

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-229-9-96-109>

Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени у худых пациентов. Проблемы диагностики и лечения

Заботина Е.Е., Хабарова Ю.А., Стукова Н.Ю.

ООО «Клиника Фомина Мичуринский», (Мичуринский пр., д. 15А, г. Москва, 119192, Россия)

Для цитирования: Заботина Е.Е., Хабарова Ю.А., Стукова Н.Ю. Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени у худых пациентов. Проблемы диагностики и лечения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(9):96–109. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-96-109

✉ Для переписки:

Заботина

Екатерина

Евгеньевна

zabotina_vir@mail.ru

Заботина Екатерина Евгеньевна, к.м.н., врач гастроэнтеролог-гепатолог

Хабарова Юлия Александровна, к.м.н., главный гастроэнтеролог; зав. отделением гастроэнтерологии и эндоскопии госпиталя на Мичуринском

Стукова Наталья Юрьевна, к.м.н., врач гастроэнтеролог-гепатолог

Резюме

Актуальность. Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) занимает первое место среди всех заболеваний печени с тенденцией к дальнейшему росту заболеваемости. Пациенты с МАЗБП и нормальным весом являются особой когортой, трудной для диагностики и лечения.

Цель исследования: анализ литературы по теме патогенеза, прогноза заболевания и тактике ведения худых пациентов с МАЗБП.

Материалы и методы. Проведен поиск литературных источников в базах данных PubMed и Google Scholar, посвященных НАЖБП или МАЗБП, в том числе у взрослых пациентов с индексом массы тела менее 25 кг/м² для общей популяции и менее 23 кг/м² для азиатской популяции.

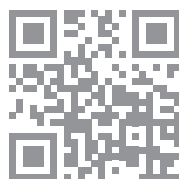
Обсуждение. МАЗБП наблюдается преимущественно у лиц с ожирением и/или сахарным диабетом 2 типа, но 7%–20% пациентов с МАЗБП имеют нормальный вес. Это особый фенотип заболевания со сложным патогенезом, включающим висцеральное ожирение, саркопению, генетический полиморфизм, измененный профиль микробиоты и поведенческие факторы. Худые пациенты с МАЗБП имеют высокую распространенность метаболических нарушений (артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа), а также повышенную смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний печени и всех причин, по сравнению со здоровыми людьми. У них может развиваться тот же спектр поражения печени (стеатогепатит, фиброз, цирроз), что и у лиц с МАЗБП и ожирением. В статье рассмотрены диагностические подходы при МАЗБП у худых, требующие исключения альтернативных причин стеатоза, а также выявления групп риска прогрессирующего поражения печени. Обсуждены проблемные аспекты лечения: отсутствие эффективной медикаментозной терапии, необходимость модификации метаболических факторов и образа жизни.

Заключение. Полученные данные не позволяют считать МАЗБП у худых доброкачественным заболеванием. В данной когорте необходимо проводить диагностику стадии поражения печени и ранний скрининг кардиометаболических нарушений.

Ключевые слова: метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, худой пациент, метаболический синдром

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: VMJSJQ





Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease in lean patients. Diagnostic and treatment challenges

E.E. Zabolina, Yu.A. Khabarova, N.Yu. Stukova

Fomina Michurinsky Clinic LLC, (15A, Michurinsky Ave., Moscow, 119192, Russia)

For citation: Zabolina E.E., Khabarova Yu.A., Stukova N.Yu. Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease in lean patients. Diagnostic and treatment challenges. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(9): 96–109. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-96-109

✉ **Corresponding author:**

Ekaterina E. Zabolina

zabolina_vir@mail.ru

Ekaterina E. Zabolina, M.D., gastroenterologist –hepatologist; ORCID: 0009–0009–4045–0245

Yulia A. Khabarova, M.D., PhD, chief gastroenterologist; the head of gastroenterology and endoscopy department of the hospital on Michurinsky; ORCID: 0009–0001–4606–6852

Natalia Yu. Stukova, M.D., gastroenterologist –hepatologist; ORCID: 0009–0006–2629–0896

Summary

Relevance. Metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD) became the first pathology among all liver diseases with a tendency for further increase in incidence. Patients with MASLD and normal weight are a special cohort that is difficult to diagnose and treat.

The purpose: to analyze the literature about pathogenesis, prognosis of the disease and management of lean patients with MASLD.

Materials and methods. The search of the literature devoted to NAFLD or MASLD was conducted in the PubMed and Google Scholar databases, these articles included adult patients with a body mass index of less than 25 kg/m² for the general population and less than 23 kg/m² for the Asian population.

Discussion. MASLD is observed mainly in individuals with obesity and/or type 2 diabetes mellitus, but 7%–20% of patients with MASLD have a normal weight. This is a specific disease phenotype with a complex pathogenesis including visceral obesity, sarcopenia, genetic polymorphism, altered microbiota profile and behavioral factors. Lean patients with MASLD have a high prevalence of metabolic disorders (arterial hypertension, dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus) and increased mortality from cardiovascular diseases, liver diseases and all causes, compared with healthy people. They can develop the same spectrum of liver damage (steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis) as individuals with MASLD and obesity. The article describes diagnostic approaches for MASLD in lean people, requiring the exclusion of alternative causes of steatosis, as well as the high risk groups identification. The treatment challenges are the lack of effective pharmacological therapy, the necessity of metabolic factors and lifestyle modification.

Conclusion. The obtained data do not allow us to consider MASLD in lean patients as a benign disease. In this cohort, it is necessary to diagnose the stage of liver damage and to screen for cardiometabolic disorders early.

Keywords: metabolic-associated steatotic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, lean patient, metabolic syndrome

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) стала наиболее распространенной хронической патологией печени (до 30% в популяции) с тенденцией к дальнейшему росту заболеваемости [1, 2]. Помимо поражения печени, МАЗБП является фактором риска развития сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний почек и смертности от всех причин [3]. Новый термин МАЗБП объединяет

различные состояния – стеатоз печени, ассоциированный с метаболической дисфункцией, стеатогепатит, ассоциированный с метаболической дисфункцией, а также фиброз и цирроз печени [1].

МАЗБП наблюдается преимущественно у лиц с ожирением и/или сахарным диабетом 2 типа, но 7%–20% пациентов с МАЗБП имеют нормальный вес [4,5]. Для этой группы применяется термин «lean NAFLD», в более поздних изданиях – «lean MASLD»

[5, 6] или «МАЗБП у худых пациентов». Данная когорта имеет особый фенотип – «метаболически тучные люди с нормальным весом» с характерными проявлениями метаболического синдрома (артериальной гипертензией, дислипидемией и диабетом 2 типа) [3, 7]. У таких пациентов может развиваться тот же спектр поражения печени (стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз), что и у лиц с ожирением [8, 9].

Материалы и методы

Проведен поиск литературных источников в базах данных PubMed и Google Scholar, посвященных НАЖБП или МАЗБП, в том числе у взрослых

Важными аспектами в ведении худых пациентов с МАЗБП врачом-клиницистом являются исключение альтернативных причин стеатоза, выявление групп высокого риска неблагоприятных исходов и выбор лечебной тактики. Для этих целей разработаны алгоритмы поэтапного диагностического поиска, стадирования поражения печени и выбора терапии.

пациентов с индексом массы тела менее 25 кг/м² для общей популяции и менее 23 кг/м² для азиатской популяции.

Результаты и обсуждение

Новая номенклатура МАЗБП

В 2023 г ассоциациями по изучению печени (AASLD, EASL, ALEN и др.) создан консенсус на основе метода Дельфи, в котором термин «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) изменен на термин «метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени» (metabolic dysfunction associated steatotic liver disease, MASLD). К данной нозологической форме относится стеатоз печени в сочетании с кардиометаболическими критериями [10].

Российские эксперты поддержали переход к новой номенклатуре [11]. Ввиду трудностей

внедрения официальным термином для медицинской документации остается «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП), но терминология «метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени» может использоваться в публикациях [11]. Кроме того, когортные исследования показали, что изменение номенклатуры не повлияло на достоверность результатов ранних исследований, представленных в терминологии НАЖБП [12, 13]. Поэтому в статье используется новый термин МАЗБП со ссылками на более ранние исследования по НАЖБП.

Фенотип худого пациента с МАЗБП

Диагноз МАЗБП у худых пациентов выставляется при наличии МАЗБП у лиц с ИМТ < 25 кг/м² (неазиатская раса) или ИМТ <23 кг/м² (азиатская раса) [4]. Более низкий порог ИМТ у азиатов обусловлен повышенным риском висцерального ожирения, метаболических осложнений и высокой частотой встречаемости МАЗБП в данной этнической группе [14, 15].

