

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-230-10-90-97>

Общность патогенетических механизмов неалкогольной жировой болезни печени и синдрома поликистозных яичников

Иловайская И.А.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», (ул. Щепкина, д. 61/2, г. Москва, 129110, Россия)

Для цитирования: Иловайская И.А. Общность патогенетических механизмов неалкогольной жировой болезни печени и синдрома поликистозных яичников. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(10): 90–97. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-90-97

✉ Для переписки:

Иловайская

Ирена Адольфовна

doc@irenaiov.ru

Иловайская Ирена Адольфовна, д.м.н., зав. отделением нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей

Резюме

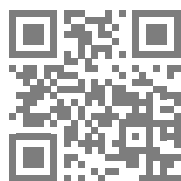
Распространенность СПЯ и НАЖБП имеет четкую ассоциацию друг с другом, и наличие одного заболевания повышает риски формирования другого, что необходимо учитывать при комплексной оценке состояния пациентки. Оба заболевания повышают риски развития социально значимых заболеваний, ассоциированных с уменьшением продолжительности жизни — таких как сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания.

Целью данного обзора было суммирование актуальных данных по распространенности и патофизиологии НАЖБП при СПКЯ. Были проанализированы статьи по СПЯ и НАЖБП с помощью поиска РИНЦ, MEDLINE и Pub Med за последние 10 лет, использовались ключевые слова: «СПЯ», «НАЖБП», «инсулинорезистентность», «гиперандрогения». В обзор были включены наиболее интересные работы с точки зрения автора, широко и разносторонне охватывающие проблему. Проведенный анализ литературы показал, что в патогенезе как СПЯ, так и НАЖБП участвуют такие факторы как гиперандрогения, инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией (с вовлечением в процесс метаболической дисрегуляции всех «классических» органов-мишеней инсулина, в том числе скелетной мускулатуры), митохондриальная дисфункция и кишечный дисбиоз. Для патофизиологического процесса формирования СПЯ и НАЖБП характерно формирование «порочных» кругов, когда нарушение одного звена патогенеза активизирует другие звенья, усугубляя и поддерживая первичные отклонения. Это свидетельствует о том, что необходим поиск комплексных нетривиальных подходов к диагностике и терапии этих заболеваний, с применением препаратов различных групп, включая инсулинсенситайзеры, метабиотики, антиоксиданты и гепатопротекторы. Роль каждого из препаратов должна быть оценена в клинических исследованиях.

Ключевые слова: НАЖБП, СПЯ, патогенез, гиперандрогения, инсулинорезистентность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: SQRTQS



Common pathogenetic mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome

I.A. Ilovayskaya

Moscow Region Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, (61/2, Schepkina street, Moscow, Russia)

For citation: Ilovayskaya I.A. Common pathogenetic mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(10): 90–97. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-90-97

✉ Corresponding author:

Irena A. Ilovayskaya

doc@irenaiov.ru

Irena A. Ilovayskaya, MD, PhD, Doctor of Medical Science, Professor of Endocrinology, Head of Department of Neuroendocrine Diseases, Unit of General Endocrinology; ORCID: 0000-0003-3261-7366; Scopus Author ID: 6506067338; Researcher ID: I-1159-2014

Summary

The prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has a clear association with each other, and the presence of one disease increases the risks of developing the other, which must be taken into account when comprehensively assessing the patient's condition. Both diseases increase the risk of developing socially significant diseases associated with decreased life expectancy, such as type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases.

The purpose of this review was to summarize current data on the prevalence and pathophysiology of NAFLD in PCOS. Publications on PCOS and NAFLD were analyzed using a search of the Russian Science Citation Index, MEDLINE and Pub Med over the past 10 years, using the keywords: "PCOS", "NAFLD", "insulin resistance", "hyperandrogenemia". The author of the review included the most interesting works, covering the problem broadly and comprehensively.

The analysis of the literature showed that the pathogenesis of both PCOS and NAFLD involves factors such as hyperandrogenemia, insulin resistance with compensatory hyperinsulinemia (involving in the process of metabolic dysregulation of all "classical" insulin target organs, including skeletal muscles), mitochondrial dysfunction and intestinal dysbiosis.

The pathophysiological process of the formation of PCOS and NAFLD is characterized by the formation of "vicious" circles, when a violation of one link in the pathogenesis activates other links, aggravating and maintaining primary deviations.

This indicates that it is necessary to search for complex, non-trivial approaches to the diagnosis and treatment of these diseases, using drugs from various groups, including insulin sensors, metabiotics, antioxidants and hepatoprotectors. The role of each drug have to be assessed in clinical trials.

