Снижение активности по NAS по сравнению с исходным уровнем в целом, без значительной разницы между подгруппами. Фиброз без изменений	Не оценивали	Снижение активности по NAS	Без изменений
Scaglioni, 2013 [189]	Одногрупповое	12 больных НАЖБП	3 мес, диета, физические упражнения и поведенческая терапия	Не оценивали	Уменьшение (абдоминальное УЗИ)	Снижение	Без изменений
Wong, 2013 [190]	Рандомизированное контролируемое	154 больных НАЖБП	12 мес, программа изменений характера питания, проводившаяся в 2 территориальных медицинских центрах vs обычное ведение	Не оценивали	Уменьшение (МРС)	Снижение	Не оценивали
Yoshimura, 2014 [191]	Рандомизированное контролируемое	33 взрослых с висцеральным ожирением	12 нед., ограничение калорийности питания само по себе vs сочетание с аэробными физическими упражнениями	Не оценивали	Уменьшение в обеих группах в равной степени (КТ)	Без изменений	Уменьшение в обеих группах в равной степени
Trovato, 2015 [42]	Одногрупповое	90 больных НАЖБП с ожирением, но без сахарного диабета	6 мес, средиземноморская диета и физические упражнения	Не оценивали	Уменьшение (абдоминальное УЗИ)	Без изменений	Уменьшение
Vilar Gomez, 2015 [12]	Одногрупповое	293 больных НАСГ (повторная биопсия у 261)	52 нед., низкокалорийная низкокалорийная диета в сочетании с физическими упражнениями	Уменьшение стеатоза, проявлений НАСГ и фиброза	Не оценивали	Снижение	Уменьшение

КТ — компьютерная томография; МРС — магнитно-резонансная спектроскопия.

* Определалась на основании сыровороточного уровня инсулина и расчета по HOMA-IR (гомеостатической модели для оценки инсулинорезистентности) или посредством углекимического/гиперинсулинемического клэм-теста.

следование выявило у больных НАСГ при снижении МТ $\geq 10\%$ за счет изменения образа жизни значительно более частое уменьшение фиброза (63 vs 9 %) [151].

Ключевой момент
Снижение МТ уменьшает риск сердечно-сосудистых расстройств и сахарного диабета и уменьшает тяжесть поражения печени.

Ключевой момент
Для разрешения НАСГ или уменьшения фиброза независимо от наличия неблагоприятных факторов требуется снижение МТ $\geq 10\%$.

Ключевой момент
Наименее эффективны в отношении разрешения НАСГ вмешательства по изменению образа жизни при сахарном диабете 2-го типа, высокой гистологической активности (NAS ≥ 5). Вмешательства более действенны при нормальном уровне АлАТ (≤ 19 у женщин и ≤ 30 у мужчин) и снижении МТ $\geq 10\%$.

Vilar et al. [12] оценили в проспективном исследовании большой группы больных НАСГ влияние низкокалорийной диеты в сочетании с физическими упражнениями на гистологическую картину. Больных наблюдали в условиях обычной клинической практики 12 мес. Проанализирована связь между степенью уменьшения МТ и общим улучшением гистологических показателей. Выявлена зависимость между снижением МТ (в %) и улучшением гистологической картины в целом. Наиболее выраженным улучшение было у пациентов с максимальным снижением МТ. Для разрешения НАСГ или уменьшения фиброза по крайней мере на 1 степень потребовалось снижение МТ $\geq 10\%$. При таком снижении

разрешение НАСГ наступило в 90 % случаев, уменьшение фиброза — в 81 %. Однако и при снижении МТ на 7–10 % произошло уменьшение активности по NAS (у 88 % больных) и отдельным ее компонентам (стеатозу — у 100 %; лобулярному воспалению — у 100 %; баллонной дистрофии — у 90 %) (рис. 3). Ретроспективный анализ показал, что частота гистологического разрешения НАСГ была при снижении МТ на 7–10 % наименьшей при наличии неблагоприятных факторов (женского пола, сахарного диабета, ИМТ > 35 или многочисленных клеток с баллонной дистрофией). Однако при снижении МТ $\geq 10\%$ наличие неблагоприятных факторов на частоту разрешения НАСГ не повлияло [152], что указывает на необходимость снижения МТ $> 10\%$ у больных с этими факторами.

Согласно рекомендациям EASL-EASD-EASO, при НАЖБП у больных с ожирением или избыточной МТ вмешательства, направленные на изменение образа жизни, преследуют цель снизить МТ $\geq 7-10\%$, что приводит к улучшению показателей печеночных ферментов и гистологической картины (степень обоснованности рекомендации В1) [11].

Влияние снижения МТ на улучшение гистологических показателей зависит от его степени, а не от характера вмешательства, с помощью которого оно достигнуто. Спектр таких вмешательств включает низкокалорийную диету и физические упражнения. Применение лекарственных препаратов типа орлистата, вызывающих снижение МТ, и бариатрические хирургические вмешательства тоже, по-видимому, способствуют разрешению НАСГ и обратному развитию фиброза. Например, при кратковременном наблюдении наиболее эффективно уменьшающей стеатоз представлялась низкоуглеводная диета [153, 154], но при длительном — эффективность двух диет оказалась одинаковой, как только уменьшение массы тела достигло 7 % [155]. РКИ продолжительностью 6 мес. показало одинаковую эффективность как уменьшающих стеатоз и снижающих уровень АлАТ двух вариантов диеты: с содержанием углеводов менее 90 г и, по крайней мере, 30 % калорийности за счет жиров и низкожировой ($< 20\%$ калорий-