Хотя ИМТ наиболее часто используется для диагностики ожирения, он недостаточно точно оценивает содержание и распределение жировой ткани в организме. Известно, что у людей с избыточным развитием абдоминального жира (важного маркера висцерального ожирения) выше риск инсулинорезистентности и метаболического синдрома даже при нормальном весе [16]. Такой фенотип определен как «метаболически тучные люди с нормальным весом» (metabolically obese, normal-weight, MONW), он характеризуется наличием висцерального ожирения, саркопении и кардиометаболических рисков [7]. *Kim D с соавт.* была

продемонстрирована тесная связь висцерального ожирения с развитием МАЗБП у лиц с нормальным весом [17]. Другие исследования также показали, что избыток абдоминального жира и саркопении являются сильными предикторами развития МАЗБП и ее неблагоприятного течения [18, 19].

Фенотип MONW можно диагностировать с помощью простого метода – измерения окружности талии и соотношения размеров талии и бедер. В таблице 1 демонстрируются предложенные ВОЗ пороговые значения данных параметров, при превышении которых можно предполагать наличие у пациента висцерального ожирения, кардиометаболических факторов риска (артериальной гипертензии, повышенного уровня холестерина и глюкозы), а значит и МАЗБП [20].

Для диагностики висцерального ожирения также могут быть использованы инструментальные методы – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, биоэлектрическая импедансная спектроскопия и МРТ [21, 22, 23].

Таблица 1. Окружность талии и соотношение талия/бедра. Пороговые значения и риск метаболических осложнений (ВОЗ 2008).

Показатель	Пороговые значения	Риск метаболических осложнений
Окружность талии	>94 см (М); >80 см (Ж)	Повышен
Окружность талии	>102 см (М); >88 см (Ж)	Значительно повышен
Отношение талия/бедра	≥0,90 см (М); ≥0,85 см (Ж)	Значительно повышен

Таблица 2.
Распространенные
альтернативные
причины пораже-
ния печени у «ху-
дых» пациентов
с подозрением на
МАЗБП.

Заболевание	Диагностика	Лечение
Скрытое употребление алко- голя	Тесты CAGE, AUDIT, AUDIT-C. Углеводдефицитный трансферрин – биомаркер хронического употребления алкоголя.	Консультирование по отказу от алкоголя
Гепатит С	ПЦР РНК ВГС, анти-ВГС	Противовирусная терапия пре- паратами прямого действия
Целиакия	Антитела к тканевой трансглутаминазе IgA	Безглютеновая диета
Гипотиреоз	ТТГ	Левотироксин
Лекарственное поражение печени	Лекарственный анамнез: метотрексат, амиодарон, кортикостероиды, вальпроевая кислота, тетрациклин и амфетамины. Лекарства от ВИЧ (диданозин, ставудин и зидовудин).	Рассмотрите альтернативные лекарства, если это возможно.

Критерии диагностики

Диагноз МАЗБП традиционно является диа-
гнозом исключения и может быть выставлен при
наличии стеатоза печени (по данным визуализи-
рующих методов исследования или гистологии)
и отсутствии других причин, способствующих
накоплению жира в печени, таких как прием ал-
коголя в гепатотоксичных дозах (≥ 20 СД в день
для женщин и ≥ 30 СД для мужчин), некоторых
лекарственных препаратов, вирусных гепатитов
или наследственных заболеваний [24].

В 2024 г в РФ приняты *новые диагностические
критерии МАЗБП*, среди которых учитываются
кардиометаболические факторы:

1. Стеатоз печени, выявленный методами визуаль-
ной диагностики (ультразвуковое или другие
исследования) либо гистологически при выпол-
нении биопсии печени, в сочетании с одним или
более из нижеперечисленных факторов кардио-
метаболического риска.
2. Факторы кардиометаболического риска / риска
развития МАЗБП (согласно текущей термино-
логии – НАЖБП):
 - индекс массы тела > 25 кг/м² (европеоиды)
или 23 кг/м² (азиаты), или окружность талии
 > 94 см (муж.), 80 см (жен.), или другие этни-
ческие эквивалентные показатели;
 - глюкоза натощак $> 5,6$ ммоль/л, или постпран-
диальная глюкоза $> 7,8$ ммоль/л, или HbA1c
 $> 5,7\%$, или сахарный диабет 2-го типа, или
лечение сахарного диабета 2-го типа;
 - артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. или
гипотензивное лекарственное лечение;

Патогенез

Патогенез МАЗБП у худых пациентов не до конца
изучен. В настоящее время рассматривается кон-
цепция мультифакторного патогенеза МАЗБП
в целом. Ключевым моментом является накопле-
ние свободных жирных кислот в печени, которые
поступают из адипоцитов или при избыточном
употреблении жиров в пищу, а также образуются
в результате липогенеза de novo [25]. Механизм
развития МАЗБП включает множество парал-
лельных процессов – инсулинорезистентность, ли-
потоксичность, воспаление, дисбаланс цитокинов
и адипокинов, активация иннантного иммунитета
и микробиоты, воздействие экологических и гене-
тических факторов [26, 27].

- триглицериды в плазме $\geq 1,70$ ммоль/л или
липидснижающее лечение;
- холестерин ЛПВП в плазме $< 1,0$ ммоль/л
(муж.) и $< 1,3$ ммоль/л (жен.) или липидсни-
жающее лечение [10, 11].

При необходимости выполняется тест НОМА-IR
(оценка гомеостатической модели инсулиноре-
зистентности) и пероральные тесты для оценки
толерантности к глюкозе [10, 11]. При отсутствии
кардиометаболических факторов риска необходи-
мо исключить другие причины стеатоза печени [4].

Американской гастроэнтерологической ассо-
циацией (*American Gastroenterological Association*;
AGA) в экспертном обзоре, посвященном диагно-
стике и лечению НАЖБП у худых пациентов, пред-
лагается поэтапный алгоритм диагностического
поиска [4]. В первую очередь следует рассмотреть
наиболее распространенные причины стеатоза
(скрытое употребление алкоголя, лекарственные
причины, вирусные инфекции, целиакия, гипо-
тиреоз) (табл. 2).

При исключении данной этиологии и опреде-
ленном клиническом подозрении рекомендуется
приступить ко второму этапу для диагностики
более редких причин (табл. 3).

По мнению экспертов, скрининг МАЗБП следу-
ет проводить у пациентов старше 40 лет с сахарным
диабетом 2 типа. Также необходимо исключить
МАЗБП у лиц с дислипидемией, артериальной
гипертензией, повышенными ферментами печени
или случайно выявленным стеатозом [4].

Younes с соавт. предложен патогенез развития
МАЗБП у худых людей (рис. 1) [28].

В патогенезе предполагается сочетанное влия-
ние немодифицируемых генетических факторов
и модифицируемых факторов, связанных с обра-
зом жизни [29].

Важную роль в накоплении жира в пече-
ни играет генетическая предрасположенность.
Известно множество генов (PNPLA3 I148M,
TM6SF2 E167K, MBOAT7, GCKR, HSD17B13), по-
лиморфизм которых влияет как на развитие сте-
атоза печени, так и на неблагоприятное течение
МАЗБП [30]. PNPLA3 и TM6SF2 являются наи-
более широко изученными генами, связанными

Таблица 3.
Диагностический
поиск более
редких причин
стеатоза печени,
в зависимости
от клинического
течения.

Клиническое течение	Диагноз	Диагностический инструмент	Клиническое управление
Мышечная слабость и/ или неврологические симптомы Низкий уровень щелоч- ной фосфатазы	Болезнь Вильсона	Церулоплазмин (низкий) 24-часовой уровень меди в моче	Терапия хелаторами меди
Хроническая обструктив- ная болезнь легких Семейный анамнез	Дефицит α-1 антитрип- сина	Генетическое тестиро- вание	Инфузии белка α-1-анти- трипсина Трансплантация легких/ печени
Беременность	Острая жировая дистро- фия печени у беременных (HELLP-синдром) (гемо- лиз, повышение уровня печеночных ферментов, низкий уровень тромбо- цитов)	Биохимические тесты печени УЗИ печени Количество тромбоцитов	Родоразрешение
Нерегулярные менстру- ации Гирсутизм Акне Облысение по мужскому типу Бесплодие	Синдром поликистоза яичников	Тестостерон Лютеинизирующий гормон Фолликулостимулирую- щий гормон	Гормональная контра- цепция
Снижение мышечной силы Низкий рост Дислипидемия	Гипопитуитаризм/дефи- цит гормона роста	Низкий уровень гормона роста	Направление к эндокри- нологу
Нарушения липидного обмена	Гипобеталиппротеине- мия	Низкий уровень тригли- церидов, аполипопротеи- на В, ЛПНП	Витамин Е
Нарушения липидного обмена	Недостаточность АВНD5	Повышенный уровень триглицеридов и ЛПНП Генетическое тестиро- вание	Семейное консультиро- вание
Гепатомегалия Микровезикулярный стеатоз Спленомегалия Мальабсорбция Стеаторея Липидные нарушения	Дефицит лизосомальной кислой липазы	Высокий уровень ЛПНП Низкий уровень ЛВП Активность фермента лизосомальной кислой липазы	Лечение себелипазой альфа
Липодистрофия	Синдромы семейной ча- стичной липодистрофии Вторичная липодистро- фия вследствие ВИЧ	Низкий уровень лептина	Заместительная терапия лептином
Мышечная слабость и утомляемость	Митохондриальные нару- шения	Повышенный уровень лактата	Диетические ограниче- ния/добавки
Изменения психического статуса	Нарушения цикла моче- вины (дефицит орнитин- транскарбамилазы или дефицит кабаоилфос- фатсинтетазы I)	Высокий уровень аммиа- ка в крови	Предотвращение избы- точного образования аммиака.

