

ПИЩЕВЫЕ ВОЛОКНА В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ

Е. Голованова, доктор медицинских наук, профессор
ЦНИИ гастроэнтерологии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова
E-mail: golovanovaev@mail.ru

Приведены сведения о значении пищевых волокон для коррекции проявлений метаболического синдрома (МС). Представлен собственный опыт применения препарата пищевых волокон (Мукофальк) у пациентов с МС, стеатозом печени и нарушением липидного обмена.

Ключевые слова: пищевые волокна, метаболический синдром, гиперлипидемия, стеатоз печени.

ВОЗ признала ожирение глобальной эпидемией и прогнозирует увеличение числа страдающих этим недугом до 300 млн человек к 2025 г. История вопроса уходит в далекий 1922 г., когда великий русский ученый Г.Ф. Ланг впервые отметил наличие тесной связи артериальной гипертензии с ожирением, нарушением углеводного обмена и гиперхолестеринемией. В 1965 г. было предложено название «полиметаболический синдром» (синдром X, смертельный квартет), а с 1991 г. по настоящее время для обозначения данной патологии применяется термин, предложенный М. Hanefeld: «метаболический синдром» (МС). Распространенность МС в популяции – от 10,6% в Китае до 24% в США. В многочисленных исследованиях доказано, что комплекс патологических изменений при МС значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистой и онкологической патологии, а также желчно- и мочекаменной болезней. Кроме того, такие пациенты имеют максимальный риск развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с формированием стеатогепатита.

Критерии диагностики МС в рекомендациях ВОЗ: абдоминальное ожирение (окружность талии – >94 см у мужчин и >80 см у женщин); триглицеридемия >1,7 ммоль/л; снижение содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) до уровня <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин; гликемия >5,6 ммоль/л; повышение концентрации инсулина в сыворотке крови до уровня >25 МЕ/л, С-пептида – до показателя >1,3 мкмоль/л, АД – до значений >130 и 85 мм рт. ст., мочево́й кислоты – до уровня >0,4 ммоль/л. Отдельный критерий МС – наличие НАЖБП.

В патогенезе МС и НАЖБП основную роль играют формирование и прогрессирование инсулинорезистентности (ИР) – уменьшение количества и (или) изменение структуры инсулиновых рецепторов, сопровождающееся снижением их чувствительности. Сопутствующее нарушение синтеза гормонов, таких как лептин и грелин, сопровождается гипотрофией адипоцитов и изменением активности ферментов внутриклеточного метаболизма глюкозы (гликогенсинтетазы, пируватдегидрогеназы). Развивающееся при этом нарушение обмена углеводов и избыточная секреция глюкозы в крови клинически проявляются изменением толерантности к углеводам вплоть до развития сахарного диабета (СД), в том числе – инсулинзависимого. Дислипидемия при ИР выявляется в 88%

случаев, при этом достоверно изменяется состав липидов: повышается уровень аполипопротеидов (Апо)-AI и снижается индекс липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)/Апо-В. Активация липолиза приводит к развитию дислипидемии, нарушение обмена белков сопровождается изменением синтеза ДНК, транскрипции генов и др. [1, 2, 4]. Избыточное поступление свободных жирных кислот (СЖК) в печень вследствие снижения скорости их β-окисления активирует синтез СЖК, триглицеридов (ТГ), Апо-В, нарушает синтез и (или) секрецию липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Отложение избытка СЖК в виде жировых вакуолей в гепатоцитах является I стадией НАЖБП (стеатоз). У части пациентов под влиянием активации реакций перекисного окисления липидов, синтеза большого количества адипокинов и провоспалительных цитокинов развивается воспаление (неалкогольный стеатогепатит) с последующим развитием фиброза и цирроза печени.

Избыточный бактериальный рост и эндотоксинемия являются важным патогенетическим звеном формирования и прогрессирования ИР. Механизм токсического влияния реализуется вследствие избыточного синтеза провоспалительных цитокинов под воздействием большого количества поступающих в печень через воротную вену бактериальных антигенов и эндотоксинов. Фосфорилирование инсулиновых рецепторов I-го типа под влиянием фактора некроза опухоли-α (ФНОα) изменяет их чувствительность, активируемые провоспалительными цитокинами реакции перекисного окисления липидов усиливают воспаление и синтез коллагена.

