



Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме

Цыганкова О.В.^{1,2}, Веретюк В.В.¹, Тимошенко О.В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, (Красный проспект, 52, г. Новосибирск, 630091, Сибирский федеральный округ, Россия)

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (ул. Б. Богаткова, д. 175/1, Новосибирск, 630089, Россия)

Для цитирования: Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Тимошенко О.В. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(3): 55–65 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-55-65

✉ Для переписки:

Цыганкова

Оксана

Васильевна

oksana_c.nsk@mail.ru

Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний

Веретюк Варвара Васильевна, ассистент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией

Тимошенко Ольга Владимировна, к.м.н., научный сотрудник сектора аналитико-методологических проблем терапевтических заболеваний лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенной патологией печени, поражая глобально около 38% населения, и представляет собой спектр состояний, начиная от накопления жира в гепатоцитах и прогрессируя до воспаления печени (стеатогепатита) с различной степенью фиброза, а также риском развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. С накоплением научных данных, усовершенствованием методов диагностики сформировалось понимание того, что метаболическая дисфункция является ключевой в патогенезе и последствиях НАЖБП. В 2020 году было предложено пересмотреть номенклатуру и классификацию НАЖБП в метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЗБП), акцентируя внимание на метаболической дисфункции в основе данной нозологии. В данном обзоре обсуждаются различия в дефинициях и классификации НАЖБП и МАЗБП, клиническое бремя и последствия МАЗБП как мультисистемного заболевания с акцентом на патогенетических взаимосвязях МАЗБП и метаболического синдрома.

Ключевые слова: НАЖБП, МАЗБП, НАСГ, стеатоз, стеатогепатит, метаболическая дисфункция, метаболический синдром, диабет

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: LSRWLQ



Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in the setting of metabolic syndrome

O.V. Tsygankova^{1,2}, V.V. Veretyuk¹, O.V. Timoshchenko²

¹ Novosibirsk State Medical University, (52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, Siberian Federal District, 630091, Russia)

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, (175/1, B. Bogatkov Str., Novosibirsk, 630089, Russia)

For citation: Tsygankova O.V., Veretyuk V.V., Timoshchenko O.V. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in the setting of metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(3): 55–65. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-55-65

✉ Corresponding

author:

Oksana V.

Tsygankova

oksana_c.nsk@mail.ru

Oksana V. Tsygankova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology; Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Research of Therapeutic Diseases; ORCID: 0000–0003–0207–7063, SPIN: 1817–4484

Varvara V. Veretyuk, Assistant of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology; ORCID: 0000–0002–1530–3106, SPIN: 1718–1649

Olga V. Timoshchenko, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Sector of Analytical and Methodological Problems of Therapeutic Diseases, Laboratory of Etiopathogenesis and Clinic of Internal Diseases; ORCID: 0000–0002–6584–2060, SPIN: 2202–3800

Summary

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver pathology, affecting about 38% of the global population. It represents a spectrum of conditions, starting from the fat accumulation in hepatocytes (steatosis) and progressing to liver inflammation (steatohepatitis) with varying degrees of fibrosis, as well as a risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma. With the accumulation of scientific data and improvements in diagnostic methods, an understanding has emerged that metabolic dysfunction is central to the pathogenesis and consequences of NAFLD. In 2020 a proposal was made to revise the nomenclature and classification of NAFLD to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), emphasizing the underlying metabolic dysfunction of this condition. This review discusses the differences in the definitions and classification of NAFLD and MASLD, the clinical burden and consequences of MASLD as a multisystem disease, with a focus on the pathogenetic interrelationships between MASLD and metabolic syndrome.

Keywords: NAFLD, MASLD, NASH, steatosis, steatohepatitis, metabolic dysfunction, metabolic syndrome, diabetes

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

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) – хроническое заболевание, характеризующееся накоплением жира в гепатоцитах в сочетании с фоновой метаболической дисрегуляцией [1]. Термин МАЗБП был предложен в 2020 году группой экспертов в качестве замены термина «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) в стремлении не только отразить значение метаболических нарушений, связанных с данным состоянием, но и решить вопрос с постановкой диагноза в случае, когда потребление алкоголя у пациента является значимым [2].