Keywords: NAFLD, PCOS, pathogenesis, hyperandrogenemia, insulin resistance

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

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из наиболее распространенных причин хронических заболеваний печени среди населения в целом [1]. По данным мета-анализа 86 исследований с размером выборки 8 515 431 человек из 22 стран глобальная распространенность НАЖБП составила 25,24% (95% ДИ: 22,10–28,65) с самой высокой распространенностью на Ближнем Востоке и в Южной Америке и самой низкой в Африке [2]. По данным систематического и обзора и мета-анализа, среди лиц с избыточной массой тела распространенность НАЖБП достигает 70% [3]. Хотя патогенез НАЖБП имеет различные звенья, имеется доказанная ассоциация НАЖБП и гиперинсулинемии, возникающей в ответ на снижение чувствительности к инсулину [4, 5, 6].

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является еще одним многофакторным заболеванием, в основе развития которого лежит гиперинсулинемия, формирующаяся в ответ на нарушение чувствительности к инсулину [7–10]. Существует несколько вариантов диагностических критериев СПЯ, однако наиболее широко используются так называемые Роттердамские критерии. В соответствии с ними, признаками СПЯ являются 2 признака из 3х: овуляторная дисфункция (менее 9 овуляций в год), клиническая или биохимическая гиперандрогения (может проявляться гирсутизмом, акне и/или алопецией), эхографические признаки поликистозной морфологии яичников [8, 9]. Частота встречаемости СПЯ при использовании Роттердамских критериев может составлять до 18–20% в общей популяции [11, 12]. Учитывая особенности Роттердамских критериев (2 признака из 3х возможных), у синдрома поликистозных яичников

выделяют как минимум 4 основных фенотипа: «классический» (присутствуют все 3 признака), «гиперандрогенный» или «ановуляторный» (присутствуют 2 признака – овуляторная дисфункция и гиперандрогения), «овуляторный» (гиперандрогения и поликистозная трансформация яичников), «неандрогенный» (овуляторная дисфункция и поликистозная трансформация яичников) [8, 9, 11, 12, 13]. Эти фенотипы не учитывают наличие избытка массы тела, который часто ассоциирован с СПЯ [8, 9, 14, 15] и оказывает свой вклад в формирование клинической картины как СПЯ, так и НАЖБП.

И для НАЖБП, и для СПЯ характерны повышенные риски метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6, 16–20]. Частота НАЖБП повышена у пациенток с СПЯ по сравнению с общей популяцией [21–24], а среди пациенток НАЖБП повышена частота СПЯ, который эксперты даже называют экстрагепатическим проявлением НАЖБП [19, 25, 26, 27]. В одном из исследований было показано, что у пациенток с гистологически подтвержденной НАЖБП при наличии СПЯ отмечаются более выраженные показатели стеатоза, фиброза и прогрессирующего фиброза гепатоцитов; кроме того, средний возраст формирования выраженного фиброза печени был на 5 лет моложе у женщин с СПЯ по сравнению с женщинами без СПЯ [28]. Приведенные данные демонстрируют, что эти заболевания имеют возможные сходные механизмы патогенеза [21, 23, 29, 30, 31].

Целью данного обзора является суммирование актуальных данных по распространенности, патофизиологии, диагностики НАЖБП при СПЯ, а также возможных методов лечения.

Методология

Были проанализированы статьи по СПЯ и НАЖБП с помощью поиска РИНЦ, MEDLINE и Pub Med за последние 10 лет, использовались ключевые слова: «СПЯ», «НАЖБП», «инсулинорезистентность»,

«гиперандрогения». В обзор были включены наиболее интересные работы с точки зрения автора, широко и разносторонне охватывающие проблему.

Распространенность НАЖБП при СПЯ

В последние годы было проведено несколько систематических обзоров и мета-анализов распространенности НАЖБП при СПЯ [21, 24, 29]. В целом, туда вошли данные 32 исследований (результаты некоторых исследований были включены в несколько представленных мета-анализов).

В мета-анализе Shengir et al. [24] были суммированы данные по частоте развития СПЯ и НАЖБП у женщин репродуктивного возраста из различных этнических групп на основании вошли 23 исследований с участием 4162 пациенток с СПЯ и 2986 женщин контрольной группы. В целом, относительный риск развития НАЖБП при СПЯ был статистически значимо повышен и составил 2.49 (95% ДИ 2.20–2.82). У женщин из Южной Америки и Ближнего Востока отмечен более высокий риск НАЖБП по сравнению с женщинами европейского и азиатского происхождения: ОР 3.55 (95% ДИ 2.27–5.55).

