

Факторы, ассоциированные с прогрессированием неалкогольной жировой болезни печени у лиц молодого возрастаСофия Васильевна Яковлева¹✉, Ирина Юрьевна Пирогова²¹ Медицинский центр Лотос, Челябинск, Россия^{1,2} Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия
✉ ysv9090831979@gmail.com**Аннотация**

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое метаболическое, ассоциированное с инсулинорезистентностью, заболевание с высоким потенциалом к прогрессированию и росту распространенности среди населения всех стран. Поиск модифицируемых факторов, ассоциированных с развитием НАЖБП, особенно среди лиц молодого возраста, является актуальной задачей здравоохранения. В настоящее время активно обсуждается взаимосвязь обеспеченности витамином D и высокой частоты метаболических нарушений у лиц молодого возраста и его вклад в прогрессирование НАЖБП. **Цель работы** – выявить взаимосвязь между компонентами метаболического синдрома и уровнем обеспеченности витамином D у молодых мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени. **Материалы и методы.** В исследование включены 123 пациента мужского пола в возрасте от 18 до 44 лет. Сформированы две группы: основную группу составили пациенты с НАЖБП, группу контроля – пациенты без НАЖБП. Выполнен анализ антропометрических данных, в плазме крови определены показатели липидного обмена, уровень глюкозы, инсулина, 25(OH)D. Рассчитан индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR). Стеатоз и фиброз печени верифицирован методом транзитной эластометрии. Характер и сила взаимосвязи переменных оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. **Результаты.** Выявлены значимые ассоциации между уровнем 25(OH)D, показателями стеатоза, фиброза печени, окружностью талии, НОМА- IR. **Обсуждение.** Недостаточная обеспеченность витамином D этиопатогенетически связана с развитием метаболического синдрома (МС) и НАЖБП. **Заключение.** Низкая концентрация витамина D в сыворотке крови ассоциирована как с выраженностью стеатоза печени, так и с компонентами метаболического синдрома. Своевременное выявление дефицита и дотация витамина D, может снизить тяжесть метаболических нарушений и прогрессирование НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, недостаток витамина D, дефицит витамина D, молодые мужчины

Для цитирования: Яковлева С.В., Пирогова И.Ю. Факторы, ассоциированные с прогрессированием неалкогольной жировой болезни печени у лиц молодого возраста. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):6–12. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-6-12>

© Яковлева С.В., Пирогова И.Ю., 2023

© Yakovleva S.V., Pirogova I.Yu., 2023

Factors associated with the progression of nonalcoholic fatty liver disease in young adults

Sofija V. Yakovleva¹✉, Irina Yu. Pirogova²

¹ Lotus Medical Center, Chelyabinsk, Russia

^{1,2} South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

✉ ysv9090831979@gmail.com

Abstract

Introduction Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic metabolic disease associated with insulin resistance, with a high potential for progression and increased prevalence among the population of all countries. The search for modifiable factors associated with the development of NAFLD, especially among young people, is an urgent healthcare task. The relationship between vitamin D availability and the high incidence of metabolic disorders in young adults and its contribution to the progression of NAFLD is currently under active discussion. **The aim of the work** was to reveal the relationship between the components of metabolic syndrome and the level of vitamin D supply in young men with NAFLD. **Materials and methods** The study enrolled 123 male patients aged 18–44 years. Two groups were formed: the main group consisted of the patients with NAFLD, the control group – the patients without NAFLD. Anthropometric data were analyzed; blood plasma parameters of lipid metabolism, glucose, insulin, 25(OH)D levels were determined. Insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated. Steatosis and hepatic fibrosis were verified by transient elastometry. The nature and strength of the relationship of the variables were assessed using the Spearman rank correlation coefficient. **Results** Significant associations were found between 25(OH)D levels, steatosis scores, liver fibrosis, waist circumference, and NOMA-IR. **Discussion** Insufficient vitamin D supply is etiopathogenetically associated with the development of metabolic syndrome (MS) and NAFLD. **Conclusion** Low serum vitamin D concentrations are associated with both the severity of hepatic steatosis and components of the metabolic syndrome. Timely detection of vitamin D deficiency and supplementation can reduce the severity of metabolic disorders and progression of NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, vitamin D deficiency, young men