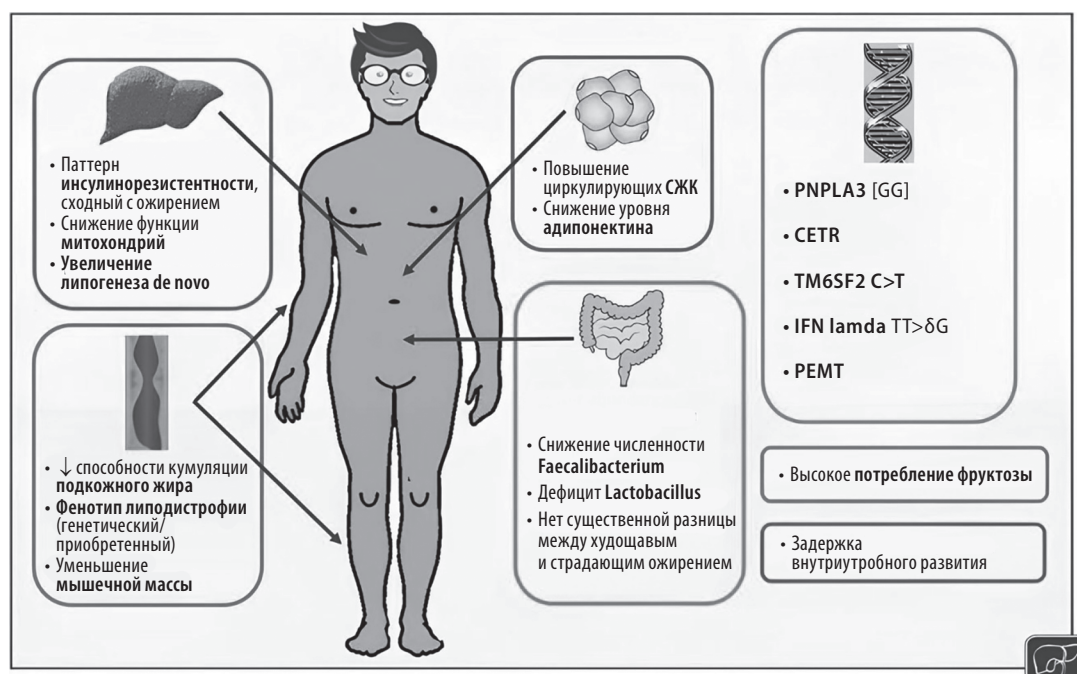
с МАЖБП у худых людей. Так, миссенс-варианты GG и CG гена PNPLA3 (rs738409) связаны с тяжестью стеатоза, стеатогепатита, фиброза, цирроза и риском развития ГЦК у пациентов с ожирением и без него [29]. Носительство аллеля TM6SF2 rs58542926 C>T ассоциировано с повышенным риском прогрессирования фиброза печени при МАЖБП, независимо от возраста, веса, диабета и генотипа PNPLA3 [31]. А пациенты без ожирения и полиморфизмом гена GSKR (аллель T rs1260326 и rs780094) были склонны к прогрессированию МАЖБП и развитию выраженного фиброза [32].

Значимым патофизиологическим аспектом в развитии МАЖБП у худых лиц является низкий уровень адипонектина [33, 34]. Этот гормон регулирует уровень глюкозы и расщепление жирных кислот, а также обладает противовоспалительной и антифибротической активностью [35]. Исследование, проведенное в Тайване *Li с соавт.*, показало, что соотношение уровней адипонектина и лептина может быть маркером раннего выявления МАЖБП при нормальном весе [36]. Доказана роль кишечной микробиоты в развитии МАЖБП. Стеатоз печени связан с более низким уровнем *Bacteroidetes*, более высоким

Рисунок 1.

Патофизиологические детерминанты неалкогольной жировой болезни печени у худых людей (по Юнес с соавт. с изменениями)

Figure 1. Pathophysiological determinants of nonalcoholic fatty liver disease in lean subjects (Younes et al. with modifications)



Примечания:

СЖК – свободные жирные кислоты; PNPLA3 – белок 3, содержащий домен пататин-подобной фосфолипазы; TM6SF2 – трансмембранный член 6 суперсемейства 2; CETP – белок-переносчик эфиров холестерина; IFN – интерферон; PEMT – фосфатидилэтанолламин N-метилтрансфераза; ТЭ – транзитная эластография

уровнем *Prevotella* и *Porphyromonas* и с большим количеством бактерий, продуцирующих этанол [37]. Duarte с соавт. описали значительную разницу в количестве *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* у пациентов с метаболически-ассоциированным стеатогепатитом (МАСГ), по сравнению с контрольной группой. При этом у худых пациентов с МАСГ содержание *Faecalibacterium* и *Ruminococcus* было в 3 раза ниже, а также наблюдался дефицит *Lactobacilli*, по сравнению с пациентами с ожирением [37].

Помимо нарушенного профиля кишечной микробиоты, существуют доказательства о более высоком уровне провоспалительных цитокинов у худых пациентов с МАЖБП, по сравнению со здоровыми людьми [38].

Martínez-Domínguez с соавт. выявили более высокую распространенность МАЖБП у худых пациентов с ВЗК (21,3%), по сравнению с пациентами без ВЗК (10%). Сделан вывод, что ВЗК у пациентов с нормальным весом может быть фактором риска развития МАЖБП, независимо от метаболических факторов и предшествующего анамнеза системного использования стероидов [39].

Тактика ведения пациентов

Американской Гастроэнтерологической Ассоциацией (American Gastroenterological Association; AGA) предложен алгоритм ведения и лечения худых пациентов с НАЖБП (рис. 2) [4], который может быть применим и к худым пациентам с МАЖБП.

В соответствии с данным алгоритмом, при выявлении стеатоза печени следует оценить

Ряд исследований продемонстрировали взаимосвязь между задержкой внутриутробного развития, низкой массой тела при рождении и развитием МАЖБП в более позднем возрасте [40, 41]. Показано, что при задержке роста плода развивается инсулинорезистентность, которая сохраняется в течение детства и взрослой жизни. Это является предиктором для развития и более тяжелого течения МАЖБП у пациентов с нормальным весом [28, 42].

Среди модифицируемых факторов, предрасполагающих к развитию метаболического синдрома и МАЖБП, выделяют неправильный образ жизни (гиподинамия), повышенное употребление тугоплавких жиров и фруктозы в составе сладких газированных напитков [43, 44, 45].

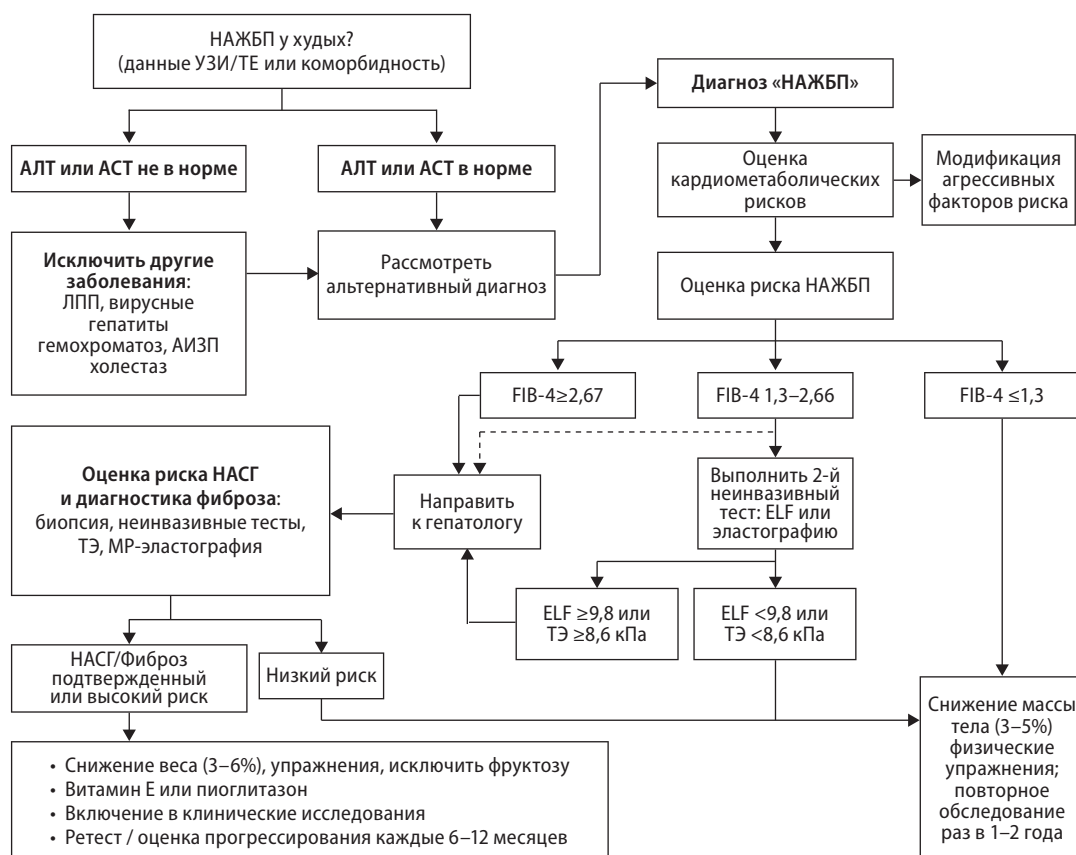
К патологическим изменениям, которые являются следствием сочетанного действия немодифицируемых и модифицируемых факторов и участвуют в патогенезе МАЖБП у худых, исследователи относят саркопению, повышенный уровень глюкозы, дислипидемию [46, 47]. Поэтому распространенными факторами риска МАЖБП закономерно являются метаболический синдром, артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа.