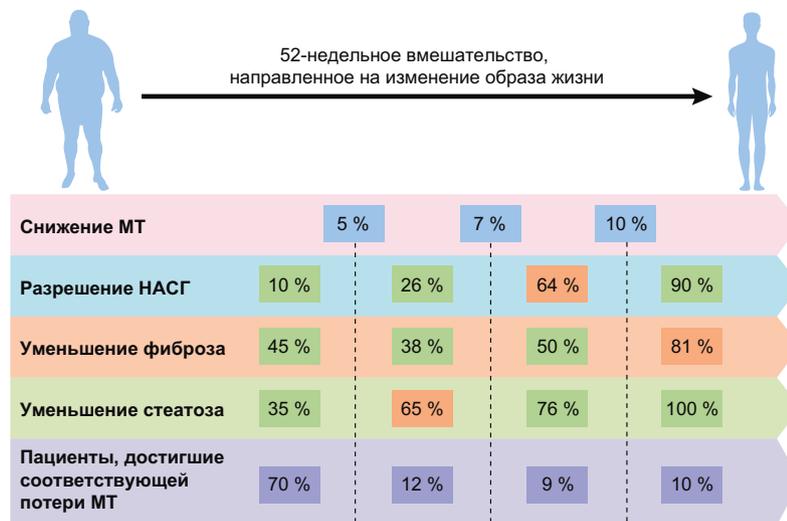


Рис. 3. Вероятность разрешения НАСГ и уменьшения фиброза (≥ 1 степени) и стеатоза у больных НАСГ под влиянием изменения образа жизни в зависимости от процента уменьшения МТ (заимствовано с изменениями из Vilar-Gomez et al. [12])

ности за счет жиров) [156]. Об этом же свидетельствуют данные небольшого метаанализа [149]. Следовательно, в выборе диеты надо руководствоваться в первую очередь тем, сможет ли пациент придерживаться ее годами, как это требуется для поддержания здоровья и снижения МТ.

Вероятность разрешения НАСГ под влиянием вмешательств, изменяющих образ жизни, относительно ниже в пожилом возрасте, при сахарном диабете 2-го типа и высокой гистологической активности по данным биопсии (NAS \geq 5). Кроме того, вероятность разрешения НАСГ демонстрирует четкую связь с нормализацией уровня АлАТ (\leq 19 у женщин и \leq 30 у мужчин) и процентом снижения МТ [152]. Для оценки всех этих 5 показателей разработан калькулятор вероятности разрешения НАСГ (NASHRES), доступный на <http://www.aeeh.es/calculadora-nashres/>. Он может быть полезен для выбора вмешательства, направленного на снижение МТ. В группе из 261 больного, подвергнутого вмешательствам по изменению образа жизни на протяжении 52 нед. (140 человек в оценочной группе и 121 — в группе проверки надежности), калькулятор NASHRES показал высокую диагностическую точность (площадь под ROC-кривой 0,96 в оценочной группе и 0,95 в группе проверки надежности). В отношении разрешения НАСГ отрицательная прогностическая ценность показателя ниже 46,15 равна 92 %, положительная прогностическая ценность показателя выше 69,72 равна 91 %. Надежность калькулятора проверена в исследовании LEAN (сравнении литраглутида, агониста глюкагоноподобного пептида-1, с плацебо) [157]. Калькулятор NASHRES продемонстрировал точность 94 % в идентификации больных, у которых разрешение НАСГ не произошло, следовательно, представляет собой полезный инструмент прогнозирования неэффективности вмешательств по изменению образа жизни и может помочь выявить больных, нуждающихся в дальнейшем лечении [158].

Поведенческие аспекты изменения образа жизни

Добиться изменения образа жизни и снижения МТ — несомненно, трудная задача для самого пациента и помогающих ему медицинских работников. Больные НАЖБП обычно не готовы к изменению, и мотивация перейти к более здоровому образу жизни у них слаба [159]. Диагноз НАЖБП не воспринимается ими как угрожающий здоровью и требующий терапевтических мер [160]. Неоднократно показано, что максимальное снижение МТ достигается на фоне диеты за 6 мес., а в дальнейшем МТ начинает нарастать. К концу 2-летнего наблюдения она всего на 3–4 кг меньше исходной [137]. Интересно, что даже при возвращении МТ к исходной благоприятное действие похудения на стеатоз и чувствительность к инсулину сохраняется длительно. В 2-летнем проспективном исследовании достигнутое после 6-месячного диетического вмешательства уменьшение стеатоза и инсулинорезистентности сохранялось, несмотря на возвращение МТ к прежнему уровню, возможно, благодаря сформировавшимся в период вмешательства благоприятным изменениям образа жизни [161]. С этим согласуются резуль-

таты 4-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 2-го типа с ожирением или избыточной МТ. Несмотря на частичное восстановление МТ, у них сохранялось клинически значимое снижение уровня гемоглобина А1с [162]. Однако, по данным Vilar-Gomez et al. [12], снижение МТ на 10 % произошло только у 10 % больных (29 из 293), а у 70 % (208 из 293) оно не достигло и 5 %.

Ключевой момент

Как инструмент, повышающий эффективность рекомендаций по изменению образа жизни при НАЖБП, полезна модель «5 А» (ask, advise, assess, assist, and arrange — вопрос, совет, оценка, помощь и систематизация), помогающая оценить интерес пациента к изменению образа жизни, стимулировать его усилия и индивидуализировать порядок наблюдения.

Главное для больных, у которых НАСГ разрешился, не допускать нового увеличения МТ. В исследовании Look AHEAD, участниками которого были 5145 больных сахарным диабетом 2-го типа с избыточной МТ [163], ее снижение на 5 % и более за 8 лет произошло у 50 % из них. Этому благоприятствовало главным образом увеличение физической активности и относительно быстрое снижение МТ за первый год наблюдения. АНА/ACC/TOS (American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society) опубликовали 2013 г. следующие рекомендации по ведению ожирения и избыточной МТ у взрослых: интенсивные (\geq 14 курсов за 6 мес.) всесторонние вмешательства по ее снижению и поддержанию достигнутого уровня; продолжительные (\geq 1 года) всесторонние программы, предлагающие регулярный (ежемесячный или чаще) контакт с лечащими специалистами [137].