В мета-анализе Rocha et al. [21] вошли результаты 17 исследований с участием 2734 пациенток с СПЯ и 2561 женщин контрольной группой аналогичного возраста и индекса массы тела. Частота НАЖБП

у пациенток с СПЯ была статистически значимо выше по сравнению с женщинами без СПЯ (отношение шансов 2,54, 95% доверительный интервал ДИ 2,19–2,95, $p < 0,001$).

Wu et al. [29] включили в мета-анализ 17 исследований с участием 2715 пациенток с СПЯ и 2585 женщин без такового. Частота НАЖБП была значительно выше у женщин с СПЯ по сравнению с контрольной группой в целом, а также при анализе жительниц различных континентов, и относительный риск НАЖБП при СПЯ составил 2,96 (95% ДИ 1,93–4,55) для жительниц Америки, ОР 2,32 (95% ДИ 1,89–2,84) для жительниц Азиатско-Тихоокеанского региона, и ОР 2,00 (95% ДИ 1,58–2,52) для жительниц Европы.

Таким образом, данные имеющихся исследований свидетельствуют о том, что НАЖБП часто сопутствует СПЯ, имеются этнические различия распространенности НАЖБП при СПЯ, но общая тенденция – у женщин с СПЯ относительный риск НАЖБП повышен в 2–3 раза по сравнению с общей популяцией.

Факторы риска НАЖБП при СПЯ

Одним из факторов развития НАЖБП у женщин с СПЯ считается индекс массы тела (ИМТ) 24,29. Однако в ряде исследований, вошедших в мета-анализ Shengir et al. [24], указана частота не только НАЖБП, но и метаболического синдрома, в основе которого лежит висцеральное ожирение. Это не обсуждается в самой публикации, но представленные данные говорят о том, что у пациенток с СПЯ наблюдалась более высокая распространенность НАЖБП (6–73%) по сравнению с метаболическим синдромом (2,9–36%) [24].

В мета-анализе Wu et al. [29] после стратификации участниц по ИМТ, риск НАЖБП оставался статистически значимо повышенным не только пациенток с ожирением (ОР 3,01, 95% ДИ 1,88–4,82), но и у пациенток с нормальной массой тела (ОР 2,07, 95% ДИ 1,12–3,85). В мета-анализе Rocha et al. [21] были включены женщины со сходным ИМТ в группе СПЯ и без такового, при этом частота НАЖБП у пациенток с СПЯ была статистически значимо выше по сравнению с женщинами без СПЯ (отношение шансов 2,54, 95% доверительный интервал ДИ 2,19–2,95, $p < 0,001$). Это дает основание предположить, что не только повышенный ИМТ участвует в формировании заболевания печени. Возможно, НАЖБП является ранним маркером метаболического воспаления (и развития

метаболического синдрома), которое может развиваться на фоне формирования висцерального ожирения при сохранении «нормального» ИМТ [15, 18, 32].

Еще одним фактором риска НАЖБП указывают гиперандрогению [21, 29]. У пациенток с СПЯ и НАЖБП был отмечен более высокий уровень общего тестостерона в крови и индекса свободных андрогенов по сравнению с женщинами с СПЯ без НАЖБП [21]. Среди пациенток с «классическим» и «гиперандрогенным» фенотипами СПЯ частота НАЖБП была выше по сравнению с пациентками с «неандрогенным» фенотипом [21, 29]. В исследованиях с применением многофакторного анализа было показано, что уровень андрогенов в крови являлся независимым предиктором НАЖБП у женщин с СПЯ [21]. Риск НАЖБП был значительно повышен у пациенток с СПКЯ и с гиперандрогенией по сравнению с контрольной группой (ОР 3,31, 95% ДИ 2,58–4,24), однако не достиг уровня статистической значимости у пациенток с СПЯ и нормальными уровнями андрогенов (ОР = 1,46; 95% ДИ = 0,55–3,87) [29].

Таким образом, значимым фактором риска НАЖБП при СПЯ можно считать повышение уровня андрогенов, ассоциированное с СПЯ, и – с меньшей определенностью – повышенную массу тела.

Порочный круг гиперандрогенемии и гиперинсулинемии при СПКЯ

Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия – как уже было отмечено выше – являются звеньями патогенеза как НАЖБП, так и СПЯ.