Известно, что НАЖБП развивается не у всех пациентов с МС. Причины этого в настоящее время не выяснены; возможно, это – полиморфизм генов, регулирующих углеводный и жировой обмен. Поэтому в последние годы появилось много работ, посвященных генетическим механизмам развития НАЖБП. Уже определены основные гены-кандидаты, полиморфизм которых играет роль в развитии МС и НАЖБП (табл. 1). Один из них – рибонуклеотид *микроРНК-10b (miRNA-10b)*, регулирующий дифференцировку адипоцитов, метаболизм липидов, глюкозоопосредованную секрецию инсулина и активирующих пролиферацию пероксисом (PPARα). В свою очередь, PPARα активируют гены ферментов окисления жирных кислот и подавляют их транспорт в гепатоциты, поэтому блокада этих рецепторов, возможно, служит непосредственной причиной развития стеатоза [16].

В одном из исследований показано, что соответственно у 28,7 и 18,1% пациентов выявляется полиморфизм генов *ENPP1/PC-1 Lys121GLN* и *IRS-1 Gly972Arg*, который ассоциируется с повышенным риском развития ожирения, СД, фиброза печени и в целом более тяжелого течения МС [9].

В адипоцитах и гепатоцитах больных с ожирением повышен уровень гена *мРНК PNPLA3*, что не коррелирует с ИР. Ген *PNPLA3* кодирует синтез белка адипонутрина, поэтому можно предположить, что его полиморфизм может сопровождаться увеличением концентрации ТГ вследствие снижения уровня диглицеридов и других видов липидов, при этом снижается триацилглицеролгидролазная активность адипонутрина [13].

Полиморфизм гена *MTP-493 G/T*, кодирующего белок-переносчик ТГ в Апо-ЛПОНП у больных с гистологически верифицированной НАЖБП, ассоциируется с нарушением удаления избытка липидов из клеток печени и развитием стеатоза печени [14]. Ряд авторов указывают на роль полиморфизма гена *GCLC-129 C/T*, кодирующего каталитическую субъединицу глутаматцистеинлигазы, участвующей в синтезе глутатиона.

Таким образом, сочетание 2 факторов – периферической ИР и внутриклеточных дефектов гепатоцитов, в том числе – генетически детерминированных, лежит в основе развития МС и НАЖБП.

Выявить и оценить степень стеатоза печени можно, используя визуализирующие методы исследования (УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография). Основные биохимические критерии диагностики МС и НАЖБП доступны практически любой лаборатории. Это уровни холестерина (ХС) и его фракций, инсулина, С-пептида, С-реактивного белка, аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина [1, 2, 4]. В последние годы все чаще определяют такие маркеры МС и НАЖБП, как уровни адипонектина, ФНО α , фибротесты. «Золотым стандартом» диагностики НАЖБП по прежнему остается морфологическое исследование ткани печени, и именно этот метод зачастую является единственным, позволяющим верифицировать заболевание.

Для диагностики и определения степени морфологической активности используют шкалу активности НАЖБП (NAFLD activity score – NAS); по ней производят комплексную оценку в баллах морфологических изменений по таким критериям, как стеатоз (0–3 балла), лобулярное воспаление (0–2 балла) и баллонная дистрофия гепатоцитов (0–2 балла). Сумма баллов <3 позволяет исключить НАЖБП, а >5 свидетельствует о наличии у пациента стеатогепатита [11]. Надо сказать, что на практике классификация применяется редко, вероятно, в силу того, что гистологическое исследование печени в большинстве случаев не проводится.

В настоящее время прогноз течения МС и НАЖБП в целом представляется неблагоприятным. Сводные данные зарубежных авторов за 5–10-летний период наблюдения свидетельствуют о благоприятном прогнозе только у половины пациентов (улучшение – у 3–5%, стабильное состояние – у 50%), однако у 40% наблюдалось прогрессирование указанных заболеваний, в том числе формирование цирроза печени у 8–20%, смерть от печеночно-клеточной недостаточности в 1–8% случаев; отмечались также единичные случаи их трансформации в гепатоцеллюлярную карциному [12, 15].