Роль мультидисциплинарного подхода и поведенческой терапии в лечении НАСГ путем изменения образа жизни

Способность больных НАСГ к самоконтролю образа жизни повышается при их совместном наблюдении бригадой специалистов, включающей лечащего врача, диетолога, психолога и методиста по физической активности [164]. К сожалению, такой объем наблюдения многим пациентам недоступен из-за его затратности. В любом случае многое решает активная поддержка лечащего врача, т. к. его советы становятся «катализатором» изменения образа жизни [165], укрепляют решимость больного придерживаться диеты, заниматься физическими упражнениями [166] и добиваться похудения [167]. Врачи общей практики и гепатологи должны быть в состоянии полноценно информировать пациентов относительно возможностей повлиять на течение НАЖБП путем изменения образа жизни и источников, которые могут в этом помочь, и владеть основами поведенческой терапии. Как и в случае других хронических заболеваний, медицинские работники должны знакомить больных со всем спектром связанных с НАЖБП рисков (рак печени, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания) и возможностями снизить эти риски своими собственными усилиями [168].

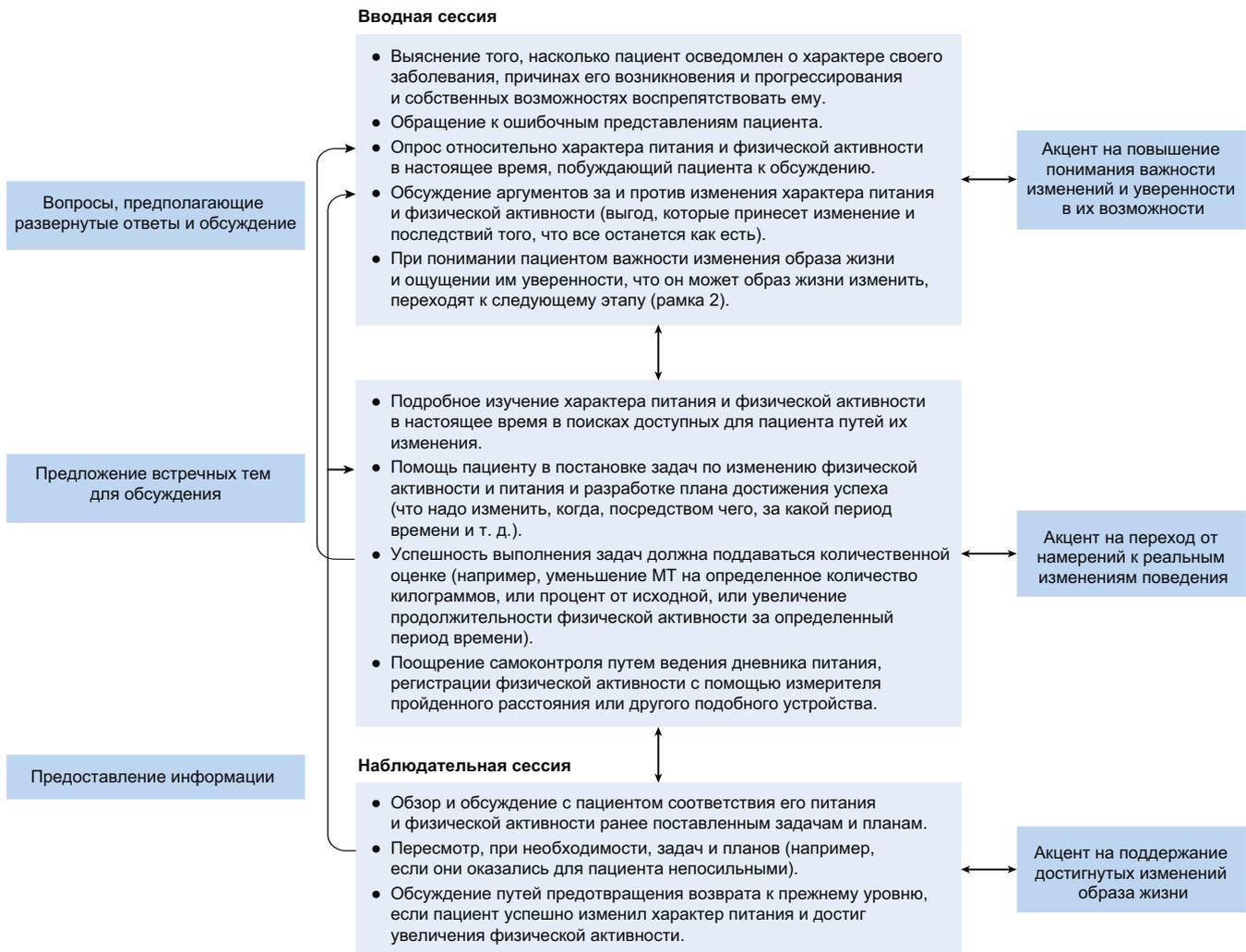


Рис. 4. Схема практического применения поведенческой терапии как средства изменения образа жизни при НАСГ [171]

Недавно опубликованное одновременное исследование, охватившее 146 больных НАЖБП, показало, что улучшение пищевого поведения связано с более глубоким пониманием сущности НАЖБП и уверенностью в эффективности терапевтического вмешательства и собственных усилий, направленных на его осуществление. Как инструмент, повышающий эффективность рекомендаций по изменению образа жизни при НАЖБП, полезна модель «5 А» (ask, advise, assess, assist, and arrange — вопрос, совет, оценка, помощь и систематизация), помогающая оценить интерес пациента к изменению образа жизни, стимулировать его усилия и индивидуализировать порядок наблюдения [170].