«Классическими» органами-мишенями для действия инсулина считаются жировая ткань, печень и мышцы [33]. Нарушение передачи сигнала инсулина в клетках органов-мишеней отмечено у 65–95% женщин с СПЯ и ожирением, и у около 50% пациенток с СПЯ с нормальной массой тела [7, 32, 34, 35]. Инсулинорезистентность при СПЯ не зависит от ожирения, но усугубляется им [32, 34, 35]. В свою очередь, инсулинорезистентность отмечается примерно у 80% пациентов с НАЖБП [36]. Повышение уровня инсулина признано независимым фактором риска развития НАЖБП [37]. У пациенток с СПЯ и НАЖБП чаще выявляется инсулинорезистентность по сравнению с женщинами с СПЯ без НАЖБП [23].

У женщин с СПЯ в формировании инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии участвуют несколько механизмов, среди которых повышение уровня андрогенов, увеличение объема жировой ткани, и метаболическое воспаление [23, 38–42].

Гиперандрогенемия при СПЯ *per se* является фактором снижения чувствительности к инсулину [12, 33, 41, 43]. Компенсаторная гиперинсулинемия прямо влияет на нарушение секреции ЛГ на гипофизарном уровне – повышается базальная секреция ЛГ без адекватных физиологических импульсов [33, 43, 44]. В свою очередь, ЛГ стимулирует синтез андрогенов в тека-клетках яичников, усиливая гиперандрогенемия [42, 43]. Кроме того, в печени на фоне гиперинсулинемии снижается синтез и секреция глобулина, связывающего

половые гормоны (в первую очередь – тестостерона), что приводит к повышению концентрации свободного тестостерона [33, 39, 40, 43].

В последнее время было показано, что в патофизиологии СПЯ участвует не только системная, но и локальная гиперандрогенемия, которая активирует стресс эндоплазматического ретикулама в овариальных фолликулах. В ответ на этот внутриклеточный стресс активируется выработка овариальных факторов роста и ускоряется интерстициальный фиброз, индуцируется экспрессия проапоптотических факторов (что приводит к блокаде роста фолликулов на стадии антрального фолликула), накапливаются конечные продукты гликирования и происходят другие процессы, влияющие на метаболизм стероидов в фолликулярных гранулезных клетках [38]. Было показано прямое стимулирующее влияние повышенных концентраций инсулина на андрогеновый стероидогенез в овариальной ткани.

Избыток жировой ткани присутствует у большинства пациенток с СПЯ [8, 11, 12, 14, 23, 43, 45]. Однако очень важно принимать во внимание, что не как таковой избыток, а именно перераспределение жировой ткани имеет значение в индукции провоспалительного метаболического профиля. У женщин с СПЯ отмечается повышенное содержание абдоминальной и висцеральной жировой ткани вне зависимости от ИМТ [11, 14, 32, 45], и клинико-биохимические признаки метаболического воспаления отмечаются у пациенток с гиперандрогенемией даже без ожирения [23, 32, 46, 47].

Таким образом, гиперинсулинемия и гиперандрогенемия при СПЯ усиливают друг друга, формируя порочный круг гормонально-метаболических нарушений.

Гиперандрогенемия и гиперинсулинемия как факторы развития НАЖБП

У женщин с СПЯ повышенное содержание свободных андрогенов ассоциировано с развитием НАЖБП и повышенным содержанием жира в печени независимо от наличия ожирения и/или инсулинорезистентности [23, 40, 47, 48]. В условиях избыточной секреции андрогенов у женщин может снижаться экспрессия гена рецептора LDR, что является одним из факторов формирования стеатоза печени), и индуцироваться апоптоз гепатоцитов [48]. Другие механизмы, вовлеченные в патогенез НАЖБП у женщин с СПЯ, включают метаболическое воспаление, аномальную секрецию адипоцитокинов, а также наличие генетических полиморфизмов развития НАЖБП [23]. Метаболическое воспаление, с одной стороны, опосредует дальнейшее снижение чувствительности к инсулину у женщин с СПЯ [40, 41], с другой стороны, – инициирует развитие НАЖБП и прогрессирование стеатоза в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [49, 50].

Недавние генетические и биохимические исследования показали, что нарушенная чувстви-

тельность к инсулину и дисрегуляция метаболических медиаторов одной ткани способствуют развитию инсулинорезистентности в других тканях. Например, на фоне снижения утилизации глюкозы мышцами, в печени инициируется *de novo* липогенез из глюкозы, что приводит к повышению накопления липидов в печени, что – в свою очередь, – еще больше снижает чувствительность к инсулину [38]. В условиях инсулинорезистентности не подавляется в полной мере липолиз в жировой ткани, что способствует увеличению концентрации свободных жирных кислот в кровотоке [33, 38, 51], что также является фактором снижения чувствительности к инсулину.