Проблема МС и НАЖБП приобретает все большую социальную и медицинскую актуальность, поскольку отмечается прогрессирующий рост числа пациентов трудоспособного возраста, страдающих данной патологией. Это связано с неправильным питанием, избыточным потреблением высококалорийной пищи, потреблением продуктов фастфуда, снижением физической активности. В 2007 г. в России было проведено открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование (наблюдение DIREG-L-01903), в которое включили 30 787 пациентов. НАЖБП выявлена у

26,1% из них, цирроз печени – у 3%, стеатоз – у 79,9%, стеатогепатит – у 17,1%. В возрастной группе до 48 лет НАЖБП отмечалась у 15% пациентов, после 48 лет – у 37,4% [3].

Лечение пациентов с МС и НАЖБП необходимо начинать с рекомендаций по изменению пищевого поведения. Один из важнейших принципов лечения МС – коррекция липидного обмена. С этой целью проводят коррекцию питания, а также применяют препараты гиполипидемического действия.

Диетические рекомендации включают в себя гипокалорийную диету с ограничением жиров животного происхождения (<30%) и снижением суточного потребления быстроусвояемых углеводов. Рекомендуются употребление полиненасыщенных жирных кислот (ω 3), в большом количестве содержащихся в рыбе и орехах, а также пищевых волокон в виде растительной клетчатки в количестве \geq 25–30 г в день, содержащейся во фруктах и овощах.

Из лекарственных препаратов с гиполипидемической целью чаще всего применяют статины, однако вопрос об их использовании для коррекции липидного обмена у пациентов с МС и для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний остается дискуссионным.

Для воздействия на патогенетические звенья МС с успехом применяют уникальный препарат пищевых волокон Псиллиум (Мукофальк), действующим веществом которого является оболочка семян подорожника. Пищевые волокна представляют собой неперевариваемые полисахариды и лигнин. По физико-химическим свойствам пищевые волокна подразделяют на растворимые в воде (пектины, камеди, слизи, некоторые фракции гемицеллюлозы) – так называемые «мягкие» волокна, и нерастворимые (целлюлоза, лигнин, часть гемицеллюлозы) – «грубые». Особенностью Псиллиума является то, что он содержит гидрофильные волокна из наружной оболочки семян подорожника овального (*Plantago ovata*, *psyllium*), не расщепляемые ферментами тонкой кишки и достигающие толстой кишки в неизменном виде. Семена *Plantago ovata* обладают большей способностью абсорбировать воду, чем другие виды растительных объемформирующих рас-

Роль генетического полиморфизма в развитии МС и НАЖБП

Таблица 1

Ген	Функция	Предполагаемая роль	Автор
Рибонуклеотид микроРНК-10b (<i>miRNA-10b</i>)	Регуляция дифференцировки адипоцитов, метаболизма липидов, глюкозопосредованной секреции инсулина, активация генов ферментов окисления жирных кислот	Подавление транспорта ферментов окисления жирных кислот в гепатоциты, непосредственная причина развития стеатоза	Zheng Lin, Lv Guo-cai, Sheng Jifang, Yang Yi-da. – J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010; 25: 156–63
<i>ENPP1/PC-1</i> <i>Lys121GLN</i> и <i>IRS-1 Gly972Arg</i>	Регуляция липидного и углеводного обмена	Повышенный риск развития ожирения, СД, фиброза печени, утяжеление течения МС	Dongiovanni P., Valenti L., Rametta R. et al. – Gut. 2010; 59: 267–73.
<i>PNPLA3</i>	Регуляция синтеза адипонутрина	Гипертриглицеридемия вследствие снижения уровня диглицеридов и других видов липидов	То же
<i>MTP-493 G/T</i>	Регуляция синтеза белка-переносчика ТГ в Апо-ЛПОНП	Нарушение удаления избытка липидов из клеток печени с развитием стеатоза	Oliveira C., Pinto Marques Souza, Stefano Jose Tadeu, Ana Mercedes Cavaleiro Ana- Mercedes et al. – J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010; 25: 357–61

творимых волокон. Псиллиум на 85% состоит из растворимых пищевых волокон, таких как камеди (гумми), слизь, гемицеллюлоза. Основной действующий компонент препарата – слизеподобный гидроколлоид, обладающий максимальным показателем водоудержания в процессе набухания. В препарате представлены 3 фракции волокон:

- фракция А (20–30%) неферментируемая бактериями (выступает как балластное вещество, наполнитель, создающий объем кишечного содержимого благодаря удержанию жидкости);
- гелеформирующая фракция В (55%) – высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозосодержащими боковыми цепями; представляет собой частично ферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты, способствуя снижению уровня ХС;
- фракция С (15%) – вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями; замедляет эвакуацию содержимого из желудка и стимулирует рост собственных лакто- и бифидобактерий с образованием короткоцепочечных жирных кислот, оказывая, таким образом, пребиотическое действие и поставляя энергетический субстрат для эпителия толстой кишки [10].