For citation: Yakovleva SV, Pirogova IYu. Factors associated with the progression of nonalcoholic fatty liver disease in young adults. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):6–12. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-6-12>

ВВЕДЕНИЕ

НАЖБП является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени в России [1] и в мире [2]. НАЖБП – мультисистемное заболевание, имеющее не только печеночную коморбидность, но и сердечно-сосудистую. Взаимообусловленность метаболических нарушений и прогрессирования НАЖБП, диктует необходимость поиска модифицируемых факторов, инициирующих инсулинорезистентность с целью своевременного скрининга и коррекции. Так как НАЖБП в настоящее время рассматривается как предиктор развития более тяжелых клинических проявлений метаболического синдрома, то представляет научный интерес изучение влияния концентрации витамина D в сыворотке крови на частоту, выраженность компонентов метаболического синдрома и тяжесть стеатоза печени. Инсулинорезистентность вызывает накопление жирных кислот в печени путем подавления секреции липопротеидов очень низкой плотности и переноса свободных жирных кислот из печени [3], что инициирует и поддерживает формирование стеатоза печени. Согласно тео-

рии «трёх ударов», условиями для прогрессирования НАЖБП являются: стеатоз, липотоксичность и воспаление [4]. Стеатоз ведет к активации ядерного транскрипционного фактора каппа-β в адипоцитах и гепатоцитах. Этот процесс запускает синтез провоспалительных цитокинов через активацию печеночных макрофагов. Уже на стадии стеатоза риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти повышается на 64 % [5–7]. Атерогенная дислипидемия, гипертриглицеридемия, вызванная НАЖБП, независимо связана с заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [8]. При этом стеатоз остается независимо связанным с фатальными рисками пациента даже после коррекции показателей липидного обмена и стеноза сосудов [9]. Частое сочетание НАЖБП с абдоминальным ожирением обуславливает прогрессирование НАЖБП до стадии фиброза [10], который определяет прогноз у данной категории пациентов. При ожирении в большинстве случаев наблюдается недостаточная обеспеченность витамином D в сыворотке крови [11–15] из-за депонирования его в жировой ткани. В то же время предполагает-

ся, что дефицит витамина D может способствовать накоплению жира в организме [15–20] и развитию инсулинорезистентности. Учитывая ограниченное количество исследований, изучение взаимосвязей компонентов метаболического синдрома у молодых мужчин с НАЖБП с уровнем обеспеченности витамином D представляются чрезвычайно актуальными.

Цель исследования – выявить взаимосвязь между компонентами метаболического синдрома и уровнем обеспеченности витамином D у молодых мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тип исследования: поперечный срез (cross-sectional study). Исследование проведено на базе Медицинского центра «Лотос» в 2015–2019 гг. Обследовано 123 пациента мужского пола в возрасте от 18 до 44 лет, обратившихся для профилактического осмотра, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Обследованные не имели в анамнезе клинически значимой патологии печени, почек, желудочно-кишечного тракта, которые могли бы повлиять на метаболизм витамина D. Критериями исключения были длительное и частое пребывание на солнце, использование препаратов, содержащих соли кальция и витамин D. Обследование пациентов проводилось в период с сентября по май.

Сформированы две группы: основную группу составили пациенты с НАЖБП, группу контроля – пациенты без НАЖБП. Оценка антропометрических данных включала измерение роста, массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии (ОТ) стандартными методами. За норму принимали ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м²; избыточный вес верифицировали при ИМТ от 25 до 29,9 кг/м², ожирение – при ИМТ > 30 кг/м². О висцеральном типе ожирения, согласно рекомендациям¹, свидетельствовала ОТ > 94 см. Измерение ОТ проводили в вертикальном положении пациента на середине между нижнелатеральным краем нижнего ребра и вершиной гребня подвздошной кости. В плазме крови определяли показатели липидного обмена, уровень глюкозы, инсулина, 25(ОН)D, показатели цитолиза. Рассчитывали индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR). Уровень 25(ОН)D определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе Architect i2000SR (Abbott, США) с использованием соответствующих диагностических реагентов, контроля и калибратора фирмы производителя методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах определяли уровень

25(ОН)D в сыворотке крови. Стеатоз и фиброз печени верифицировали методом эластометрии на аппарате FibroScan 502 TOUCH с программным обеспечением CAP, рассчитывали индексы неинвазивной оценки стеатоза печени – FLI (Fatty Liver Index) и фиброза печени – NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score).