Принципы практического применения поведенческой терапии НАЖБП, направленной на изменение образа жизни

Больные НАЖБП редко получают поддержку своих усилий по изменению характера питания, увеличению физической активности и упрочению достигнутых измене-

ний. Изменение образа жизни достаточно эффективно. Отсутствие эффекта во многих случаях объясняется недостатком знаний у медицинских работников и неумением осуществить вмешательство так, чтобы оно привело к цели (например, неподготовленность в области поведенческой терапии, незнание кратких методов мотивации). Терапия, направленная на изменение образа жизни, обычно включает три стадии, представленные на рис. 4.

Краткие выводы и заключение

Изменения образа жизни в том, что касается питания и физической активности, есть и будут основным средством терапии НАЖБП и НАСГ, эффективность которого зависит от степени этих изменений, в первую очередь снижения МТ. Как правило, уместен любой тип здорового питания (низкожировая, низкоуглеводная или средиземноморская диета), переносимый для больного и менее калорийный. В случаях, когда тяжело переносится само по себе уменьшение калорийности, возможна альтернатива в виде изменения состава питания без изменения

калорийности, хотя оно менее эффективно в оздоровлении печени, чем снижение МТ. Особенно важно снижение МТ при НАСГ, к значительному улучшению при котором приводит даже 7%-я потеря МТ. Занятия физическими упражнениями заметно, хотя и очень умеренно по сравнению с похудением, уменьшают стеатоз. Однако, учитывая их значительное благоприятное действие на сердечно-сосудистую систему, физические упражнения должны занять подобающее место в терапии НАЖБП и НАСГ как средство усиления эффективности диеты. Имеются веские доказательства того, что сочетание обоих методов является первоочередным средством терапии НАЖБП и НАСГ. Терапевтическая эффективность изменения образа жизни при этих заболеваниях несомненна. Вопрос в том, как внедрить вмешательства по его изменению в клиническую практику.

Конфликты интересов

Авторы, принимавшие участие в данном исследовании, заявляют об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования или написания рукописи.

Вклад авторов

Вклад всех трех авторов в создание настоящей статьи одинаков.

Уведомления

PI 16/01842 Instituto de Salud Carlos III, MINECO, Испания.

Литература

- [1] 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 Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005–2023.
- [2] Farrell GC, van Rooyen D, Gan L, Chitturi S. NASH is an inflammatory disorder: pathogenic, prognostic and therapeutic implications. *Gut Liver* 2012;6:149–171.
- [3] Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274–285.
- [4] Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141:1249–1253.
- [5] Shaker M, Tabbaa A, Albeldawi M, Alkhouri N. Liver transplantation for nonalcoholic fatty liver disease: new challenges and new opportunities. *World J Gastroenterol* 2014;20:5320–5330.
- [6] Shen J, Wong GL, Chan HL, Chan HY, Yeung DK, Chan RS, et al. PNPLA3 gene polymorphism accounts for fatty liver in community subjects without metabolic syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:532–539.
- [7] Wang X, Liu Z, Wang K, Wang Z, Sun X, Zhong L, et al. Additive effects of the risk alleles of PNPLA3 and TM6SF2 on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a Chinese population. *Front Genet* 2016;7:140.
- [8] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73–84.
- [9] Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomai A, Webb M, Harrari G, Buch A, et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol* 2012;56:1145–1151.
- [10] Koopman KE, Caan MW, Nederveen AJ, Pels A, Ackermans MT, Fliers E, et al. Hypercaloric diets with increased meal frequency, but not meal size, increase intrahepatic triglycerides: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2014;60:545–553.
- [11] Diabetes Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388–1402.
- [12] Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367–378, [Quiz e314–e365].
- [13] Storlien LH, Kraegen EW, Chisholm DJ, Ford GL, Bruce DG, Pascoe WS. Fish oil prevents insulin resistance induced by high-fat feeding in rats. *Science* 1987;237:885–888.
- [14] Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Najima Y, Nakakuki M, Nagai R, et al. Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression. *Hepatology* 2003;38:1529–1539.
- [15] Levy JR, Clore JN, Stevens W. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids decrease hepatic triglycerides in Fischer 344 rats. *Hepatology* 2004;39:608–616.
- [16] Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37:909–916.
- [17] Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, Niiya T, Furukawa S, Hiasa Y, et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition* 2007;23:46–52.
- [18] Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H, Lopes C, Moura MC, Camilo ME. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clin Nutr* 2006;25:816–823.
- [19] Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol* 2007;47:711–717.
- [20] Rosqvist F, Iggman D, Kullberg J, Cedernaes J, Johansson HE, Larsson A, et al. Overfeeding polyunsaturated and saturated fat causes distinct effects on liver and visceral fat accumulation in humans. *Diabetes* 2014;63:2356–2368.
- [21] Bjermo H, Iggman D, Kullberg J, Dahlman I, Johansson L, Persson L, et al. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1003–1012.
- [22] Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;56:944–951.
- [23] Lu W, Li S, Li J, Wang J, Zhang R, Zhou Y, et al. Effects of omega-3 fatty acid in nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:1459790.
- [24] Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, Clough GF, Nash K, Hodson L, et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: Results from the *WELCOME study. *Hepatology* 2014;60(4):1211–1221.
- [25] Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier MEPE-A Study Group. No significant effects of ethyl-eicosapen-

- tanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology* 2014;147:377–384, e371.
- [26] Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2015;62:190–197.
- [27] Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146–1155.
- [28] Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;67:577S–582S.
- [29] Grosso G, Mistretta A, Frigiola A, Gruttadauria S, Biondi A, Basile F, et al. Mediterranean diet and cardiovascular risk factors: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014;54:593–610.
- [30] Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–1290.
- [31] Salas-Salvado J, Bullo M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160:1–10.
- [32] Uribarri J, Del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, et al. Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease. *Advances in nutrition* 2015;6:461–473.
- [33] Kellow NJ, Savige GS. Dietary advanced glycation end-product restriction for the attenuation of insulin resistance, oxidative stress and endothelial dysfunction: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2013;67:239–248.
- [34] Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001;44:129–146.
- [35] Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Buening C, et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:6474–6479.
- [36] Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Advanced glycation endproducts: from precursors to RAGE: round and round we go. *Amino Acids* 2012;42:1151–1161.
- [37] Goldberg T, Cai W, Peppas M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc* 2004;104:1287–1291.
- [38] Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc* 2010;110:911–916, e912.
- [39] Hyogo H, Yamagishi S, Iwamoto K, Arihiro K, Takeuchi M, Sato T, et al. Elevated levels of serum advanced glycation end products in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1112–1119.
- [40] Schmidt AM. Soluble RAGEs – Prospects for treating & tracking metabolic and inflammatory disease. *Vascul Pharmacol* 2015;72:1–8.
- [41] Zelber-Sagi S, Salomone F, Kolodkin-Gal I, Erez N, Buch A, Yeshua H, et al. Protective role of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2017;49:523–529.
- [42] Trovato FM, Catalano D, Martines GF, Pace P, Trovato GM. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: the need of extended and comprehensive interventions. *Clin Nutr* 2015;34:86–88.
- [43] Bozzetto L, Prinster A, Annuzzi G, Costagliola L, Mangione A, Vitelli A, et al. Liver fat is reduced by an isoenergetic MUFA diet in a controlled randomized study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2012;35:1429–1435.
- [44] Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;59:138–143.
- [45] Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972–1978.
- [46] Moriya A, Iwasaki Y, Ohguchi S, Kayashima E, Mitsumune T, Taniguchi H, et al. Roles of alcohol consumption in fatty liver: a longitudinal study. *J Hepatol* 2015;62:921–927.
- [47] Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008;47:1947–1954.
- [48] Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91–100.
- [49] Kwon HK, Greenon JK, Conjeevaram HS. Effect of lifetime alcohol consumption on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2014;34:129–135.
- [50] Hashimoto Y, Hamaguchi M, Kojima T, Ohshima Y, Ohbora A, Kato T, et al. Modest alcohol consumption reduces the incidence of fatty liver in men: a population-based large-scale cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:546–552.
- [51] Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM, Unalp-Arida A, Donohue M, McCullough AJ, et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol* 2012;57:384–391.
- [52] Howard BV, Wylie-Rosett J. Sugar and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the Committee on Nutrition of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. *Circulation* 2002;106:523–527.
- [53] Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;48:993–999.
- [54] Assy N, Nasser G, Kamayse I, Nseir W, Beniashvili Z, Djibre A, et al. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol* 2008;22:811–816.
- [55] Abid A, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosovski M, Assy N. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol* 2009;51:918–924.
- [56] Poulson R. Morphological changes of organs after sucrose or fructose feeding. *Prog Biochem Pharmacol* 1986;21:104–134.
- [57] Herman RH, Zakim D, Stifel FB. Effect of diet on lipid metabolism in experimental animals and man. *Fed Proc* 1970;29:1302–1307.
- [58] Vos MB, McClain CJ. Fructose takes a toll. *Hepatology* 2009;50:1004–1006.
- [59] Bergheim I, Weber S, Vos M, Kramer S, Volynets V, Kaserouni S, et al. Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: role of endotoxin. *J Hepatol* 2008;48:983–992.
- [60] Vos MB, Lavine JE. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013;57:2525–2531.
- [61] Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2008;59:109–116.
- [62] Afzali A, Weiss NS, Boyko EJ, Ioannou GN. Association between serum uric acid level and chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2010;52:578–589.
- [63] Xu C, Yu C, Xu L, Miao M, Li Y. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic Fatty liver disease: a prospective observational study. *PLoS One* 2010;5:e11578.
- [64] Zelber-Sagi S, Ben-Assuli O, Rabinovich L, Goldstein A, Magid A, Shalev V, et al. The association between the serum levels of uric acid and alanine aminotransferase in a population-based cohort. *Liver Int* 2015;59:109–116.