При лечении пациентов с МС особенно важно наличие у Псиллиума (Мукофалька) гиполлипидемического и пребиотического действия. Механизм антигиперлипидемического действия Мукофалька (*Plantago ovata*) осуществляется в результате:

- адсорбции ХС и желчных кислот (ЖК) и усиленного выведения их с калом;
- усиленного синтеза ЖК из ХС для поддержания пула ЖК, выводимых с калом, что приводит к снижению уровня ХС в желчи;
- изменения качественного состава ЖК: снижение уровня свободных ЖК уменьшает индекс литогенности;
- уровень ХС снижается благодаря изменению метаболической активности и популяционной численности микроорганизмов, принимающих участие в 7- α -дегидроксилировании ЖК, являющемся этапом синтеза ХС.

Пищевые волокна – самые древние пребиотики, к которым микрофлора кишечника эволюционно адаптирована. Согласно учению академика А.М. Уголева, «пищевые волокна эволюционно включены в желудочно-кишечную технологию и необходимы для нормального функционирования пищеварительной системы и организма в целом. Эти вещества служат основой для продукции в желудочно-кишечном тракте за счет микрофлоры нескольких групп важнейших веществ: витаминов, незаменимых аминокислот, некоторых физиологически активных гормоноподобных веществ». В отличие от

пробиотиков Псиллиум (Мукофальк) – натуральный пребиотик, стимулирующий рост микрофлоры кишечника. Степень полимеризации, характер связей и структура полисахарида являются основными факторами, определяющими метаболическое действие пребиотика на микрофлору кишечника. Благодаря наличию быстроферментируемой фракции Псиллиум обеспечивает быстрое наступление бифидогенного эффекта. Гель-формирующая фракция Псиллиума представляет собой высокоразветвленный арабиноксилановый олигосахарид и является медленно ферментируемым пребиотиком, оказывающим бифидогенное действие в дистальных отделах толстой кишки и влияющим таким образом на одно из патогенетических звеньев развития ИР и МС.

По данным J. Anderson и соавт., прием Псиллиума (Мукофалька) в дозе 10 г в день в течение 8 нед сопровождался снижением уровня общего ХС (ОХС) на 14,8%, уровня ЛПНП на 20,2% [7]. Метаанализ 8 рандомизированных контролируемых исследований показал, что Псиллиум снижает уровень ОХС в среднем на 4% ($p < 0,05$; $p < 0,001$), уровень ЛПНП – в среднем на 7% [8]. В связи с выявленным гиполлипидемическим действием с 1998 г. он рекомендован Food and Drug Administration и Американской кардиологической ассоциацией в качестве компонента диетической терапии у пациентов с гиперхолестеринемией легкой и умеренной степени. В 2003 г. Европейское медицинское агентство утвердило эти рекомендации.

В одном из исследований показано, что комбинированная терапия (симвастатин 10 мг + Псиллиум 15 г) сопровождается достижением таких же уровней ХС ЛПНП и Апо-В, как при лечении двойной дозой симвастатина [6]. При лечении пациентов с МС Мукофальком в дозе 15 г/сут отмечено снижение концентрации глюкозы к 3-му месяцу лечения и приближение уровней гликемии натощак к целевым значениям в противоположность группе сравнения, не получавшей Псиллиум. На фоне лечения препаратом Мукофальк через 3 мес удалось достичь дополнительного статистически значимого снижения уровня ХС ЛПНП, а также статистически значимого увеличения концентрации ХС ЛПВП [5].

В ЦНИИ гастроэнтерологии в 2011 г. 20 лиц (12 женщин и 8 мужчин; средний возраст – $51,4 \pm 4,2$ года) с НАЖБП на стадии стеатоза принимали Мукофальк по 1 пакетику 3 раза в день (15 г/сут) в течение 12 нед. Больные получали необходимую гипотензивную и гипогликемическую терапию, однако в группе отсутствовали пациенты, лечившиеся статинами или другими препаратами с гиполлипидемической целью.