биохимические показатели (АЛТ АСТ) и исключить альтернативные причины как повышения печеночных тестов, так и стеатоза [4]. Подтверждение диагноза МАЖБП также требует оценки кардиометаболических критериев, изложенных выше.

Главным фактором, определяющим тактику ведения пациента, является стадия фиброза печени. Известно, что клинически значимый фиброз

Рисунок 2.
Алгоритм ведения
и лечения «худых»
пациентов с подо-
зрением на НАЖБП
(по Michelle T. Long
с соавт.)

Figure 2.
Management and
treatment algo-
rithm in patients
with suspected
lean NAFLD (Mi-
chelle T. Long et al.).



(F2 и выше) связан с неблагоприятным течением МАЖБП и повышенным риском смертности от всех причин и заболевания печени [48, 49]. Для диагностики фиброза печени при МАЖБП рекомендовано использование следующих неинвазивных методов: расчет непатентованных индексов FIB-4 и NAFLD fibrosis score (NFS), выполнение транзитной эластографии печени (ТЭ) или МР-эластографии [4, 27]. Исследования показали, что методы неинвазивной диагностики фиброза у худых пациентов с МАЖБП имеют большую точность, чем у лиц с ожирением [50].

Пациенты с отсутствием значимого фиброза печени (показатель FIB-4 < 1,3) относятся к низкому риску неблагоприятного течения МАЖБП. Им рекомендуется модификация образа жизни и повторное исследование каждые 1–2 года [4]. В случае неопределенного результата FIB-4 1,3–2,66 для подтверждения стадии и прогноза при МАЖБП показано выполнение других неинвазивных исследований – транзитной эластографии печени или расчет патентованного индекса ELF (недоступен в РФ). При выявлении клинически значимого фиброза (ТЭ ≥ 8,6 кПа или ELF ≥ 9,8)

необходимо провести диагностику метаболически-ассоциированного стеатогепатита (МАСГ), т.к. данная стадия МАЖБП связана с прогрессированием фиброза, развитием цирроза и рака печени и является показанием для медикаментозной терапии [26, 27].

«Золотым стандартом» для выявления МАСГ и определения стадии фиброза печени является биопсия печени [51]. Большинство неинвазивных тестов (FAST, NIS-4 и т.д., МР-эластография), рекомендованных АГА для оценки стеатогепатита и фиброза как альтернатива биопсии [4], недоступны в РФ. Это позволяет считать биопсию окончательным методом диагностики МАСГ, а также других причин поражения печени, если они не могут быть определены с помощью рутинного тестирования [1].

При подтверждении стеатогепатита и клинически значимого фиброза печени пациентам с МАЖБП, наряду с немедикаментозными методами (модификация образа жизни), рекомендуется фармакотерапия и наблюдение каждые 6–12 месяцев для оценки прогрессирования заболевания [4].

Риски и прогнозы

Несмотря на то, что худые пациенты с МАЖБП имеют более благоприятный метаболический профиль, у них также может развиваться полный спектр поражения печени [28]. По данным метаанализа 93 исследований (с участием более 10 миллионов человек), среди людей с МАЖБП без ожирения или с нормальным весом 39,0% имели неалкогольный стеатогепатит, 29,2% имели значительный

фиброз (стадия ≥ 2), у 3,2% диагностирован цирроз печени [14].

Проведено множество исследований, где сравнивалась частота неблагоприятных исходов со стороны печени у лиц с МАЖБП с ожирением и нормальным весом. Некоторые наблюдения демонстрируют меньшую частоту выраженного фиброза и цирроза у худых пациентов [52, 53].

Напротив, немало экспертов сообщает о сходной и даже более высокой частоте развития цирроза в этой группе [54–57]. В ретроспективном когортном исследовании *Hagström с соавт.*, которое охватило 20-летний период наблюдения, худые пациенты с МАЖБП при исходно низких стадиях фиброза имели более высокую вероятность развития тяжелого поражения печени, по сравнению с пациентами с МАЖБП и ожирением. Авторы объясняют такой парадоксально высокий риск генетической предрасположенностью и нездоровым образом жизни [57].

Кроме того, среди предикторов прогрессии фиброза печени выделяются кардиометаболические факторы (сахарный диабет, артериальная гипертензия) [58] и возраст ≥ 65 лет [59].

Исследования демонстрируют отсутствие различий в частоте заболеваемости раком различных локализаций, в том числе рака печени, среди худых людей с МАЖБП и у людей с МАЖБП и ожирением [60, 61].

Также получены данные о более высокой смертности от всех причин и неблагоприятных событий со стороны печени (декомпенсированный цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома) среди худых пациентов с МАЖБП, по сравнению с МАЖБП и ожирением [61, 62, 63]. Ретроспективное исследование *Wijarnpreecha K с соавт.* с участием 32 000 человек показало, что пациенты с МАЖБП и нормальным весом имели достоверно более высокую смертность с частотой на 1000 человеко-лет 16,67, 10,11, 7,37 и 8,99 в группах худых людей, людей с избыточной массой тела, ожирением 1 степени и ожирением 2–3 степени соответственно [61].

Известно, что НАЖБП в исходной терминологии является мультисистемным заболеванием и повышает риск развития сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек из-за общности патогенетических звеньев. Несмотря на то, что неблагоприятные последствия со стороны печени (развитие цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы) могут иметь фатальный исход, основной причиной смерти при НАЖБП являются сердечно-сосудистые

заболевания (ССЗ) [64]. Включение кардиометаболических нарушений в критерии диагностики МАЖБП позволило расширить когорту таких пациентов и было показано, что МАЖБП связана с еще более высоким риском сердечно-сосудистых событий [55, 65]. Получены доказательства, что МАЖБП у лиц с нормальным весом является предиктором метаболического синдрома, прежде всего артериальной гипертензии и диабета [66]. Поэтому данная когорта имеет более высокий риск ССЗ и общей смертности, по сравнению с лицами без МАЖБП [67].

Имеют ли худые пациенты с МАЖБП меньший риск развития сердечно-сосудистых осложнений и диабета, чем люди с МАЖБП и ожирением? Данные на этот счет разноречивы.

Ряд исследований свидетельствует о меньшей частоте артериальной гипертензии, диабета и метаболического синдрома в данной когорте [68, 69, 70]. Однако эти работы оценивали людей с НАЖБП без учета кардиометаболических критериев новой номенклатуры МАЖБП. Мета-анализ *Lim GEH с соавт.* с участием более 300 000 пациентов показал, что факторы риска у лиц с НАЖБП и МАЖБП отличаются и МАЖБП в большей степени связана с гипертензией, диабетом и нарушением липидного профиля, по сравнению с НАЖБП [71].

По некоторым данным, частота ССЗ у худых людей с МАЖБП и людей с МАЖБП и ожирением может быть сопоставима [72]. Худые пациенты подвержены более высокому риску декомпенсации заболевания почек [73], а также более высокому риску смертности от ССЗ и всех причин [74]. Недавний мета-анализ *Nso Nso с соавт.* показал, что у пациентов с МАЖБП и нормальным весом вероятность смертности от ССЗ выше на 50%, по сравнению с лицами с ожирением [75].

Результаты приведенных нами исследований подчеркивают, что МАЖБП у худых людей не является доброкачественным заболеванием. Данная когорта пациентов имеет значимый риск прогрессирующего заболевания печени и смертности, поэтому нуждается в раннем скрининге кардиометаболических заболеваний.