Статистическую обработку проводили с использованием программного комплекса IBM SPSS Statistics 2019 г. Нормальность распределения в выборках оценивали с помощью коэффициента Шапиро – Уилка. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводили с помощью непараметрических методов: χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Количественные переменные, имеющие распределение, отличное от нормального, описывали с использованием медианы и межквартильного размаха (Me(Q1–Q3)). Характер и сила взаимосвязи переменных оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s), при сравнении двух групп по уровню количественных признаков применялся непараметрический критерий Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,16$). Различия между группами были статистически значимы по антропометрическим характеристикам. Медиана ИМТ соответствовала ожирению 1 степени, а ОТ – висцеральному ожирению в группе молодых мужчин с НАЖБП. В группе контроля ИМТ и ОТ соответствовали норме. Пациенты обеих групп жалоб не предъявляли.

Результаты сравнительной оценки антропометрических показателей в исследуемых группах представлены в табл. 1.

Таблица 1
Сравнительная характеристика антропометрических показателей пациентов Me [25%–75%]

Показатель	Группа с НАЖБП (n = 91)	Контрольная группа без НАЖБП (n = 32)
Возраст, годы	37 (34–42)	35 (30–42,7)
Индекс массы тела, кг/м ²	31,1 (28–34)	23,4 (22,5–24,4) *
Окружность талии, см	104 (98–113)	88 (79,7–90)*

Примечание: * Различия статистически значимы.

Согласно данным эластометрии печени в группе исследуемых с НАЖБП стеатоз соответствовал 2 степени, фиброз 0–1 степени, в контрольной группе патологии печени не выявлено ($p = 0,001$). При оценке стеатоза и фиброза печени с помощью расчетных индексов был выявлен только стеатоз в группе мужчин с НАЖБП. Этот факт свидетельствовал о недостаточной эффективности шкалы NFS для выявления фиброза на ранних стадиях (табл. 2).

¹ International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. URL: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей эластомерии печени, расчетных индексов стеатоза и фиброза печени
Me [25%₀-75%₀]

Показатель	Группа с НАЖБП (n = 91)	Контрольная группа без НАЖБП (n = 32)
САР, дБ/м**	288 (256-334)	187,5 (165,3-197,7) *
FLI	85 (73-94)	23 (13,7-32,5) *
Показатель эластичности печени, кПа	5,8 (4,5-6,6)	4,1 (3,5-4,9) *
NFS	-2,6 (-3,4- (-2,0))	-3,5 (-3,8- (-2,7)) *
Фиброз печени, абс (%)	40 (44)	0 (0) *

Примечание: * Различия статистически значимы, $p < 0,001$. **САР, дБ/м – количественный показатель выраженности стеатоза печени по данным транзиентной эластомерии.

У молодых мужчин с НАЖБП компоненты метаболического синдрома, такие как избыточная масса тела, ожирение, инсулинорезистентность, гликемия натощак, дислипидемия, гипертоническая болезнь регистрировались значимо чаще, чем у их сверстников без НАЖБП. По частоте курения и отягощенной наследственности в отношении сердеч-

но-сосудистых заболеваний различий между группами не выявлено. В группе мужчин без патологии печени в 56,3 % случаев встречался один модифицируемый фактор риска (ФР) на одного пациента, в 31,3 % случаев – два ФР. В группе с НАЖБП два ФР регистрировалось в 60,4 % случаев, три ФР – у 15,4 % исследуемых (табл. 3).