Исходно пациентов беспокоили слабость, тяжесть в правом подреберье, диспепсические явления в виде метеоризма, неустойчивого стула. Уже через 4 нед приема Мукофалька у части (10%) пациентов уменьшились частота и степень выраженности болевого синдрома и слабости. Данная тенденция

прослеживалась на протяжении всего периода лечения и достигла наибольшей выраженности (40–50%) к 12-й неделе терапии (табл. 2). На фоне приема Мукофалька у большей части больных отмечалась нормализация моторики толстой кишки, что проявлялось уменьшением метеоризма и нормализацией стула соответственно у 10 и 20% пациентов через 4 нед, у 30% по обоим

Динамика клинических проявлений на фоне приема Псиллиума (Мукофальк) в дозе 15 г/сут в течение 12 нед; абс. (%)

Таблица 2

Симптом	Исходно	Через 4 нед	Через 8 нед	Через 12 нед
Слабость, утомляемость	18 (90)	16 (80)	14 (70)	10 (50)
Тяжесть/боли в правом подреберье	20 (100)	18 (90)	15 (75)	12 (60)
Метеоризм	16 (80)	14 (70)	10 (50)	8 (40)
Неустойчивый стул	14 (70)	10 (50)	8 (40)	4 (20)

МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гиполипидемическим действием

критериям – через 8 нед и соответственно у 40 и 50% – через 12 нед. Исходно у всех пациентов регистрировались нормальные уровни трансаминаз, к концу лечения уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) имели отчетливую тенденцию к снижению (рис. 1). Отмечено существенное снижение (со 110 до 90 Ед/л; $p > 0,05$) уровня ГГТП, являющегося одним из самых ранних и постоянных маркеров стеатоза печени. Уровень ЩФ исходно превышал в среднем верхнюю границу нормы и на фоне приема Мукофалька не изменился (рис. 2).

Особенно важно то, что на фоне приема Псиллиума (Мукофалька) были достигнуты положительные изменения в липидном спектре: уровень ОХС к окончанию лечения снизился с 7,4 до 6,2 ммоль/л (на 16,3%), преимущественно – за счет ТГ (с 1,9 до 1,2 ммоль/л, на 36,8%), что является очень важным положительным показателем эффективности патогенетической терапии МС (рис. 3–5). Уровень ЛПНП продемонстрировал тенденцию к снижению. На фоне терапии побочных явлений не отмечалось, приверженность приему препарата была высокой на протяжении всего периода лечения.

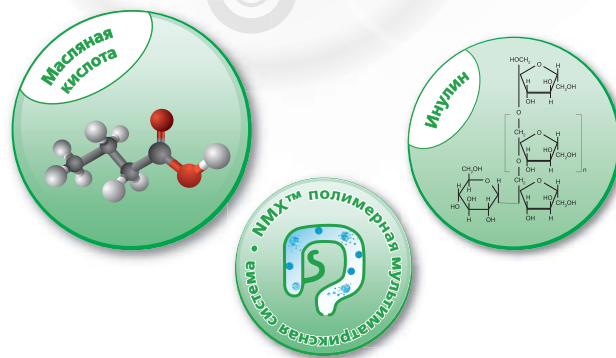
Таким образом, препарат пищевых волокон Псиллиум



- ✓ **уникальный растительный источник – оболочка семян подорожника овального (псиллиум)**
- ✓ **лекарственный препарат пищевых волокон с доказанной эффективностью**

www.mucofalk.ru

ЗАКОФАЛЬК® NMХ – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



- ✓ **снабжение энергией колоноцитов и поддержание их в здоровом функциональном состоянии и мощное пребиотическое действие**
- ✓ **непосредственная доставка действующих веществ в толстую кишку за счет инновационной лекарственной формы**