Немедикаментозная терапия МАЖБП у худых пациентов

Изменение образа жизни, которое включает в себя диету и физическую активность для достижения потери веса, является главным аспектом лечения МАЖБП, т.к. снижение массы тела связано с уменьшением жировой ткани в печени [76, 77]. Интервенционное исследование с гистологическими конечными точками показало, что потеря веса $\geq 5\%$ от общей массы тела может уменьшить стеатоз печени, потеря веса $\geq 7\%$ может привести к разрешению стеатогепатита, а потеря веса $\geq 10\%$ – к регрессу фиброза печени [78]. При этом снижение веса может привести к ремиссии МАЖБП у большинства пациентов, независимо от исходной массы тела [79, 80]. По данным долгосрочного клинического исследования *Wong VW с соавт.*, почти половина пациентов без ожирения, уменьшив вес на 3–5%, достигла ремиссии заболевания, как и лица с ожирением, снизившие вес на 7%–10% [79].

Таким образом, пациентам с МАЖБП и нормальным весом рекомендуется снижение веса на 3–5% от исходного, т.к. это может иметь те же гистологические преимущества, что и у пациентов с ожирением [76].

В то же время уменьшение висцеральной жировой ткани и снижение кардиометаболических рисков может произойти только с помощью диеты и физической активности, без значительной потери веса [81, 82, 83].

Тип питания при МАЖБП у «худых» пациентов требует дальнейшего изучения. Им рекомендовано соблюдение гипокалорийной диеты (снижение на ≥ 500 ккал/сут от исходного уровня) из-за ее положительного влияния на уменьшение стеатоза, окружность талии и снижение липопротеинов низкой плотности [76]. При МАЖБП доказана эффективность средиземноморской диеты в отношении снижения уровня липидов в печени

и улучшения кардиометаболического здоровья [84, 85, 86]. Этот стиль питания предусматривает ограничение сахара, ультрапереработанных продуктов [87], красного и обработанного мяса и регулярное употребление овощей, фруктов, орехов, бобовых, цельнозерновых продуктов, оливкового масла и рыбы [88].

Высокое потребление фруктозы является хорошо известным фактором риска стеатоза печени и стеатогепатита, опосредованно через развитие постпрандиальной гипертриглицеридемии, инсулинорезистентности и висцерального ожирения [89]. Поэтому пациентам с МАЖБП и нормальным весом может быть полезным уменьшить употребление подслащенных фруктозой и сахаром напитков [4].

При МАЖБП следует рассмотреть возможность регулярной физической активности: 150–300 минут в неделю аэробных упражнений умеренной интенсивности или 75–150 минут в неделю аэробных упражнений высокой интенсивности в неделю [76]. Исследования показали, что регулярная физическая активность способствует редукции стеатоза и висцерального жира [90], а также связана со снижением риска фиброза (измеряемого неинвазивными маркерами), цирроза

печени и смертности от всех причин [91, 92, 93]. Необходимость физической активности обоснована, в том числе, профилактикой саркопении у пациентов с МАЖБП, т.к. потеря веса может уменьшить мышечную массу [94, 95].

Пациенты с МАЖБП, независимо от веса, должны ограничить употребление алкоголя, а курящие пациенты должны полностью избегать его [76]. Любые количества алкогольных напитков должны быть полностью запрещены пациентам с прогрессирующим фиброзом и циррозом [1], т.к. значительно повышают риск рака печени [96, 97].

Лицам с МАЖБП рекомендован отказ от курения из-за неблагоприятного влияния на здоровье в целом и, в частности, на состояние печени [1]. Помимо поражения легких, известна связь курения с нарушением липидного обмена, сердечно-сосудистыми осложнениями и риском рака различных локализаций [98]. При МАЖБП курение может влиять на прогрессирование фиброза и развитие рака печени [98, 99].

Таким образом, следование принципам здорового образа жизни является неотъемлемой частью лечения МАЖБП и снижает риск ее неблагоприятных исходов.

Проблемы фармакотерапии

В настоящее время не существует эффективного лекарственного препарата для лечения МАЖБП [26, 27]. Единственный препарат, который продемонстрировал улучшение гистологии печени при стеатогепатите и фиброзе, находится сейчас в III фазе исследования [100]. Однако фармакотерапия может быть назначена при стеатогепатите и клинически значимом фиброзе печени для снижения темпов прогрессирования до цирроза и рака печени. Для этой цели применяются препараты, которые показали преимущества при МАСГ в клинических исследованиях.

У худых пациентов с МАСГ, подтвержденным биопсией, но без диабета и цирроза может быть рассмотрено назначение *витамина E* 800 МЕ/сут [4], т.к. в исследованиях он уменьшал стеатоз печени и активность заболевания [101, 102]. Данные о безопасности высоких доз витамина E, полученные ранее (риск смерти, геморрагического инсульта, рака простаты) [103], не подтверждены в более поздних исследованиях [104, 105]. Тем не менее обновленные рекомендации EASL-EASD-EASO по лечению МАЖБП (2024 г.) трактуют влияние альфа-токоферола на смертность от ССЗ или рак простаты как «не установленное», а также отмечают отсутствие четких данных об улучшении гистологической картины и не рассматривают его в качестве таргетной терапии МАСГ [1].

Пациентам с гистологически подтвержденным МАСГ без цирроза возможно назначение *пиоглитазона* 30 мг/сут [4]. В исследованиях показана его роль улучшать воспаление и фиброз при МАЖБП у пациентов с диабетом и без него [101, 102], за счет снижения инсулинорезистентности и активации окисления свободных жирных кислот [106]. Наибольший эффект на гистологическую активность МАЖБП отмечен при применении комбинированной терапии витамином

и пиоглитазоном в течение 18 месяцев, без влияния на фиброз [107]. Но потенциальные побочные эффекты пиоглитазона (увеличение веса, остеопороз у женщин в постменопаузе, риск рака мочевого пузыря и сердечной декомпенсации) [108, 109] ограничивают его применение при МАЖБП. Кроме того, европейские эксперты указывают на отсутствие надежных доказательств гистологической эффективности пиоглитазона в отношении стеатогепатита и фиброза печени в крупных исследованиях III фазы и не рекомендуют его для лечения МАСГ [1].

Урсодезоксихолевая кислота (УХДК) – молекула с антиоксидантными, иммуномодулирующими, антиапоптотическими свойствами [110], которая неоднократно исследовалась в отношении потенциального влияния на стеатогепатит. Однако в рандомизированных исследованиях с гистологической оценкой УДХК не показала улучшение воспаления и фиброза [111, 112]. Нашими российскими коллегами проводилась оценка терапевтического эффекта УДХК в дозе 15 мг/кг при МАЖБП. Многоцентровое исследование *Маевской М.В. с соавт.* продемонстрировало нормализацию ферментов печени и улучшение липидного профиля через 3–6 мес приема УДХК без влияния на неинвазивные показатели фиброза [113]. Это согласуется с мнением большинства экспертов о биохимической эффективности УДХК при МАЖБП [114, 115], но в настоящее время не получено доказательств ее гистологических преимуществ [1].

Перспективными молекулами для фармакотерапии МАЖБП являются *агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)* и *ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (НГЛТ2)*. Данные препараты применяются для лечения сахарного диабета 2 типа, а также имеют положительное влияние на сердечно-сосудистых исходы [116].

Проводятся исследования их эффективности и при МАЖБП. Препарат из группы агонистов ГПП-1 семаглутид достоверно приводил к разрешению стеатогепатита в течение 18-месячного периода лечения, но не улучшал фиброз [117]. Препараты дапаглифлозин и ликоглифлозин (ингибиторы НГЛТ2) показали достоверное уменьшение стеатоза печени, подтвержденное с помощью МРТ-PDFF, и снижение АЛТ [118, 119]. Терапевтическая роль агонистов рецепторов ГПП-1 и НГЛТ-2 при МАЖБП требует дальнейшего изучения, поэтому в настоящее время они не рекомендованы для лечения МАСГ у худых пациентов. Но их применение может быть рассмотрено в данной когорте у лиц с диабетом 2 типа [4].

На данный момент единственным препаратом, который показал способность улучшать

гистологию печени при стеатогепатите и фиброзе в крупном регистрационном исследовании III фазы, является *ресметиром* [100]. Это пероральный бета-селективный агонист рецепторов гормонов щитовидной железы (ТНР-β)), работа которых нарушается при МАСГ, что приводит к митохондриальной дисфункции и снижению окисления жирных кислот [120]. *Harrison SA с соавт.* установили, что ресметиром в дозах 80 мг и 100 мг, по результатам биопсии, превосходил плацебо в отношении разрешения стеатогепатита и улучшения фиброза печени, по крайней мере, на одну стадию [100]. Однако в данное исследование были включены пациенты с ожирением (среднее значение ИМТ 35 кг/м²), поэтому эффективность ресметирома у худых пациентов с МАЖБП еще предстоит изучить.