Таблица 3

Распределение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n = 32)		Группа с НАЖБП (n = 91)		p
	абс.	%	абс.	%	
Курение	10	31,3	30	33	=0,858
Гипертоническая болезнь	-	-	52	57,1	=0,001
Отягощенная наследственность по ССЗ	5	15,6	27	29,7	=0,119
Избыточная масса тела	-	-	37	40,6	=0,001
Ожирение	-	-	54	59,4	=0,001
Дислипидемия	28	87,5	91	100,0	=0,001
Гликемия натощак	1	3,1	42	46,1	=0,001
НОМА-IR > 2,7	4	12,5	78	85,7	=0,001
1 модифицируемый ФР	18	56,3	86	94,5	=0,001
2 модифицируемых ФР	10	31,3	55	60,4	=0,001
3 модифицируемых ФР	-	-	14	15,4	=0,001

Согласно рекомендациям за нормальную обеспеченность принимают уровень 25(ОН)D в сыворотке крови, равный или превышающий 30 нг/мл, за недостаточную – уровень от 30 до 20 нг/мл, за дефицит – уровень ниже 20 нг/мл [21]. По результатам нашего исследования концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови у обследованных мужчин варьировала от 6,1 до 36,8 нг/мл. В группе мужчин с НАЖБП медиана уровня витамина D составила 12 (10-16) нг/мл, в группе без патологии печени – 24,8 (21,5-28,9) нг/мл ($p = 0,032$). Таким образом, медиана концентрации витамина D в группе мужчин с НАЖБП значимо отличалась от группы контроля и соответствовала дефициту, в то время как в группе ровесников без стеатоза печени – недостаточности. Распределение обеспеченности витамином D в исследуемых группах представлено на рис. 1.

По результатам исследования уровень кальцидиола, соответствующий норме, имели 3,3 %, не-

достаток витамина D – 28,6 %, а дефицит – 68,1 % мужчин с НАЖБП против 28,1 % ($p = 0,001$), 53,1 % ($p = 0,026$) и 18,8 % ($p = 0,01$) в группе контроля соответственно (рис. 1).

Для решения вопроса о существовании отличий в частоте встречаемости дефицита / недостаточ-

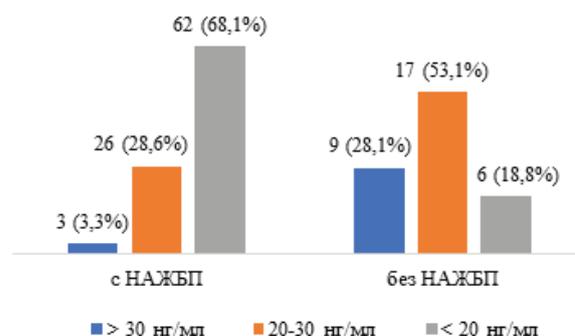


Рис. 1. Распределение обеспеченности витамином D в исследуемых группах

ности витамина D при изолированном стеатозе и сочетании стеатоза и фиброза печени, пациентов разделили на 2 подгруппы: подгруппу 1 составили мужчины с изолированным стеатозом печени, подгруппу 2 – с сочетанием стеатоза и фиброза печени. Частота дефицита витамина D была максимальной в подгруппе пациентов с фиброзом печени и составляла 80 %, в то время как при изолированном стеатозе дефицит встречался в 58,8 %, в группе контроля – 18,8 % случаев. Доля пациентов с недостаточностью витамина D была наибольшей в группе контроля (53,1 %), в подгруппе 1 – 37,3 %, а в подгруппе 2 –

наименьшей и составляла 17,5 %. Уровень 25(ОН)D соответствовал норме в 28,1 % случаев в группе без НАЖБП, у пациентов с изолированным стеатозом – в 3,9 %, с фиброзом печени – в 2,5 % случаев. Различия в частоте встречаемости всех трех уровней обеспеченности витамином D были статистически значимы между группой контроля и подгруппой 1, между группой контроля и подгруппой 2. Значимых отличий частоты встречаемости дефицита / недостаточности витамина D между пациентами с изолированным стеатозом и сочетанием стеатоза и фиброза печени не выявлено (табл. 4).