www.zacofalk.ru
Не является лекарственным средством, БАД

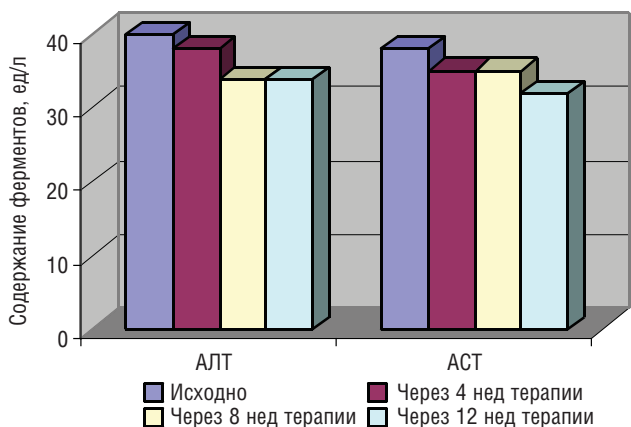


Рис. 1. Влияние Псиллиума (Мукофальк) в дозе 15 г/сут в течение 12 нед на ферменты цитолиза у больных (n=20) со стеатозом печени и гиперлипидемией

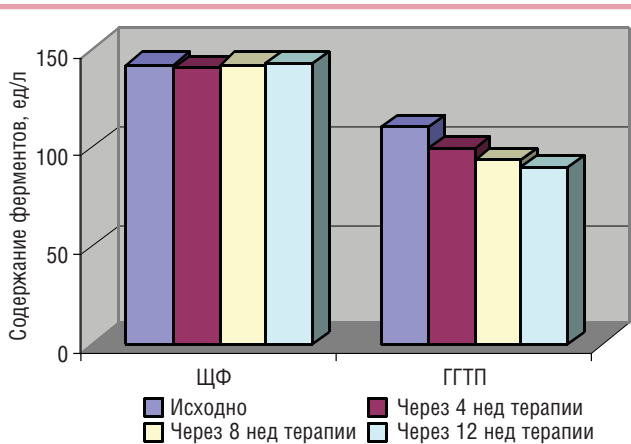


Рис. 2. Влияние Псиллиума (Мукофальк) в дозе 15 г/сут в течение 12 нед на ферменты холестаза у больных (n=20) со стеатозом печени и гиперлипидемией



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмБХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, http://www.drfalkpharma.ru

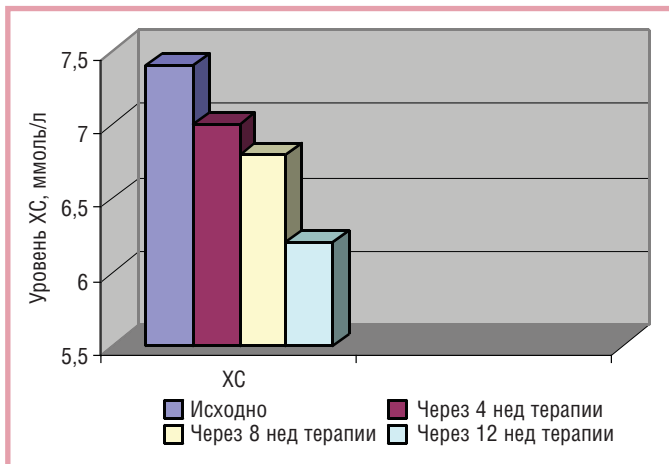


Рис. 3. Влияние Псиллиума (Мукофальк) в дозе 15 г/сут в течение 12 нед на уровень ХС у больных (n=20) со стеатозом печени и гиперлипидемией

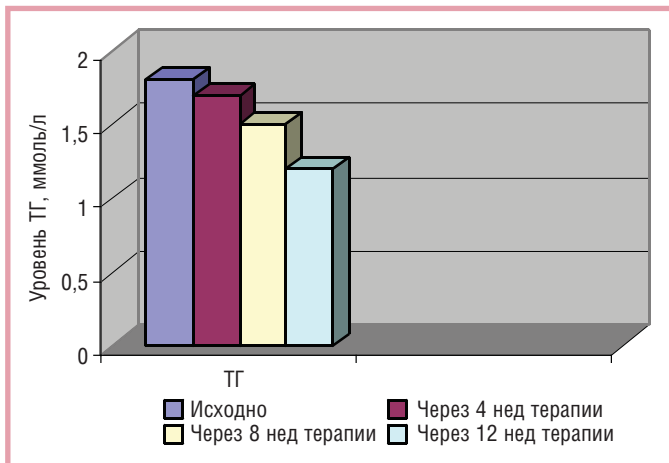


Рис. 4. Влияние Псиллиума (Мукофальк) в дозе 15 г/сут в течение 12 нед на уровень ТГ у больных (n=20) со стеатозом печени и гиперлипидемией