Механизмы перекрестного взаимодействия различных органов и тканей, участвующих в процессах патологического метаболизма, до конца не изучены, однако недавно был описан один из них – это выделение адипоцитами экстрацеллюлярных везикул [52]. Эти везикулы имеют мембрану, внутри которой находится комплекс белков, липидов и нуклеиновых кислот, и по кровотоку могут достигать

других тканей, встраиваясь в клетки и изменяя фенотип и функцию клеток-мишеней. Показана роль экстраселлюлярных везикул жировой ткани в развитии СПКЯ и всех стадий НАЖБП [52].

Инсулинорезистентность/гиперинсулинемия приводят не только к увеличению количества жировой ткани (гиперплазии адипоцитов), но также стимулируют провоспалительную активацию клеток жировой ткани, что сопровождается их гипертрофией, нарушением пластичности адипоцита, увеличением секреции провоспалительных адипокинов (включая ФНО- α , интерлейкин-6, С-реактивный белок и др.), активацией липолиза, которые нарушают внутриклеточную передачу сигналов инсулина [53]. Еще одним фактором можно считать снижение ангиогенеза, что – совместно с активированным воспалением – приводит

к выраженной клеточной гипоксии, которая индуцирует клеточный некроз и апоптоз [53]. Избыток свободных жирных кислот в циркулирующем кровотоке вызывает феномен липотоксичности в других органах-мишенях инсулина, а именно печени и мышцах [33, 42, 54]. Накопление липидов и вторичная митохондриальная дисфункция гепатоцитов вызывают окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума и повышение активных форм кислорода, активируя клетки Купфера для выработки воспалительных цитокинов [1, 37, 49].

Таким образом, гиперандрогенемия и инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией являются общими патофизиологическими механизмами для СПЯ и НАЖБП, что обуславливает такую тесную ассоциацию этих заболеваний.

Другие общие факторы развития СПЯ и НАЖБП

В развитии СПЯ и НАЖБП участвует и митохондриальная дисфункция, которая может носить первичный характер и быть обусловленной генетической предрасположенностью [46, 55–59]. У женщин с СПЯ наблюдаются аномальные числа копий митохондриальной ДНК и мутации в митохондриальном гене [55]. Митохондриальная дисфункция может отмечаться даже у пациенток с СПЯ и нормальным ИМТ [46]. При НАЖБП также наблюдаются ультраструктурные поражения митохондрий, изменение митохондриальной активности, снижение активности комплексов дыхательной цепи и нарушение способности синтезировать АТФ [56, 57, 58]. Митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс способствуют гибели клеток печени, инициируют фиброгенез и воспаление в гепатоцитах; усиление липогенеза при снижении β -окисления жирных кислот приводит к накоплению триглицеридов в гепатоцитах, что в сочетании с повышением уровня активных форм кислорода приводит к дальнейшему снижению чувствительности к инсулину [51, 56, 57, 60].

Еще одним общим механизмом СПЯ и НАЖБП может быть нарушение кишечной микробиоты [61–65]. Большой объем исследований показал, что микробиота кишечника может регулировать синтез

и секрецию инсулина, а также влиять на метаболизм андрогенов и развитие фолликулов при СПЯ [61, 62, 64, 65, 66]. В мета-анализе с включением 20 исследований было показано, что в кишечном микробиоме есть бактерии, повышение популяции которых ассоциировано с повышением риска СПЯ, и, наоборот, есть протективные с точки зрения риска этого заболевания [66]. С другой стороны, не подвергается сомнению роль кишечного дисбиоза в патогенезе НАЖБП [1, 6, 19, 67, 68]. Микробиота кишечника прямо влияет на соотношение провоспалительных и противовоспалительных медиаторов в печени [63, 67]. Нарушение барьерной функции кишечника, дисбактериоз с увеличенной популяцией этанол-продуцирующих бактерий, гиперлептинемия (которая приводит к гиперреакции на эндотоксины) также могут быть триггерами, внутрипеченочного воспаления, избыточного накопления липидов гепатоцитах, что приведет к стеатозу и – в дальнейшем – к фиброзу [67, 68, 69].

Таким образом, помимо гиперандрогенемии и инсулинорезистентности/гиперинсулинемии, общими механизмами патогенеза СПЯ и НАЖБП можно считать митохондриальную дисфункцию и нарушение микробиома кишечника.

Заключение

Распространенность СПЯ и НАЖБП имеет четкую ассоциацию друг с другом, и наличие одного заболевания повышает риски формирования другого, что необходимо учитывать при комплексной оценке состояния пациентки. Оба заболевания повышают риски развития социально значимых заболеваний, ассоциированных с уменьшением продолжительности жизни – таких как сахарный диабет 2 типа и кардиоваскулярные заболевания.