Таблица 4

Частота различной обеспеченности витамином D на фоне изолированного стеатоза печени и сочетания стеатоза и фиброза печени

Показатель	Группа контроля (n = 32)		Группа с НАЖБП (n = 91)				p (критерий Фишера)
	абс.	%	Подгруппа 1 (n = 51)		Подгруппа 2 (n = 40)		
			абс.	%	абс.	%	
Витамин D > 30 нг/мл	9	28,1	2*	3,9	1**	2,5	p1-2 = 0,002; p < 0,05 p1-3 = 0,003; p < 0,05 p2-3 = 1,000; p > 0,05
Витамин D 20–30 нг/мл	17	53,1	19*	37,3	7**	17,5	p1-2 p1-3 p2-3
Витамин D < 20 нг/мл	6	18,8	30*	58,8	32**	80,0	p1-2 p1-3 p2-3

Примечание: различия статистически значимы (p < 0,05) при сравнении: * подгруппы 1 и контрольной группы; ** подгруппы 2 и контрольной группы.

Были изучены взаимосвязи между показателем стеатоза печени и компонентами метаболического синдрома, а также уровнем витамина D в сыворотке крови.

Таблица 5

Анализ корреляционных связей между показателем стеатоза печени и компонентами метаболического синдрома, уровнем витамина D

Показатель	Группа контроля (n = 32)		Группа с НАЖБП			
	r _s	p	Подгруппа 1 (n = 51)		Подгруппа 2 (n = 40)	
			r _s	p	r _s	p
Возраст, лет	0,212	0,160	0,198	0,163	0,650	0,308
Индекс массы тела, кг/м ²	0,120	0,944	0,352	0,011	0,505	<0,001
Окружность талии, см	0,234	0,197	0,391	0,005	0,485	0,002
Общий холестерин, ммоль/л	-0,148	0,418	0,110	0,439	0,036	0,825
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	-0,049	0,788	0,230	0,105	0,163	0,316
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	-0,240	0,184	-0,061	0,669	-0,080	0,623
Триглицериды, ммоль/л	0,186	0,309	-0,004	0,979	-0,015	0,928
Уровень гликемии натощак, ммоль/л	0,112	0,543	0,026	0,857	0,123	0,450
Иммунореактивный инсулин, мкЕД/мл	0,269	0,137	0,355	0,011	0,416	0,008
Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR	0,324	0,070	0,427	0,002	0,033	0,038
Уровень 25(ОН)D, нг/мл	-0,611	< 0,001	-0,537	0,021	-0,31	0,049

У молодых мужчин с НАЖБП как с изолированным стеатозом печени (подгруппа 1), так и с фиброзом печени (подгруппа 2) выявлены положительные корреляции между показателем стеатоза (САР) и ИМТ ($r_s = 0,352$; $p = 0,011$ vs $r_s = 0,505$; $p < 0,001$), ОТ ($r_s = 0,391$; $p = 0,005$ vs $r_s = 0,485$; $p = 0,002$). Сила взаимосвязей между антропометрическими показателями была выше в подгруппе пациентов, имеющих фиброз печени. При оценке лабораторных показателей отмечалась прямая корреляционная связь между уровнем иммунореактивного инсулина ($r_s = 0,355$; $p = 0,011$), индексом НОМА ($r_s = 0,427$; $p = 0,002$) и показателем стеатоза в подгруппе 1, в то время как в подгруппе 2 только с уровнем инсулина ($r_s = 0,416$; $p = 0,008$). В контрольной группе мужчин без патологии печени значимых взаимосвязей между показателем стеатоза печени, антропометрическими показателями и инсулинорезистентностью не найдено. При изучении связи между показателем стеатоза печени и витамином D, была выявлена отрицательная значимая взаимосвязь средней силы в группе контроля ($r_s = -0,611$; $p < 0,001$), подгруппе 1 ($r_s = -0,537$; $p = 0,021$) и слабая в подгруппе 2 ($r_s = -0,31$; $p = 0,049$). Между показателями липидограммы и глюкозы сыворотки натощак в исследуемых группах значимых различий не обнаружено (табл. 5). Таким образом, были выявлены значимые ассоциации между стеатозом печени, концентрацией витамина D, висцеральным ожирением, гиперинсулинемией и индексом инсулинорезистентности.