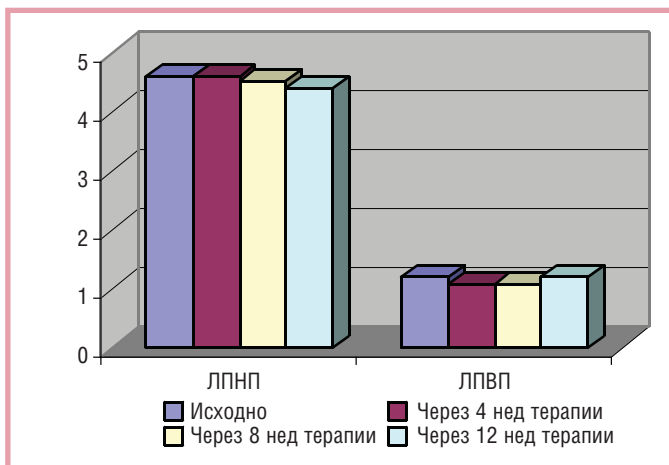


Рис. 5. Влияние Псиллиума (Мукофальк) в дозе 15 г/сут в течение 12 нед на показатели липидного спектра у больных (n=20) со стеатозом печени и гиперлипидемией

(Мукофальк) эффективен в лечении МС и его клинических проявлений: гиперлипидемии, НАЖБП. Воздействуя на важные звенья патогенеза, Псиллиум способствует нормализации липидного спектра (снижение уровня ОХС; выраженное снижение содержания в сыворотке крови ТГ; нормализация микрофлоры кишечника; уменьшение ферментативной активности поражения печени). Отсутствие побочных эффектов, а также регулирование препаратом моторики кишечника – дополнительные положительные свойства Мукофалька, что важно на фоне значительно выраженной распространенности диспепсического синдрома у пациентов с МС.

Литература

1. Голованова Е.В. Тиогамма при неалкогольной жировой болезни печени // Фарматека. – 2012; 7 (240): 53–7.
2. Голованова Е.В., Ковязина И.О., Шапошникова Н.А. Рациональная фармакотерапия неалкогольного стеатогепатита. // Вестн. семейной медицины. – 2010; 2: 54–9.
3. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России // РМЖ. – 2011; 28: 1717–21.
4. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Ковязина И.О. и др. Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольных стеатогепатитов // Consilium Medicum. – 2007; 9 (7): 23–8.
5. Чиркин В.И., Лазарев И.А., Ардатская М.Д. Долгосрочные эффекты препарата пищевых волокон псиллиума (Мукофальк) у пациентов с метаболическим синдромом // Клини. перспективы в гастроэнтерол., гепатол. – 2012; 1: 34–42.
6. Abel E. Moreyra, Alan C. et al. Effekt of Combining Psyllium Fiber With Simvastatin in Lowering Cholesterol // Apch Intern. Med. – 2005; 165: 1161–6.
7. Anderson J. et al. Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophilic mucilloid for hypercholesterolemic men // Arch. Intern. Med. – 1988; 148 (2): 292–6.
8. Anderson J. et al. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials // Am. J. Clin. Nutr. – 2000; 71 (2): 472–9.
9. Dongiovanni P., Valenti L., Rametta R. et al. Genetic variants regulating insulin receptor signaling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease // Gut. – 2010; 59: 267–73.
10. Judith A. Marlett, Milton H. Fischer The active fraction of psyllium seed husk // Proceedings of the Nutrition Society. – 2003; 62: 207–9.
11. Kleiner D., Brunt E., Van Natta M. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. – 2005; 41: 1313–21.
12. Leuschner U., James O., Dancygier H. Steatohepatitis / NASH and ASH: Springer, 2004; p. 35.
13. Loos R., Savage D. Inherited susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease // Diabetologia. – 2009; 52: 1000–2.
14. Oliveira Claudia Pinto Marques Souza, Stefano Jose Tadeu, Ana Mercedes Cavaleiro Ana Mercedes et al. Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non-alcoholic fatty liver disease // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010; 25: 357–61.
15. Powell et al.; Lee et al.; Bacon et al.; Falk-Ytter et al.
16. Zheng Lin, Lv Guo-cai, Sheng Jifang, Yang Yi-da. Effect of miRNA-10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR-alpha expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010; 25: 156–63.