Заключение

Полученные данные не позволяют считать МАЖБП у худых доброкачественным заболеванием. Такие пациенты требуют пристального внимания со стороны врача-клинициста, т.к. имеют тот же риск поражения печени, что и пациенты с ожирением. С целью выявления лиц с неблагоприятным течением МАЖБП эксперты рекомендуют проводить стратификацию риска, в первую очередь, ориентируясь на показатель

FIB-4. Более высокая смертность от ССЗ и от всех причин в данной когорте требуют раннего скрининга кардиометаболических факторов. Остается проблемой отсутствие эффективной медикаментозной терапии, поэтому стандартом лечения МАЖБП у худых пациентов по-прежнему является модификация образа жизни (контроль веса, изменение рациона питания, физическая активность).

Литература | References

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. Published online June 5, 2024. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
2. Ge X, Zheng L, Wang M, Du Y, Jiang J. Prevalence trends in non-alcoholic fatty liver disease at the global, regional and national levels, 1990–2017: a population-based observational study. *BMJ Open*. 2020 Aug 3;10(8):e036663. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036663.
3. Wang, W., Ren, J., Zhou, W. et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease (Lean-NAFLD) and the development of metabolic syndrome: a retrospective study. *Sci Rep* 12, 10977 (2022). doi: 10.1038/s41598-022-14701-0.
4. Long MT, Noureddin M, Lim JK. AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022;163(3):764–774.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2022.06.023.
5. Sato-Espinoza K, Chotiprasidhi P, Huaman MR, Díaz-Ferrer J. Update in lean metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *World J Hepatol*. 2024;16(3):452–464. doi: 10.4254/wjh.v16.i3.452.
6. Wang AY, Dhaliwal J, Mouzaki M. Lean non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*. 2019;38(3):975–981. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.008.
7. Ding C, Chan Z, Magkos F. Lean, but not healthy: the ‘metabolically obese, normal-weight’ phenotype. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016 Nov;19(6):408–417. doi: 10.1097/MCO.0000000000000317.
8. Young S., Tariq R., Provenza J., Satapathy S.K., Faisal K., Choudhry A., Friedman S.L., Singal A.K. Prevalence and Profile of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun*. 2020 May 21;4(7):953–972. doi: 10.1002/hep4.1519.
9. Younes R, Govaere O, Petta S, et al. Caucasian lean subjects with non-alcoholic fatty liver disease share long-term prognosis of non-lean: time for reappraisal of BMI-driven approach?. *Gut*. 2022;71(2):382–390. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322564.
10. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., Francque S.M., Sanyal A.J., Kanwal F., et al.; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966–86. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.
11. Raikhelson K.L., Maevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Steatotic Liver Disease: New Nomenclature and Its Localization in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):35–44. doi: 10.22416/1382-4376-2024-961. Райхельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024. doi: 10.22416/1382-4376-2024-961.
12. Perazzo H, Pacheco AG, Griep RH; Collaborators. Changing from NAFLD through MAFLD to MASLD: Similar prevalence and risk factors in a large Brazilian cohort. *J Hepatol*. 2024;80(2):e72-e74. doi: 10.1016/j.jhep.2023.08.025.

13. Hagström H, Vessby J, Ekstedt M, Shang Y. 99% of patients with NAFLD meet MASLD criteria and natural history is therefore identical. *J Hepatol.* 2024 Feb;80(2): e76–e77. doi: 10.1016/j.jhep.2023.08.026.
14. Ye Q., Zou B., Yeo Y.H. et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(8):739–752. doi: 10.1016/S2468–1253(20)30077–7.
15. Tang A., Ng C.H., Phang P.H. et al. Comparative Burden of Metabolic Dysfunction in Lean NAFLD vs Non-lean NAFLD – A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jul;21(7):1750–1760.e12. doi: 10.1016/j.cgh.2022.06.029.
16. Tatsumi Y., Nakao Y.M., Masuda I. et al. Risk for metabolic diseases in normal weight individuals with visceral fat accumulation: a cross-sectional study in Japan. *BMJ Open.* 2017;7(1): e013831. Published 2017 Jan 16. doi: 10.1136/bmjopen-2016–013831.
17. Kim D., Kim W.R. Nonobese Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Apr;15(4):474–485. doi: 10.1016/j.cgh.2016.08.028.
18. Liu, C., Li, N., Sheng, D. et al. Increased visceral fat area to skeletal muscle mass ratio is positively associated with the risk of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in a Chinese population. *Lipids Health Dis* 23, 104 (2024). doi: 10.1186/s12944–024–02100–5.
19. Chen M, Cao Y, Ji G, Zhang L. Lean nonalcoholic fatty liver disease and sarcopenia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jun 23;14:1217249. doi: 10.3389/fendo.2023.1217249.
20. Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. 2008. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501491>.
21. Lu, Y.C., Lin, Y.C., Yen, A.M.F. et al. Dual-energy X-ray absorptiometry-assessed adipose tissues in metabolically unhealthy normal weight Asians. *Sci Rep.* 2019;9: 17698. doi: 10.1038/s41598–019–53557–9.
22. Kamel E., McNeill G., Han T. et al. Measurement of abdominal fat by magnetic resonance imaging, dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry in non-obese men and women. *Int J Obes.* 1999; 23:686–692. doi: 10.1038/sj.ijo.0800904.
23. Hu H.H., Nayak K.S., Goran M.I. Assessment of abdominal adipose tissue and organ fat content by magnetic resonance imaging. *Obes Rev.* 2011 May;12(5): e504–15. doi: 10.1111/j.1467–789X.2010.00824.x.
24. Tsygankova O.V., Badin A.R., Starichkov A.A., Lozhkina N.G. Non-alcoholic fatty liver disease: a disease of civilization or a syndrome of modern age? *RMJ. Medical Review.* 2018;(3):23–28. (in Russ.)
Цыганкова О.В., Бадин А.Р., Старичков А.А., Ложкина Н.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени – болезнь цивилизации или синдром современности? // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 3. С. 23–28.
25. Jiang, Y., Wu, L., Zhu, X. et al. Advances in management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: from mechanisms to therapeutics. *Lipids Health Dis.* 2024;23:95. doi: 10.1186/s12944–024–02092–2.
26. Rinella M.E., Neuschwander-Tetri B.A., Siddiqui M.S. et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023 May 1;77(5):1797–1835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323.
27. Maevskaya M.V., Kotovskaya Y.V., Ivashkin V.T. et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii arkhiv.* 2022;94(2):216–253. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2022.02.201363.
28. Younes R., Bugianesi E. NASH in Lean Individuals. *Semin Liver Dis.* 2019;39(1):86–95. doi: 10.1055/s-0038–1677517.
29. Danpanichkul P., Suparan K., Kim D., Wijarnpreecha K. What Is New in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Lean Individuals: From Bench to Bedside. *J Clin Med.* 2024 Jan 3;13(1):278. doi: 10.3390/jcm13010278.
30. Anstee Q.M., Darlay R., Cockell S. et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort. *J Hepatol.* 2020;73(3):505–515. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.003.
31. Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D. et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun.* 2014 Jun 30;5:4309. doi: 10.1038/ncomms5309.
32. Wu N., Li J., Zhang J. et al. Waist circumference mediates the association between rs1260326 in GCKR gene and the odds of lean NAFLD. *Sci Rep.* 2023;(13):6488. doi: 10.1038/s41598–023–33753–4.
33. Ebrahimi R., Shanaki M., Mohassel Azadi S., Bahraee A., Radmard A.R., Poustchi H., Emamgholipour S. Low level of adiponectin predicts the development of Nonalcoholic fatty liver disease: is it irrespective to visceral adiposity index, visceral adipose tissue thickness and other obesity indices? *Arch Physiol Biochem.* 2022 Feb;128(1):24–31. doi: 10.1080/13813455.2019.1661496.
34. Muzurović E., Polyzos S.A., Mikhailidis D.P., Borozan S., Novosel D., Cmiljanić O., Kadić N., Mantzoros C.S. Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Curr Vasc Pharmacol.* 2023;21(1):4–25. doi: 10.2174/1570161121666221118155136.
35. Straub L.G., Scherer P.E. Metabolic Messengers: Adiponectin. *Nat Metab.* 2019 Mar;1(3):334–339. doi: 10.1038/s42255–019–0041-z.
36. Lu C.W., Yang K.C., Chi Y.C., Wu T.Y., Chiang C.H., Chang H.H., Huang K.C., Yang W.S. Adiponectin-leptin ratio for the early detection of lean non-alcoholic fatty liver disease independent of insulin resistance. *Ann Med.* 2023 Dec;55(1):634–642. doi: 10.1080/07853890.2023.2179106.
37. Duarte S.M.B., Stefano J.T., Miele L. et al. Gut microbiome composition in lean patients with NASH is associated with liver damage independent of caloric intake: A prospective pilot study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018 Apr;28(4):369–384. doi: 10.1016/j.numecd.2017.10.014.
38. Chen F., Esmaili S., Rogers G.B. et al. Lean NAFLD: A Distinct Entity Shaped by Differential Metabolic Adaptation. *Hepatology.* 2020 Apr;71(4):1213–1227. doi: 10.1002/hep.30908.
39. Martínez-Domínguez S.J., García-Mateo S., Gargallo-Puyuelo C.J. et al. Inflammatory Bowel Disease Is an Independent Risk Factor for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Lean Individuals. *Inflamm Bowel Dis.* 2024 Aug 1;30(8):1274–1283. doi: 10.1093/ibd/izad175.
40. Alisi A., Panera N., Agostoni C., Nobili V. Intrauterine growth retardation and nonalcoholic Fatty liver dis-