Проведенный анализ литературы позволяет сделать вывод о том, что в патогенезе как СПЯ, так и НАЖБП участвуют такие факторы как гиперандрогенемия, инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией (с вовлечением в процесс метаболической дисрегуляции всех

«классических» органов-мишеней инсулина, в том числе скелетной мускулатуры), митохондриальная дисфункция и кишечный дисбиоз. К сожалению, для патофизиологического процесса формирования СПЯ и НАЖБП характерно формирование «порочных» кругов, когда нарушение одного звена патогенеза активизирует другие звенья, усугубляя и поддерживая первичные отклонения. Это свидетельствует о том, что необходим поиск комплексных нетривиальных подходов к диагностике и терапии этих заболеваний, с применением препаратов различных групп, включая инсулин-сенситайзеры, метаболитики, антиоксиданты и гепатопротекторы. Роль каждого из препаратов должна быть оценена в клинических исследованиях.

Литература | References

1. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (in Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.
2. Younossi Z.M., Koenig A.B., 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. doi: 10.1002/hep.28431.
3. Quek J., Chan K.E., Wong Z.Y. et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(1):20–30. doi: 10.1016/S2468–1253(22)00317-X
4. Watt M.J., Miotto P.M., De Nardo W., Montgomery M.K. The Liver as an Endocrine Organ – Linking NAFLD and Insulin Resistance. *Endocr Rev*. 2019;40(5):1367–1393. doi: 10.1210/er.2019–00034.
5. Jarvis H., Craig D., Barker R. et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med*. 2020;17(4): e1003100. doi: 10.1371/journal.pmed.1003100
6. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11–20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109.
7. Zhao H., Zhang J., Cheng X., Nie X., He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):9. doi: 10.1186/s13048–022–01091–0.
8. Teede H.J., Tay C.T., Laven J.J.E. et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):2447–2469. doi: 10.1210/clinem/dgad463.
9. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Absatarova Yu.S. et al. Clinical guidelines «Polycystic Ovary Syndrome». *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):112–127. doi: 10.14341/probl12874.
10. Petta S., Ciresi A., Bianco J. et al. Insulin resistance and hyperandrogenism drive steatosis and fibrosis risk in young females with PCOS. *PLoS One*. 2017;12(11): e0186136. doi: 10.1371/journal.pone.0186136.
11. Bozdag G., Mumusoglu S., Zengin D., Karabulut E., Yildiz B.O. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2841–2855. doi: 10.1093/humrep/dew218.
12. Belenkaia L.V., Lazareva L.M., Walker W., Lizneva D.V., Suturina L.V. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol*. 2019;71(3):211–223. doi: 10.23736/S0026–4784.19.04404–6.
13. Elsayed A.M., Al-Kaabi L.S., Al-Abdulla N.M. et al. Clinical Phenotypes of PCOS: a Cross-Sectional Study. *Reprod Sci*. 2023;30(11):3261–3272. doi: 10.1007/s43032–023–01262–4.
14. Glueck C.J., Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism*. 2019;92:108–120. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.002.
15. Barrea L., Muscogiuri G., Pugliese G. et al. Metabolically Healthy Obesity (MHO) vs. Metabolically Unhealthy Obesity (MUO) Phenotypes in PCOS: Association with Endocrine-Metabolic Profile, Adherence to the Mediterranean Diet, and Body Composition. *Nutrients*. 2021;13(11). doi: 10.3390/nu13113925.
16. Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L. et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793–801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021.
17. Targher G., Byrne C.D., Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020;69(9):1691–1705. doi: 10.1136/gutjnl-2020–320622.
18. Shavkuta G.V., Turkina S.V. NAFLD is a predictor of high risk of development and a co-factor in the progression of cardiovascular diseases. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(2):29–37. (in Russ.) doi: 10.21886/2712–8156–2024–5–2–29–37.
19. Lazebnik L.B., Turkina S.V. NAFLD Associated Comorbidity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(10):5–13. (in Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-194–10–5–13.
20. Alvarez Y.R., Pico M., Ashokprabhu N. et al. Polycystic Ovarian Syndrome: a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25(12):1003–1011. doi: 10.1007/s11883–023–01168–1.
21. Rocha A.L.L., Faria L.C., Guimarães T.C.M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(12):1279–1288. doi: 10.1007/s40618–017–0708–9.
22. Singeap A.M., Stanciu C., Huiban L. et al. Association between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Endocrinopathies: Clinical Implications. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021:1–8. doi: 10.1155/2021/6678142.
23. Spremović Radenović S., Pupovac M., Andjić M. et al. Prevalence, Risk Factors, and Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Biomedicines*. 2022;10(1). doi: 10.3390/biomedicines10010131.
24. Shengir M., Chen T., Guadagno E. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in premenopausal women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *JGH Open*. 2021;5(4):434–445. doi: 10.1002/jgh3.12512.
25. VanWagner L.B., Rinella M.E. Extrahepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Hepatol Rep*. 2016;15(2):75–85. doi: 10.1007/s11901–016–0295–9.
26. Livzan M.A., Syrovenko M.I., Krolevets T.S. Non-alcoholic fatty liver disease and women's health. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(5):310–317. (in Russ.) doi: 10.32364/2587–6821–2023–7–5–9
27. Vassilatou E., Vassiliadi D.A., Salambasis K. et al. Increased prevalence of polycystic ovary syndrome in premenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(6):739–747. doi: 10.1530/EJE-15–0567.
28. Sarkar M., Terrault N., Chan W. et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with NASH severity and advanced fibrosis. *Liver International*. 2020;40(2):355–359. doi: 10.1111/liv.14279.