ОБСУЖДЕНИЕ

У 73,9 % мужчин в возрасте от 18 до 44 лет, не имеющих ранее жалоб и верифицированного диагноза НАЖБП, был выставлен данный диагноз. Из них у 68,1 % пациентов был верифицирован НАСГ, у 44 % выявлен фиброз печени, в большинстве случаев патологические изменения носили сочетанный характер. У молодых мужчин с НАЖБП компоненты метаболического синдрома и большее количество модифицируемых факторов сердечнососудистого риска регистрировались значимо чаще, чем у их сверстников без НАЖБП. Распространенность дефицита витамина D была выше в группе мужчин с НАЖБП и, особенно, при сочетании стеатоза с фиброзом печени. Выявленные факторы кардиометаболического риска ассоциированы не только с НАЖБП, но и уровнем витамина D, а именно показатели инсулинорезистентности и абдоминального ожирения. Абдоминальное ожирение, являясь основным критерием метаболического синдрома, негативно сказывается на этапе

образования предшественников витамина D (холекальциферола) в коже. Авторы исследований считают, что отрицательное влияние ожирения связано с депонированием 25(OH)D в жировой ткани и повышением скорости катаболизма кальцидиола с образованием неактивного 24,25-дигидроксивитамина D [22]. Значимый вклад в развитие дефицита витамина D вносит НАЖБП, при которой концентрация 25(OH)D в сыворотке находится в обратной зависимости от степени выраженности стеатоза, фиброза и активности воспалительного процесса в печени [23]. Установлено, что жировая ткань является самостоятельным эндокринным органом, синтезирующим лептин. Избыточная концентрация лептина подавляет биосинтез витамина D [24]. Так, лептин негативно влияет на активность фермента 1 α -гидроксилазы, участвующего в образовании кальцитриола [23]. Таким образом, не только абдоминальное ожирение, но и наличие НАЖБП является фактором риска развития дефицита витамина D. Однако существует и противоположная точка зрения, согласно которой первопричиной является сам дефицит витамина D, а ожирение развивается как его следствие, что подтверждается наличием рецепторов витамина D в адипоцитах. Подобно другим стероидным гормонам, 1,25(OH) $_2$ D связывается со своими специфическими ядерными рецепторами, которые выполняют роль транскрипционных факторов, контролирующей экспрессию большого количества генов. Это делает возможным участие витамина D в процессах липогенеза, липолиза, а также адипогенеза [23]. Значимым механизмом патофизиологического действия витамина D на выраженность метаболических нарушений является подавление процессов воспаления посредством снижения продукции провоспалительных цитокинов и, совместно с адипонектином, улучшение чувствительности тканей к инсулину [25]. Вышеуказанные механизмы действия витамина D позволяют считать его дефицит самостоятельным фактором риска МС и сердечнососудистых заболеваний [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У молодых мужчин с НАЖБП низкая концентрация витамина D в сыворотке крови ассоциирована как с выраженностью стеатоза печени, так и с компонентами метаболического синдрома, а именно: висцеральным ожирением, уровнем инсулинемии и индексом инсулинорезистентности. Своевременное выявление и коррекция дефицита витамина D, может положительно повлиять на тяжесть метаболических нарушений и прогрессирование НАЖБП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. с соавт. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(6):31–41.
- Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41. (In

Russ.).