- ease in children. *Int J Endocrinol*. 2011;2011:269853. doi: 10.1155/2011/269853.
41. Nobili V., Alisi A., Panera N., Agostoni C. Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008 Dec;6(2):241–7. PMID: 19202511.
42. Meas T. Fetal origins of insulin resistance and the metabolic syndrome: a key role for adipose tissue? *Diabetes Metab*. 2010;36(1):11–20. doi: 10.1016/j.diabet.2009.09.001.
43. Kim D., Kim W.R. Nonobese Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;15(4):474–485. doi: 10.1016/j.cgh.2016.08.028.
44. Bowden Davies K.A., Sprung V.S., Norman J.A. et al. Physical Activity and Sedentary Time: Association with Metabolic Health and Liver Fat. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(6):1169–1177. doi: 10.1249/MSS.0000000000001901.
45. 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 Nov;51(5):918–24. doi: 10.1016/j.jhep.2009.05.033.
46. Alam S., Eslam M., Skm Hasan N. et al. Risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in lean body mass population: A systematic review and meta-analysis. *JGH Open*. 2021;5(11):1236–1249. Published 2021 Oct 4. doi: 10.1002/jgh3.12658.
47. Chen M., Cao Y., Ji G., Zhang L. Lean nonalcoholic fatty liver disease and sarcopenia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 23;14:1217249. doi: 10.3389/fendo.2023.1217249.
48. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P., Fredrikson M., Stål P., Kechagias S., Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015 May;61(5):1547–54. doi: 10.1002/hep.27368.
49. Ng C.H., Lim W.H., Hui Lim G.E., Hao Tan D.J., Syn N., Muthiah M.D., Huang D.Q., Loomba R. Mortality Outcomes by Fibrosis Stage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Apr;21(4):931–939.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2022.04.014.
50. Fu C., Wai J.W., Nik Mustapha N.R. et al. Performance of Simple Fibrosis Scores in Nonobese Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;18(12):2843–2845.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.09.027.
51. Berger D., Desai V., Janardhan S. Con: Liver Biopsy Remains the Gold Standard to Evaluate Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019;13(4):114–116. Published 2019 Apr 30. doi: 10.1002/cld.740.
52. Leung J.C., Loong T.C., Wei J.L. et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients. *Hepatology*. 2017;65(1):54–64. doi: 10.1002/hep.28697.
53. Weinberg E.M., Trinh H.N., Firpi R.J. et al. Lean Americans With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Have Lower Rates of Cirrhosis and Comorbid Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 May;19(5):996–1008.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2020.06.066.
54. De A., Mehta M., Singh P., Bhagat N., Mitra S., Das A., Duseja A. Lean Indian patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) have less metabolic risk factors but similar liver disease severity as non-lean patients with NAFLD. *Int J Obes (Lond)*. 2023 Oct;47(10):986–992. doi: 10.1038/s41366-023-01346-w.
55. Wakabayashi S.I., Tamaki N., Kimura T., Umemura T., Kurosaki M., Izumi N. Natural history of lean and non-lean metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *J Gastroenterol*. 2024 Jun;59(6):494–503. doi: 10.1007/s00535-024-02093-z.
56. De A., Bhagat N., Mehta M., Taneja S., Duseja A. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) definition is better than MAFLD criteria for lean patients with NAFLD. *J Hepatol*. 2024 Feb;80(2):e61–e62. doi: 10.1016/j.jhep.2023.07.031.
57. Hagström H., Nasr P., Ekstedt M., Hammar U., Stål P., Hultcrantz R., Kechagias S. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: A long-term follow-up study. *Hepatol Commun*. 2017 Nov 30;2(1):48–57. doi: 10.1002/hep4.1124.
58. Golabi P., Paik J.M., Kumar A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and associated mortality in individuals with type 2 diabetes, pre-diabetes, metabolically unhealthy, and metabolically healthy individuals in the United States. *Metabolism*. 2023;146:155642. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155642.
59. Dabbah S., Ben Yakov G., Kaufmann M.I., Cohen-Ezra O., Likhter M., Davidov Y., Ben Ari Z. Predictors of advanced liver fibrosis and the performance of fibrosis scores: lean compared to non-lean metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) patients. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2024 Sep;70(3):322–331. doi: 10.23736/S2724-5985.23.03518-0.
60. Ahmed O.T., Gidener T., Mara K.C., Larson J.J., Therneau T.M., Allen A.M. Natural History of Non-alcoholic Fatty Liver Disease With Normal Body Mass Index: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(6):1374–1381.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2021.07.016.
61. Wijarnpreecha K., Li F., Lundin S.K. et al. Higher mortality among lean patients with non-alcoholic fatty liver disease despite fewer metabolic comorbidities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57(9):1014–1027. doi: 10.1111/apt.17424.
62. Ha J., Yim S.Y., Karagozian R. Mortality and Liver-Related Events in Lean Versus Non-Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Sep;21(10):2496–2507.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2022.11.019.
63. Chrysavgis L., Ztriva E., Protopapas A., Tziomalos K., Cholongitas E. Nonalcoholic fatty liver disease in lean subjects: Prognosis, outcomes and management. *World J Gastroenterol*. 2020 Nov 14;26(42):6514–6528. doi: 10.3748/wjg.v26.i42.6514.
64. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl): S47–S64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
65. Lee H., Lee Y.H., Kim S.U., Kim H.C. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Incident Cardiovascular Disease Risk: A Nationwide Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Oct;19(10):2138–2147.e10. doi: 10.1016/j.cgh.2020.12.022.
66. Feng R.N., Du S.S., Wang C. et al. Lean-non-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):17932–17940. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17932.
67. Golabi P., Paik J., Fukui N., Locklear C.T., de Avilla L., Younossi Z.M. Patients With Lean Nonalcoholic Fatty