29. Wu J., Yao X.Y., Shi R.X., Liu S.F., Wang X.Y. A potential link between polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an update meta-analysis. *Reprod Health*. 2018;15(1):77. doi: 10.1186/s12978-018-0519-2.
30. Asfari M.M., Sarmini M.T., Baidoun F. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7(1): e000352. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000352.
31. Yao K., Zheng H., Peng H. Association between polycystic ovary syndrome and risk of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Endokrynol Pol*. 2023;74(5):520–527. doi: 10.5603/ep.93291.
32. Zhu S., Zhang B., Jiang X. et al. Metabolic disturbances in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2019;111(1):168–177. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.09.013.
33. Li M., Chi X., Wang Y. et al. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):216. doi: 10.1038/s41392-022-01073-0.
34. Cassar S., Misso M.L., Hopkins W.G. et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Human Reproduction*. 2016;31(11):2619–2631. doi: 10.1093/humrep/dew243.
35. Tosi F., Bonora E., Moghetti P. Insulin resistance in a large cohort of women with polycystic ovary syndrome: a comparison between euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp and surrogate indexes. *Human Reproduction*. 2017;32(12):2515–2521. doi: 10.1093/humrep/dex308.
36. Watt M.J., Miotto P.M., De Nardo W., Montgomery M.K. The Liver as an Endocrine Organ-Linking NAFLD and Insulin Resistance. *Endocr Rev*. 2019;40(5):1367–1393. doi: 10.1210/er.2019-00034.
37. Grandner C., Grabherr F., Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiological concepts and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2023;119(9):1787–1798. doi: 10.1093/cvr/cvad095.
38. da Silva Rosa S.C., Nayak N., Caymo A.M., Gordon J.W. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiol Rep*. 2020;8(19): e14607. doi: 10.14814/phy2.14607.
39. Zhao H., Zhang J., Cheng X., Nie X., He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):9. doi: 10.1186/s13048-022-01091-0.
40. Shorakae S., Ranasinha S., Abell S. et al. Inter-related effects of insulin resistance, hyperandrogenism, sympathetic dysfunction and chronic inflammation in <sc>P-COS</sc>. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(5):628–633. doi: 10.1111/cen.13808.
41. Condorelli R.A., Calogero A.E., Di Mauro M. et al. Androgen excess and metabolic disorders in women with PCOS: beyond the body mass index. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(4):383–388. doi: 10.1007/s40618-017-0762-3.
42. Wang D., He B. Current Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:1281–1291. doi: 10.2147/DMSO.S362424.
43. Harada M. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research. *Reprod Med Biol*. 2022;21(1): e12487. doi: 10.1002/rmb2.12487.
44. McCartney C.R., Campbell R.E. Abnormal GnRH pulsatility in polycystic ovary syndrome: Recent insights. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2020;12:78–84. doi: 10.1016/j.coemr.2020.04.005.
45. Zhu S., Li Z., Hu C. et al. Imaging-Based Body Fat Distribution in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:697223. doi: 10.3389/fendo.2021.697223.
46. Cree-Green M., Rahat H., Newcomer B.R. et al. Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, and Mitochondria Dysfunction in Nonobese Girls With Polycystic Ovarian Syndrome. *J Endocr Soc*. 2017;1(7):931–944. doi: 10.1210/js.2017-00192.
47. Kim J.J., Kim D., Yim J.Y. et al. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism as a risk factor for non-obese non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(11):1403–1412. doi: 10.1111/apt.14058.
48. Cai J., Wu C.H., Zhang Y. et al. High-free androgen index is associated with increased risk of non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome, independent of obesity and insulin resistance. *Int J Obes*. 2017;41(9):1341–1347. doi: 10.1038/ijo.2017.116.
49. Luci C., Bourinet M., Leclère P.S., Anty R., Gual P. Chronic Inflammation in Non-Alcoholic Steatohepatitis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11. doi: 10.3389/fendo.2020.597648.
50. Chen Y., Zhao X. The mediating role of insulin resistance in the association between inflammatory score and MAFLD: NHANES 2017–2018. *Immun Inflamm Dis*. 2024;12(10): e70035. doi: 10.1002/iid.370035.
51. Bansal S.K., Bansal M.B. Pathogenesis of MASLD and MASH – role of insulin resistance and lipotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;59 Suppl 1: S10-S22. doi: 10.1111/apt.17930.
52. Mladenović D., Vesković M., Šutulović N. et al. Adipose-derived extracellular vesicles – a novel cross-talk mechanism in insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease, and polycystic ovary syndrome. *Endocrine*. 2024;85(1):18–34. doi: 10.1007/s12020-024-03702-w.
53. Romantsova T.I. Adipose tissue: colors, depots and functions. *Obe Metab*. 2021;18(3):282–301. doi: 10.14341/omet12748.
54. Abdulkadirova F.R., Ametov A.S., Doskina E.V., Pokrovskaya R.A. The role of the lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and obesity. *Obe Metab*. 2014;11(2):8–12. doi: 10.14341/omet201428-12.
55. Zeng X., Huang Q., Long S., Zhong Q., Mo Z. Mitochondrial Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome. *DNA Cell Biol*. 2020;39(8):1401–1409. doi: 10.1089/dna.2019.5172.
56. Mansouri A., Gattolliat C.H., Asselah T. Mitochondrial Dysfunction and Signaling in Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology*. 2018;155(3):629–647. doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.083.
57. Peng K.Y., Watt M.J., Rensen S. et al. Mitochondrial dysfunction-related lipid changes occur in nonalcoholic fatty liver disease progression. *J Lipid Res*. 2018;59(10):1977–1986. doi: 10.1194/jlr.M085613.
58. Gonzalez-Franquesa A., Patti M.E. Insulin Resistance and Mitochondrial Dysfunction. In: 2017:465–520. doi: 10.1007/978-3-319-55330-6_25.
59. Dabravolski S.A., Nikiforov N.G., Eid A.H. et al. Mitochondrial Dysfunction and Chronic Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):3923. (in Russ.) doi: 10.3390/ijms22083923.