Авторы инициативы по обновлению номенклатуры сформулировали основные недостатки термина НАЖБП:

1. он игнорировал сосуществующие и синергические эффекты потребления алкоголя и компонентов метаболического синдрома в формировании и прогрессировании заболеваний печени;
2. термин не включал высокую гетерогенность взаимодействия с другими известными факторами риска прогрессирования заболеваний печени;
3. он не основан на «положительных» диагностических критериях, а требует исключения других хронических заболеваний печени и «избыточно» потребления алкоголя;
4. текущая стратификация заболеваний печени на неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и не-НАСГ может быть затруднена (к примеру, вследствие значительной внутри- и межисследовательской вариабельности в гистологическом подтверждении НАСГ, особенно для баллонной дистрофии гепатоцитов) [2, 3]. Сравнение критериев МАЗБП и НАЖБП приведено на рис. 1.

Потребность в более релевантной терминологии для отражения патогенеза заболевания с параллельным снижением риска стигматизации пациентов словом «жировая» и улучшением коммуникации, а также для улучшения терапевтических подходов к данному метаболическому заболеванию печени стала основанием для формулирования в сентябре 2024 года европейскими профессиональными организациями (Европейская ассоциация по изучению печени EASL, Европейская ассоциация

по изучению диабета, Европейская ассоциация по изучению ожирения EASO) клинических рекомендаций по ведению пациентов с метаболически ассоциированной стеатотической болезнью печени (МАСБП) [4].

Этот термин охватывает различные состояния, включая изолированный стеатоз печени, связанный с метаболической дисфункцией (МАСБП), метаболически ассоциированный стеатогепатит (МАСГ), а также фиброз и цирроз. Помимо МАСБП, в статистические болезни печени (СБП) включены: МАСБП с умеренным (повышенным) употреблением алкоголя (МетАБП), алкогольная болезнь печени (АБП), а также специфические СБП (например, лекарственно-индуцированные, при моногенных заболеваниях) и криптогенная СБП (рис. 2) [4].

При этом к кардиометаболическим критериям, в соответствии с определением МАСБП, относятся:

- Избыточная масса тела либо ожирение:
 - ◊ Индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м² (≥ 23 кг/м² у лиц азиатов),
 - ◊ Окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин (европейцы), либо ≥ 90 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин (жители Южной Азии и китайцы), либо ≥ 85 см у мужчин и ≥ 90 см у женщин (японцы)
- Нарушение углеводного обмена:
 - ◊ Предиабет: гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) 5,7–6,4% или глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л или глюкоза плазмы через 2 часа при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) 7,8–11 ммоль/л
 - ◊ Сахарный диабет 2 типа (СД2): HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ или глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или 2-часовая глюкоза плазмы во время ПГТТ $\geq 11,1$ ммоль/л или
 - ◊ Пациент с уже установленным СД2 на лечении
- Повышение триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л в настоящее время либо в анамнезе
- Холестерин липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин или липидснижающая терапия
- Артериальное давление (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст. или лечение артериальной гипертензии (АГ)

Рисунок 1.
Сравнение
диагностических
критериев МАЖБП
и НАЖБП (адапти-
ровано по Lim S.,
Kim J.W., Targher G.
2021.) [1].

Figure 1.
Comparison of
diagnostic criteria
for MASLD and
NAFLD (adapted
from Lim S.,
Kim J.W., Targher G.
2021.) [1].



Примечание:
Важно подчеркнуть, что диагностические критерии МАЖБП допускают возможность коморбидности с другими конкурирующими причинами стеатоза печени, и исключение этих состояний не является обязательным условием для диагностики МАЖБП. ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; Х-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; HbA1c – гликированный гемоглобин; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности, * рассчитывается по формуле [инсулин натощак (мкМЕ/л) × глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5].

Note:
It is important to emphasize that the diagnostic criteria for MASLD allow for the possibility of comorbidity with other competing causes of liver steatosis, and the exclusion of these conditions is not a mandatory requirement for the diagnosis of MASLD.
BMI – body mass index; BP – blood pressure; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; HbA1c – glycated hemoglobin; OGTT – oral glucose tolerance test; hs-CRP – high-sensitivity C-reactive protein; HOMA-IR – homeostatic model assessment of insulin resistance, * calculated using the formula [fasting insulin (μIU/mL) × fasting glucose (mmol/L) / 22.5].

Рисунок 2.
Figure 2.



Структура подкатегорий стеатотической болезни печени (адаптировано по 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). 2024.) [4].