- Liver Disease Are Metabolically Abnormal and Have a Higher Risk for Mortality. *Clin Diabetes*. 2019;37(1):65–72. doi: 10.2337/cd18–0026.
68. Fracanzani A.L., Petta S., Lombardi R. et al. Liver and Cardiovascular Damage in Patients With Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Association With Visceral Obesity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;15(10):1604–1611.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.045.
 69. Tang A., Ng C.H., Phang P.H. et al. Comparative Burden of Metabolic Dysfunction in Lean NAFLD vs Non-lean NAFLD – A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul;21(7):1750–1760.e12. doi: 10.1016/j.cgh.2022.06.029.
 70. Weinberg E.M., Trinh H.N., Firpi R.J. et al. Lean Americans With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Have Lower Rates of Cirrhosis and Comorbid Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 May;19(5):996–1008.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2020.06.066.
 71. Lim G.E.H., Tang A., Ng C.H. et al. An Observational Data Meta-analysis on the Differences in Prevalence and Risk Factors Between MAFLD vs NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Mar;21(3):619–629.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2021.11.038.
 72. Ishido S., Tamaki N., Takahashi Y. et al. Risk of cardiovascular disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2023 Jun 17;23(1):211. doi: 10.1186/s12876–023–02848–7.
 73. Ezeani C., Omaliko C., Al-Ajlouni Y.A., Njei B. Mortality, Hepatic Decompensation, and Cardiovascular- and Renal-Related Outcomes in Lean Versus Non-lean Patients Hospitalized With Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis (MASH). *Cureus*. 2024 May 24;16(5): e60968. doi: 10.7759/cureus.60968.
 74. Zou B., Yeo Y.H., Nguyen V.H., Cheung R., Ingelsson E., Nguyen M.H. Prevalence, characteristics and mortality outcomes of obese, nonobese and lean NAFLD in the United States, 1999–2016. *J Intern Med*. 2020 Jul;288(1):139–151. doi: 10.1111/joim.13069.
 75. Nso N., Mergen D., Ikram M. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in lean vs. non-lean MASLD: A comprehensive meta-analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2024 Jun;49(6):102569. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102569.
 76. Younossi Z.M., Corey K.E., Lim J.K. AGA Clinical Practice Update on Lifestyle Modification Using Diet and Exercise to Achieve Weight Loss in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021 Feb;160(3):912–918. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.051.
 77. Marchesini G., Petta S., Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatology*. 2016;63(6):2032–2043. doi: 10.1002/hep.28392.
 78. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L. et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):367–78.e5; quiz e14–5. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005.
 79. Wong V.W., Wong G.L., Chan R.S. et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018 Dec;69(6):1349–1356. doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.011.
 80. Sinn D.H., Kang D., Cho S.J., Paik S.W., Guallar E., Cho J., Gwak G.Y. Weight change and resolution of fatty liver in normal weight individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec 1;33(1S Suppl 1): e529–e534. doi: 10.1097/MEG.0000000000002158.
 81. Plauth M., Bernal W., Dasarathy S., Merli M., Plank L.D., Schütz T., Bischoff S.C. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2019 Apr;38(2):485–521. doi: 10.1016/j.clnu.2018.12.022.
 82. Keating S.E., Hackett D.A., George J., Johnson N.A. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012 Jul;57(1):157–66. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.023.
 83. Parry S.A., Hodson L. Managing NAFLD in Type 2 Diabetes: The Effect of Lifestyle Interventions, a Narrative Review. *Adv Ther*. 2020 Apr;37(4):1381–1406. doi: 10.1007/s12325–020–01281–6.
 84. Kaliora A.C., Gioxari A., Kalafati I.P., Diolintzi A., Kokkinos A., Dedoussis G.V. The Effectiveness of Mediterranean Diet in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Clinical Course: An Intervention Study. *J Med Food*. 2019 Jul;22(7):729–740. doi: 10.1089/jmf.2018.0020.
 85. Hassani Zadeh S., Mansoori A., Hosseinzadeh M. Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun;36(6):1470–1478. doi: 10.1111/jgh.15363.
 86. Bagheri M., Nouri M., Homayounfar R., Akhlaghi M. Association between adherence to the Mediterranean diet with cardiometabolic risk factors: a cross-sectional study on PERSIAN cohort study in Fasa. *Sci Rep*. 2023 Sep 8;13(1):14870. doi: 10.1038/s41598–023–41935–3.
 87. Zhang S., Gan S., Zhang Q. et al. Ultra-processed food consumption and the risk of non-alcoholic fatty liver disease in the Tianjin Chronic Low-grade Systemic Inflammation and Health Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2022 Feb 18;51(1):237–249. doi: 10.1093/ije/dyab174.
 88. Zelber-Sagi S., Grinshpan L.S., Ivancovsky-Wajcman D., Goldenshluger A., Gepner Y. One size does not fit all; practical, personal tailoring of the diet to NAFLD patients. *Liver Int*. 2022 Aug;42(8):1731–1750. doi: 10.1111/liv.15335.
 89. Ouyang X., Cirillo P., Sautin Y., McCall S., Bruchette J.L., Diehl A.M., Johnson R.J., Abdelmalek M.F. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008 Jun;48(6):993–9. doi: 10.1016/j.jhep.2008.02.011.
 90. Abdelbasset W.K., Tantawy S.A., Kamel D.M., Alqahtani B.A., Soliman G.S. A randomized controlled trial on the effectiveness of 8-week high-intensity interval exercise on intrahepatic triglycerides, visceral lipids, and health-related quality of life in diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(12): e14918. doi: 10.1097/MD.00000000000014918.
 91. Kim D., Murag S., Cholankeril G., Cheung A., Harrison S.A., Younossi Z.M., Ahmed A. Physical Activity, Measured Objectively, Is Associated With Lower Mortality in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun;19(6):1240–1247.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.07.023.
 92. Chun H.S., Lee M., Lee H.A. et al. Association of Physical Activity With Risk of Liver Fibrosis, Sarcopenia, and Cardiovascular Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Feb;21(2):358–369.e12. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.043.
 93. Henry A., Paik J.M., Austin P. et al. Vigorous physical activity provides protection against all-cause deaths among adults patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Aliment Pharmacol Ther*. 2023 Mar;57(6):709–722. doi: 10.1111/apt.17308.

94. Lowe D.A., Wu N., Rohdin-Bibby L. et al. Effects of Time-Restricted Eating on Weight Loss and Other Metabolic Parameters in Women and Men With Overweight and Obesity: The TREAT Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2020 Nov 1;180(11):1491–1499. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4153.
95. Chun H.S., Lee M., Lee H.A. et al. Association of Physical Activity With Risk of Liver Fibrosis, Sarcopenia, and Cardiovascular Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 Feb;21(2):358–369.e12. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.043.
96. Åberg F., Puukka P., Salomaa V. et al. Risks of Light and Moderate Alcohol Use in Fatty Liver Disease: Follow-Up of Population Cohorts. *Hepatology.* 2020 Mar;71(3):835–848. doi: 10.1002/hep.30864.
97. Jarvis H., O’Keefe H., Craig D., Stow D., Hanratty B., Anstee Q.M. Does moderate alcohol consumption accelerate the progression of liver disease in NAFLD? A systematic review and narrative synthesis. *BMJ Open.* 2022 Jan 4;12(1):e049767. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049767.
98. Parmar M.P., Kaur M., Bhavanam S. et al. A Systematic Review of the Effects of Smoking on the Cardiovascular System and General Health. *Cureus.* 2023 Apr 24;15(4):e38073. doi: 10.7759/cureus.38073.
99. Marti-Aguado D., Clemente-Sanchez A., Bataller R. Cigarette smoking and liver diseases. *J Hepatol.* 2022 Jul;77(1):191–205. doi: 10.1016/j.jhep.2022.01.016.
100. Harrison S.A., Bedossa P., Guy C.D. et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024;390(6):497–509. doi: 10.1056/NEJMoa2309000.
101. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1675–1685. 76.
102. Cusi K., Orsak B., Bril F. et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016;165:305–315.
103. Miller E.R. 3rd., Pastor-Barriuso R., Dalal D. et al. Metaanalysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):37–46. doi: 10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110.
104. Abner E.L., Schmitt F.A., Mendiondo M.S. et al. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci.* 2011;4(2):158–70. doi: 10.2174/1874609811104020158.
105. Huang J., Weinstein S.J., Yu K., Männistö S., Albanes D. Relationship Between Serum Alpha-Tocopherol and Overall and Cause-Specific Mortality. *Circ Res.* 2019;125(1):29–40. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314944.
106. Belfort R., Harrison S.A., Brown K. et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355(22):2297–2307. doi: 10.1056/NEJMoa060326.
107. Bril F., Biernacki D.M., Kalavalapalli S. et al. Role of Vitamin E for Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2019 Aug;42(8):1481–1488. doi: 10.2337/dc19-0167.
108. Tang H., Shi W., Fu S. et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2018;7(4):1070–1080. doi: 10.1002/cam4.1354.
109. Viscoli C.M., Inzucchi S.E., Young L.H., Insogna K.L., Conwit R., Furie K.L., Gorman M., Kelly M.A., Lovejoy A.M., Kernan W.N.; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone and Risk for Bone Fracture: Safety Data From a Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Mar 1;102(3):914–922. doi: 10.1210/jc.2016-3237.
110. Bellentani S. Immunomodulating and anti-apoptotic action of ursodeoxycholic acid: where are we and where should we go?. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(2):137–140. doi: 10.1097/00042737-200502000-00001.
111. Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology.* 2004;39(3):770–778. doi: 10.1002/hep.20092.
112. Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann G. et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2010;52(2):472–479. doi: 10.1002/hep.23727.
113. Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., Kodzoeva Kh., Pirogova I. et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2021;27(10):959–75. doi: 10.3748/wjg.v27.i10.959.
114. Zhang W., Tang Y., Huang J., Hu H. Efficacy of ursodeoxycholic acid in nonalcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2020;29(4):696–705. doi: 10.6133/apjcn.202012_29(4).0004.
115. Reardon J., Hussaini T., Alsahafi M., Azalaga V.M., Erb S.R., Partovi N., Yoshida E.M. Ursodeoxycholic Acid in Treatment of Non-cholestatic Liver Diseases: A Systematic Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2016 Sep 28;4(3):192–205. doi: 10.14218/JCTH.2016.00023.
116. Brown E., Heerspink H.J.L., Cuthbertson D.J., Wilding J.P.H. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet.* 2021;398(10296):262–276. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00536-5.
117. Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K. et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1113–1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.
118. Latva-Rasku A., Honka M.J., Kullberg J. et al. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Reduces Liver Fat but Does Not Affect Tissue Insulin Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With 8-Week Treatment in Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Care.* 2019;42(5):931–937. doi: 10.2337/dc18-1569.
119. Harrison S.A., Manghi F.P., Smith W.B. et al. Licoglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Nat Med.* 2022;28(7):1432–1438. doi: 10.1038/s41591-022-01861-9.
120. Saponaro F., Sestito S., Runfola M., Rapposelli S., Chiellini G. Selective Thyroid Hormone Receptor-Beta (TR β) Agonists: New Perspectives for the Treatment of Metabolic and Neurodegenerative Disorders. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:331. Published 2020 Jul 9. doi: 10.3389/fmed.2020.00331.