2. Jichitu A, Bungau S, Stanescu AMA et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular comorbidities: pathophysiological links, diagnosis, and therapeutic management. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):689. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040689>.
3. Schwenger KJP, Bolzon C, Li C et al. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: the role of the gut bacteria. *Eur J Nutr*. 2019;58:1771–1784. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1844-5>.
4. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2017;15(1):45. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0806-8>.
5. Еганн Р.А. Роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиосо-матика*. 2018;9(1):47–53. <https://doi.org/10.26442/2221-7185>.
6. Eganyan RA. The role of non-alcoholic fatty liver disease in the development of cardiovascular diseases. *Cardiosomatics*. 2018;9(1):47–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/2221-7185>.
7. Targher G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65(3):589–600. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.013>.
8. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):471–478. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1773>.
9. Tenenbaum A, Klempfner R, Fisman EZ. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:159. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0159-y>.
10. Meyersohn NM, Mayrhofer T, Corey KE et al. Association of Hepatic Steatosis with Major Adverse Cardiovascular Events, Independent of Coronary Artery Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(7):1480–1488.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.030>.
11. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
12. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(3):353–373. <https://doi.org/10.4065/81.3.353>.
13. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1535–1541. <https://doi.org/10.2215/CJN.01160308>.
14. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):820–825. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.820>.
15. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE et al. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J*. 2008;7:4. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-4>.
16. Kull M, Kallikorm R, Lember M. Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels. *Intern Med J*. 2009;39(4):256–258. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2009.01900.x>.
17. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56(4):1010–1013. <https://doi.org/10.2337/db06-1656>.
18. Kong J, Li YC. Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(5):E916–924. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00410.2005>.
19. Ljunghall S, Lind L, Lithell H et al. Treatment with one-alpha-hydroxycholecalciferol in middle-aged men with impaired glucose tolerance – a prospective randomized double-blind study. *Acta Med Scand*. 1987;222(4):361–367. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1987.tb10684.x>.
20. Abboud M, Liu X, Fayet-Moore F et al. Effects of vitamin D status and supplements on anthropometric and biochemical indices in a clinical setting: a retrospective study. *Nutrients*. 2019;11(12):3032. <https://doi.org/10.3390/nu11123032>.
21. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690–693. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>.
22. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. с соавт. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60–84. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
23. Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology = Problemy Endokrinologii*. 2016;62(4):60–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
24. Каронова Т.Л., Шмонина И.А., Андреева А.Т. с соавт. Дефицит витамина D: причина или следствие ожирения? *Consilium Medicum*. 2016;18(4):49–52. <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94456>.
25. Karonova TL, Shmonina IA, Andreeva AT et al. Vitamin D deficiency: the cause or the result of obesity? *Consilium Medicum*. 2016;18(4):49–52. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.4.49-52.
26. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Михеева Е.П. с соавт. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитоклинов у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(6):19–23.
27. Karonova TL, Grineva EN, Mikheeva EP et al. The level of vitamin D and its relationship with the amount of fatty tissue and adipocytokine content in the women of reproductive age. *Problems of Endocrinology = Problemy Endokrinologii*. 2012;58(6):19–23. (In Russ.).
28. Кузнецова А.Ф., Слободенюк Т.Ф. Взаимосвязь ожирения и дефицита витамина D. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;1:89–103. https://doi.org/2485/19986173_2020_1_89.
29. Kuznetsova AF, Slobodenyuk TF. The correlation between obesity and deficiency of vitamin D. *Transbaikalian Medical Bulletin = Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2020;1:89–103. (In Russ.). https://doi.org/2485/19986173_2020_1_89.

25. Jeffery LE, Burke F, Mura M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit t cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory t cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol.* 2009;183(9):5458–5467. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803217>.

26. Chowdhury R, Stevens S, Ward H. et al. Circulating vitamin D, calcium and risk of cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2012; 27(8):581–591. <https://doi.org/10.1007/s10654-012-9729-z>.

Сведения об авторах

С.В. Яковлева

– аспирант, заведующая отделением терапии,
ysv9090831979@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-6945-5060>

И.Ю. Пирогова

– доктор медицинских наук, irina_pirogova@inbox.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-1278-3746>

Information about authors

S.V. Yakovleva

– Postgraduate student, Head of the Therapy
Department, ysv9090831979@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-6945-5060>

I.Yu. Pirogova

– Doctor of Science (Medicine),
irina_pirogova@inbox.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-1278-3746>

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза не требуется.

Информированное согласие

Все участники исследования подписали информированное согласие.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The authors state that there is no external funding for the study.

Ethics approval is not required.

Informed consent

All study participants signed an informed consent.

Статья поступила в редакцию 06.12.2022; одобрена после рецензирования 20.02.2023; принята к публикации 02.05.2023.

The article was submitted 06.12.2022; approved after reviewing 20.02.2023; accepted for publication 02.05.2023.