Structure of steatotic liver disease subcategories (adapted from 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). 2024.) [4]

В 1998 году Reaven сформулировал понятие о «синдроме X» для определения взаимосвязи инсулинорезистентности, АГ, СД и ССЗ, который далее был определен как метаболический синдром (МС) [5]. В настоящее время он определяется как совокупность взаимосвязанных процессов, объединенных висцеральным ожирением, АГ, атерогенной дислипидемией, инсулинорезистентностью и нарушением толерантности к глюкозе, которые повышают риск развития СД2, ишемической болезни сердца и инсульта [6].

К унифицированным критериям МС относятся любые три из перечисленных:

- Абдоминальное ожирение (данные, специфичные для отдельных стран и популяций),
- Триглицериды $>1,7$ ммоль/л или гиполипидемическая терапия,
- Уровень Х-ЛПВП у мужчин: $<1,0$ ммоль/л, у женщин $<1,3$ ммоль/л или медикаментозная терапия дислипидемии
- АД $\geq 130/85$ мм рт.ст. или антигипертензивная терапия
- Повышенный уровень гликемии натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или прием сахароснижающих препаратов [7].

Фактически именно унифицированные критерии диагностики МС и представлены как кардио-метаболические критерии риска, которые, в сочетании с документированным стеатозом печени, дают основание для установления диагноза МАСБП.

Следует отметить, что отечественные критерии диагноза МС несколько отличаются – в соответствии с принятыми в 2009 г. рекомендациями

Всероссийского научного общества кардиологов, основанием для диагностики МС служит наличие облигатного признака – абдоминального ожирения (окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин) в сочетании с двумя из дополнительных критериев:

- АД $>140/90$ мм рт.ст.;
- Повышение уровня триглицеридов $>1,7$ ммоль/л;
- Снижение уровня Х-ЛПВП $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,2$ ммоль/л у женщин;
- Повышение уровня Х-ЛПНП $>3,0$ ммоль/л;
- Гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $>6,1$ ммоль/л);
- Нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после ПГТТ в пределах $>7,8$ и $<11,1$ ммоль/л) [8].

Очевидно, что МАСБП тесно связана с МС, поскольку имеет общие факторы риска – ожирение, АГ, дислипидемия, инсулинорезистентность и нарушенная толерантность к глюкозе [1]. Исследования показали, что у пациентов, включенных с использованием критериев МАЖБП, отмечался более высокий риск фиброза печени по сравнению с использованием критериев НАЖБП, также смертность от всех причин, ССЗ и рака была выше у пациентов с МАЖБП. Пациенты с МАЖБП, наряду с этим, имели более высокие исходные метаболические нарушения и риски развития ожирения, диабета и не-летальных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, новая номенклатура МАЖБП/МАСБП позволяет более эффективно выявлять пациентов высокого риска поражения печени и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [9].

Эпидемиология

¹ Здесь и далее в тексте термин НАЖБП приводится при упоминании данных исследований, которые проводились с использованием диагностических критериев НАЖБП.

МАЖБП поражает значительную часть населения мира: по результатам объединенного анализа 3 320 108 человек ее общая распространенность – 38,77% (95% ДИ: 32,94–44,95), при этом у лиц с нормальной массой тела она составила 5,37% (95% ДИ 4,36–6,59), у лиц без ожирения – 29,78% (95% ДИ 26,06–33,79), а при наличии ожирения – 63,4% (95% ДИ 59,5–67,0) [10]. В России, по данным многоцентровых исследований, обобщенная распространенность НАЖБП составляет 31,98% (95% ДИ 26,670–39,755), а у лиц с ожирением достигает 77,7% (рис. 3) [11, 12]. В связи с ростом числа метаболических нарушений отмечается рост распространенности НАЖБП¹ как глобально, так и в России. По данным многоцентровых исследований DIREG 1 и DIREG 2, с 2007 по 2015 год она выросла с 27% до 37,3% [13].

Распространенность МАЖБП была значительно выше у мужчин 59,0% (95% ДИ 52,0–65,6), чем у женщин – 47,5% (95% ДИ, 40,7–54,5; $p=0,02$). В возрастных группах моложе 40, 40–60 лет и старше 60 лет она существенно не различалась и составила 41,3% (95% ДИ 30,3–53,3), 56,3% (95% ДИ 26,3–82,3) и 51,8% (95% ДИ 32,7–70,3) соответственно [14]. Для пациентов с МАЖБП характерна «метаболическая коморбидность» – совокупная распространенность СД2 составила 19,7% (95% ДИ 12,8–29,0), а МС 57,5% (95% ДИ 49,9–64,8) [14].