- [65] Leung C, Herath CB, Jia Z, Goodwin M, Mak KY, Watt MJ, et al. Dietary glycotoxins exacerbate progression of experimental fatty liver disease. *J Hepatol* 2014;60:832–838.
- [66] Ma J, Fox CS, Jacques PF, Speliotes EK, Hoffmann U, Smith CE, et al. Sugar-sweetened beverage, diet soda, and fatty liver disease in the Framingham Heart Study cohorts. *J Hepatol* 2015;63:462–469.
- [67] Maersk M, Belza A, Stodkilde-Jorgensen H, Ringgaard S, Chabanova E, Thomsen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:283–289.
- [68] Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:1961–1971.
- [69] Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, et al. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142:1468–1475.
- [70] Ioannou GN, Morrow OB, Connole ML, Lee SP. Association between dietary nutrient composition and the incidence of cirrhosis or liver cancer in the United States population. *Hepatology* 2009;50:175–184.
- [71] Fedirko V, Lukanova A, Bamia C, Trichopoulou A, Trepo E, Nothlings U, et al. Glycemic index, glycemic load, dietary carbohydrate, and dietary fiber intake and risk of liver and biliary tract cancers in Western Europeans. *Ann Oncol* 2013;24:543–553.
- [72] Yang Y, Zhang D, Feng N, Chen G, Liu J, Chen G, et al. Increased intake of vegetables, but not fruit, reduces risk for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;147:1031–1042.
- [73] Turati F, Trichopoulos D, Polesel J, Bravi F, Rossi M, Talamini R, et al. Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014;60:606–611.
- [74] Vitaglione P, Morisco F, Mazzone G, Amoroso DC, Ribecco MT, Romano A, et al. Coffee reduces liver damage in a rat model of steatohepatitis: the underlying mechanisms and the role of polyphenols and melanoidins. *Hepatology* 2010;52:1652–1661.
- [75] Salomone F, Li Volti G, Vitaglione P, Morisco F, Fogliano V, Zappala A, et al. Coffee enhances the expression of chaperones and antioxidant proteins in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res* 2013;163:593–602.
- [76] Shi H, Dong L, Dang X, Liu Y, Jiang J, Wang Y, et al. Effect of chlorogenic acid on LPS-induced proinflammatory signaling in hepatic stellate cells. *Inflamm Res* 2013;62:581–587.
- [77] Shang F, Li X, Jiang X. Coffee consumption and risk of the metabolic syndrome: A meta-analysis. *Diabetes Metab* 2016;42:80–87.
- [78] Ding M, Bhupathiraju SN, Chen M, van Dam RM, Hu FB. Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes Care* 2014;37:569–586.
- [79] Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, Jones FJ, Torres DM, Harrison SA. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2012;55:429–436.
- [80] Zelber-Sagi S, Salomone F, Webb M, Lotan R, Yeshua H, Halpern Z, et al. Coffee consumption and nonalcoholic fatty liver onset: a prospective study in the general population. *Transl Res* 2015;165:428–436.
- [81] Anty R, Marjoux S, Iannelli A, Patoureaux S, Schneck AS, Bonnafous S, et al. Regular coffee but not espresso drinking is protective against fibrosis in a cohort mainly composed of morbidly obese European women with NAFLD undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2012;57:1090–1096.
- [82] Bambha K, Wilson LA, Unalp A, Loomba R, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, et al. Coffee consumption in NAFLD patients with lower insulin resistance is associated with lower risk of severe fibrosis. *Liver Int* 2014;34:1250–1258.
- [83] Catalano D, Martines GF, Tonzuso A, Pirri C, Trovato FM, Trovato GM. Protective role of coffee in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2010;55:3200–3206.
- [84] Birerdinc A, Stepanova M, Pawloski L, Younossi ZM. Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:76–82.
- [85] Setiawan VW, Wilkens LR, Lu SC, Hernandez BY, Le Marchand L, Henderson BE. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. *Gastroenterology* 2015;148:118–125, [Quiz e115].
- [86] Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1413–1421, e1411.
- [87] Lirussi F, Azzalini L, Orlando S, Orlando R, Angelico F. Antioxidant supplements for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD004996.
- [88] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675–1685.
- [89] Wei J, Lei GH, Fu L, Zeng C, Yang T, Peng SF. Association between dietary vitamin C intake and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study among middle-aged and older adults. *PLoS One* 2016;11:e0147985.
- [90] Han JM, Jo AN, Lee SM, Bae HS, Jun DW, Cho YK, et al. Associations between intakes of individual nutrients or whole food groups and non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1265–1272.
- [91] Da Silva HE, Arendt BM, Noureldin SA, Therapondos G, Guindi M, Allard JP. A cross-sectional study assessing dietary intake and physical activity in Canadian patients with nonalcoholic fatty liver disease vs healthy controls. *J Acad Nutr Diet* 2014;14:1181–1194.
- [92] Madan K, Bhardwaj P, Thareja S, Gupta SD, Saraya A. Oxidant stress and antioxidant status among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Clin Gastroenterol* 2006;40:930–935.
- [93] Chan R, Wong VW, Chu WC, Wong GL, Li LS, Leung J, et al. Diet-quality scores and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy. *PLoS One* 2015;10:e0139310.
- [94] Guerrerio AL, Colvin RM, Schwartz AK, Molleston JP, Murray KF, Diehl A, et al. Choline intake in a large cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2012;95:892–900.
- [95] Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol* 2012;57:897–909.
- [96] Abramovitch S, Dahan-Bachar L, Sharvit E, Weisman Y, Ben Tov A, Brazowski E, et al. Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Gut* 2011;60:1728–1737.
- [97] Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, Lazo M, Brancati FL, Potter JJ, et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:246–254.
- [98] Bril F, Maximos M, Portillo-Sanchez P, Biernacki D, Lomonaco R, Subbarayan S, et al. Relationship of vitamin D with insulin resistance and disease severity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2015;62:405–411.
- [99] Nelson JE, Roth CL, Wilson LA, Yates KP, Aouizerat B, Morgan-Stevenson V, et al. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of non-alcoholic steatohepatitis in adults with non-alcoholic fatty liver disease: possible role for MAPK and NF-kappaB? *Am J Gastroenterol* 2016;111:852–863.