60. Myint M., Oppedisano F., De Giorgi V. et al. Inflammatory signaling in NASH driven by hepatocyte mitochondrial dysfunctions. *J Transl Med.* 2023;21(1):757. doi: 10.1186/s12967-023-04627-0.
61. Chadchan S.B., Singh V., Kommagani R. Female reproductive dysfunctions and the gut microbiota. *J Mol Endocrinol.* 2022;69(3): R81-R94. doi: 10.1530/JME-21-0238.
62. Sun Y., Gao S., Ye C, Zhao W. Gut microbiota dysbiosis in polycystic ovary syndrome: Mechanisms of progression and clinical applications. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1142041. doi: 10.3389/fcimb.2023.1142041.
63. Kolodziejczyk A.A., Zheng D., Shibolet O., Elinav E. The role of the microbiome in “NAFLD” and “NASH” *EMBO Mol Med.* 2019;11(2). doi: 10.15252/emmm.201809302.
64. Mukherjee A.G., Wanjari U.R., Kannampuzha S. et al. The Implication of Mechanistic Approaches and the Role of the Microbiome in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Review. *Metabolites.* 2023;13(1). doi: 10.3390/metabol13010129.
65. Sanchez-Garrido M.A., Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab.* 2020;35:100937. doi: 10.1016/j.molmet.2020.01.001.
66. Min Q., Geng H., Gao Q., Xu M. The association between gut microbiome and PCOS: evidence from meta-analysis and two-sample mendelian randomization. *Front Microbiol.* 2023;14:1203902. doi: 10.3389/fmicb.2023.1203902.
67. Safari Z., Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(8):1541–1558. doi: 10.1007/s00018-019-03011-w.
68. Chen J., Vitetta L. Gut Microbiota Metabolites in NAFLD Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15). doi: 10.3390/ijms21155214.
69. Kessoku T., Kobayashi T., Tanaka K. et al. The Role of Leaky Gut in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Novel Therapeutic Target. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8161. doi: 10.3390/ijms22158161.