- [100] Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 2014;39:322–350.
- [101] Barchetta I, Del Ben M, Angelico F, Di Martino M, Fraioli A, La Torre G, et al. No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Med* 2016;14:92.
- [102] Kitson MT, Pham A, Gordon A, Kemp W, Roberts SK. High-dose vitamin D supplementation and liver histology in NASH. *Gut* 2016;65:717–718.
- [103] Levine JA. Sick of sitting. *Diabetologia* 2015;58:1751–1758.
- [104] Grontved A, Hu FB. Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2448–2455.
- [105] Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R, Lakka TA. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002;25:1612–1618.
- [106] Chu AH, Moy FM. Joint association of sitting time and physical activity with metabolic risk factors among middle-aged Malays in a developing country: a cross-sectional study. *PLoS One* 2013;8:e61723.
- [107] Dunstan DW, Salmon J, Healy GN, Shaw JE, Jolley D, Zimmet PZ, et al. Association of television viewing with fasting and 2-h postchallenge plasma glucose levels in adults without diagnosed diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:516–522.
- [108] Wijndaele K, Healy GN, Dunstan DW, Barnett AG, Salmon J, Shaw JE, et al. Increased cardiometabolic risk is associated with increased TV viewing time. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:1511–1518.
- [109] Healy GN, Dunstan DW, Salmon J, Cerin E, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Breaks in sedentary time: beneficial associations with metabolic risk. *Diabetes Care* 2008;31:661–666.
- [110] Ryu S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kwon MJ, Choi Y, et al. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015;63:1229–1237.
- [111] Abadi A, Glover EI, Isfort RJ, Raha S, Safdar A, Yasuda N, et al. Limb immobilization induces a coordinate down-regulation of mitochondrial and other metabolic pathways in men and women. *PLoS One* 2009;4:e6518.
- [112] Santaliestra-Pasias AM, Mouratidou T, Huybrechts I, Beghin L, Cuenca-Garcia M, Castillo MJ, et al. Increased sedentary behaviour is associated with unhealthy dietary patterns in European adolescents participating in the HELENA study. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:300–308.
- [113] Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet* 1953;265:1053–1057.
- [114] Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Ragogna F, Ntali G, Esposito A, et al. Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans. *Diabetes Care* 2007;30:683–688.
- [115] St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;50:68–76.
- [116] Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Zivbel I, Goldiner I, et al. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology* 2008;48:1791–1798.
- [117] Newton JL, Jones DE, Henderson E, Kane L, Wilton K, Burt AD, et al. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut* 2008;57:807–813.
- [118] Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2518–2527.
- [119] Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002968.
- [120] Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:255–266.
- [121] 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.
- [122] Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2017;66:142–152.
- [123] 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.
- [124] Zhang HJ, He J, Pan LL, Ma ZM, Han CK, Chen CS, et al. Effects of moderate and vigorous exercise on nonalcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:1074–1082.
- [125] Zhang HJ, Pan LL, Ma ZM, Chen Z, Huang ZF, Sun Q, et al. Long-term effect of exercise on improving fatty liver and cardiovascular risk factors in obese adults: A 1-year follow-up study. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:284–289.
- [126] Pugh CJ, Sprung VS, Jones H, Richardson P, Shojaee-Moradie F, Umpleby AM, et al. Exercise-induced improvements in liver fat and endothelial function are not sustained 12 months following cessation of exercise supervision in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Obes (Lond)* 2016;40:1927–1930.
- [127] Shen J, Wong GL, Chan HL, Chan RS, Chan HY, Chu WC, et al. PNPLA3 gene polymorphism and response to lifestyle modification in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:139–146.
- [128] Cuthbertson DJ, Shojaee-Moradie F, Sprung VS, Jones H, Pugh CJ, 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.
- [129] Shojaee-Moradie F, Cuthbertson DJ, Barrett M, Jackson NC, Herring R, Thomas EL, et al. Exercise training reduces liver fat and increases rates of VLDL clearance but not VLDL production in NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4219–4228.
- [130] van der Poorten D, Milner KL, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JG, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology* 2008;48:449–457.
- [131] Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865–873.
- [132] Hallsworth K, Thoma C, Hollingsworth KG, Cassidy S, Anstee QM, Day CP, et al. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clin Sci (Lond)* 2015;129:1097–1105.
- [133] Houghton D, Thoma C, Hallsworth K, Cassidy S, Hardy T, Burt AD, et al. Exercise reduces liver lipids and visceral adiposity in patients with nonalcoholic steatohepatitis in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:96–102, e3.
- [134] Fealy CE, Haus JM, Solomon TP, Pagadala M, Flask CA, McCullough AJ, et al. Short-term exercise reduces markers of hepatocyte apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Appl Physiol* 1985;2012:1–6.
- [135] Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997;27:103–107.
- [136] Kantartzis K, Thamer C, Peter A, Machann J, Schick F, Schraml C, et al. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2009;58:1281–1288.

- [137] Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2985–3023.
- [138] Peng L, Wang J, Li F. Weight reduction for non-alcoholic fatty liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD003619.
- [139] Uusitupa M. Lifestyle changes and cardiovascular risk reduction in diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:877–878.
- [140] Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2156–2163.
- [141] Patel NS, Doycheva I, Peterson MR, Hooker J, Kisselva T, Schnabl B, et al. Effect of weight loss on magnetic resonance imaging estimation of liver fat and volume in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:561–568, e561.
- [142] Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009;49:80–86.
- [143] Eckard C, Cole R, Lockwood J, Torres DM, Williams CD, Shaw JC, et al. Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2013;6:249–259.
- [144] Ross R, Hudson R, Stotz PJ, Lam M. Effects of exercise amount and intensity on abdominal obesity and glucose tolerance in obese adults: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:325–334.
- [145] Visser's D, Hens W, Taeymans J, Baeyens JP, Poortmans J, Van Gaal L. The effect of exercise on visceral adipose tissue in overweight adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e56415.
- [146] Look ARG, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145–154.
- [147] Byers T, Sedjo RL. Body fatness as a cause of cancer: epidemiologic clues to biologic mechanisms. *Endocr Relat Cancer* 2015;22:R125–R134.
- [148] Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121–129.
- [149] Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012;55:885–904.
- [150] Suzuki A, Lindor K, St Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005;43:1060–1066.
- [151] Glass LM, Dickson RC, Anderson JC, Suriawinata AA, Putra J, Berk BS, et al. Total body weight loss of $\geq 10\%$ is associated with improved hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2015;60:1024–1030.
- [152] Vilar-Gomez E, Yasells-Garcia A, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, et al. Development and validation of a noninvasive prediction model for nonalcoholic steatohepatitis resolution after lifestyle intervention. *Hepatology* 2016;63:1875–1887.
- [153] Ryan MC, Abbasi F, Lamendola C, Carter S, McLaughlin TL. Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults. *Diabetes Care* 2007;30:1075–1080.
- [154] Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Satapati S, Burgess SC. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1048–1052.
- [155] Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan SM, Patterson BW, Klein S. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology* 2009;136:1552–1560.
- [156] Haufe S, Engeli S, Kast P, Bohnke J, Utz W, Haas V, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology* 2011;53:1504–1514.
- [157] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679–690.
- [158] Armstrong MJ, Gaunt P, Newsome PN. Identifying patients with nonalcoholic steatohepatitis that are nonresponders to therapy. *Hepatology* 2016;64:2265–2266.
- [159] Centis E, Moscatiello S, Bugianesi E, Bellentani S, Fracanzani AL, Calugi S, et al. Stage of change and motivation to healthier lifestyle in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;58:771–777.
- [160] Mlynarsky L, Schlesinger D, Lotan R, Webb M, Halpern Z, Santo E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is not associated with a lower health perception. *World J Gastroenterol* 2016;22:4362–4372.
- [161] Haufe S, Haas V, Utz W, Birkenfeld AL, Jeran S, Bohnke J, et al. Long-lasting improvements in liver fat and metabolism despite body weight regain after dietary weight loss. *Diabetes Care* 2013;36:3786–3792.
- [162] Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566–1575.
- [163] Look AHEAD Research Group. Eight years weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity* 2014;22:5–13.
- [164] Bellentani S, Dalle Grave R, Suppini A, Marchesini G, Fatty Liver Italian Network. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: The need for a multidisciplinary approach. *Hepatology* 2008;47:746–754.
- [165] Kreuter MW, Chheda SG, Bull FC. How does physician advice influence patient behavior? Evidence for a priming effect. *Arch Fam Med* 2000;9:426–433.
- [166] Loureiro ML, Nayga Jr RM. Obesity, weight loss, and physician's advice. *Soc Sci Med* 2006;62:2458–2468.
- [167] Huang J, Yu H, Marin E, Brock S, Carden D, Davis T. Physicians' weight loss counseling in two public hospital primary care clinics. *Acad Med* 2004;79:156–161.
- [168] Merz CN, Buse JB, Tuncer D, Twillman GB. Physician attitudes and practices and patient awareness of the cardiovascular complications of diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1877–1881.
- [169] Zelber-Sagi S, Bord S, Dror-Lavi G, Smith ML, Towne Jr SD, Buch A, et al. Role of illness perception and self-efficacy in lifestyle modification among nonalcoholic fatty liver disease patients. *World J Gastroenterol* 2017;23:1881–1890.
- [170] Whitlock EP, Orleans CT, Pender N, Allan J. Evaluating primary care behavioral counseling interventions: an evidence-based approach. *Am J Prev Med* 2002;22:267–284.
- [171] 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.
- [172] Hickman JJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004;53:413–419.
- [173] Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin

- resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:603–608.
- [174] Huang MA, Greenson JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1072–1081.
- [175] Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:639–644.
- [176] Benjaminov O, Beglaibter N, Gindy L, Spivak H, Singer P, Wienberg M, et al. The effect of a low-carbohydrate diet on the nonalcoholic fatty liver in morbidly obese patients before bariatric surgery. *Surg Endosc* 2007;21:1423–1427.
- [177] Tendler D, Lin S, Yancy Jr WS, Mavropoulos J, Sylvestre P, Rockey DC, et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007;52:589–593.
- [178] Yamamoto M, Iwasa M, Iwata K, Kaito M, Sugimoto R, Urawa N, et al. Restriction of dietary calories, fat and iron improves non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:498–503.
- [179] de Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R, Gonzalez JM. Effect of a hypocaloric diet in transaminases in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients, relation with insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:74–78.
- [180] Oza N, Eguchi Y, Mizuta T, Ishibashi E, Kitajima Y, Horie H, et al. A pilot trial of body weight reduction for nonalcoholic fatty liver disease with a homebased lifestyle modification intervention delivered in collaboration with interdisciplinary medical staff. *J Gastroenterol* 2009;44:1203–1208.
- [181] St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Effect of a lifestyle intervention in patients with abnormal liver enzymes and metabolic risk factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:399–407.
- [182] Viljanen AP, Iozzo P, Borra R, Kankaanpaa M, Karmi A, Lautamaki R, et al. Effect of weight loss on liver free fatty acid uptake and hepatic insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:50–55.
- [183] Vilar Gomez E, Rodriguez De Miranda A, Gra Oramas B, Arus Soler E, Llanio Navarro R, Calzadilla Bertot L, et al. Clinical trial: a nutritional supplement Viucid, in combination with diet and exercise, in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:999–1009.
- [184] Shah K, Stufflebam A, Hilton TN, Sinacore DR, Klein S, Villareal DT. Diet and exercise interventions reduce intrahepatic fat content and improve insulin sensitivity in obese older adults. *Obesity* 2009;17:2162–2168.
- [185] Elias MC, Parise ER, de Carvalho L, Szejnfeld D, Netto JP. Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition* 2010;26:1094–1099.
- [186] Albu JB, Heilbronn LK, Kelley DE, Smith SR, Azuma K, Berk ES, et al. Metabolic changes following a 1-year diet and exercise intervention in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2010;59:627–633.
- [187] Moscatiello S, Di Luzio R, Bugianesi E, Suppini A, Hickman JJ, Di Domizio S, et al. Cognitive-behavioral treatment of nonalcoholic Fatty liver disease: a propensity score-adjusted observational study. *Obesity* 2011;19:763–770.
- [188] Sun WH, Song MQ, Jiang CQ, Xin YN, Ma JL, Liu YX, et al. Lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease in Chengyang District, Qingdao, China. *World J Hepatol* 2012;4:224–230.
- [189] Scaglioni F, Marino M, Ciccia S, Procaccini A, Busacchi M, Loria P, et al. Short-term multidisciplinary non-pharmacological intervention is effective in reducing liver fat content assessed non-invasively in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:353–358.
- [190] Wong VW, Chan RS, Wong GL, Cheung BH, Chu WC, Yeung DK, et al. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2013;59:536–542.
- [191] Yoshimura E, Kumahara H, Tobina T, Matsuda T, Ayabe M, Kiyonaga A, et al. Lifestyle intervention involving calorie restriction with or without aerobic exercise training improves liver fat in adults with visceral adiposity. *J Obes* 2014;2014:197216.