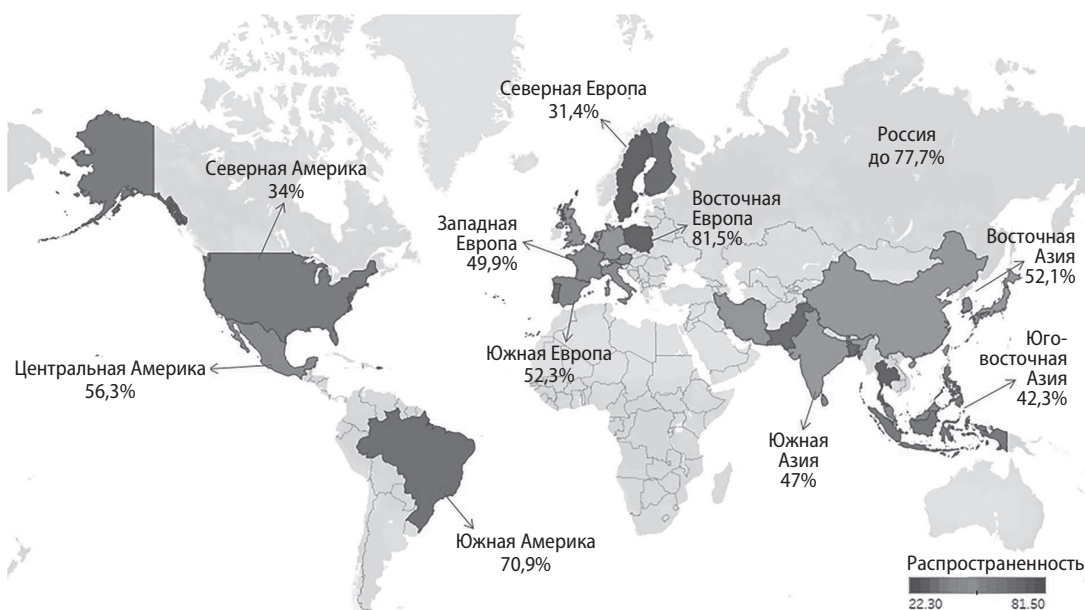
По данным метаанализа с участием 10 286 490 пациентов, у лиц с НАЖБП наблюдался повышенный риск смерти от всех причин (ОР 1,32; 95% ДИ 1,09–1,59; $p<0,01$), смерти от ССЗ (ОР 1,22; 95% ДИ 1,06–1,41; $p < 0,01$) и смерти от рака (ОР 1,67; 95% ДИ 1,15–2,41; $p<0,01$) [15]. Систематический обзор 25 анализов продемонстрировал связь НАЖБП с более высоким риском фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ОР 1,45, 95% ДИ 1,31–1,61) по сравнению с лицами без НАЖБП, а также повышенным риском смерти от всех причин (ОР 1,34, 95% ДИ 1,17–1,54) и ССЗ (HR: 1,30, CI: 1,08–1,56), но не смерти от рака [16].

При этом МС сам по себе ассоциирован с повышенным риском смерти от всех причин (ОШ 1,46, 95% ДИ 1,35–1,57), от рака (ОР 1,33; 95% ДИ 1,11–1,59), риском сердечно-сосудистой смерти (ОР 1,37; 95% ДИ 1,02–1,85), причем у пациентов с СД2 добавление хотя бы одного компонента МС повышает риск последней почти в 3 раза [17–20].

В связи с этим ряд авторов предложили включить МАЖБП в новое определение МС для выявления большего числа пациентов с повышенным риском смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти [21]. Также использование новых критериев МАЖБП вместо НАЖБП может стать эффективным инструментом для вы-

Рисунок 3.
Глобальная распространённость МАЖБП у лиц с избыточным весом и ожирением [12, 14].

Figure 3.
Global prevalence of MASLD in individuals with overweight and obesity [12, 14].



явления лиц с большим количеством коморбидностей, худшим прогнозом в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности, а также для

разработки более активной тактики вмешательства у лиц с кардиометаболическими факторами риска [22].

Патогенетические взаимосвязи МАЖБП и МС

В развитие и МАЖБП, и МС вносят вклад разнообразные факторы: характеристики образа жизни (нездоровые пищевые привычки, избыточное потребление алкоголя, привычно низкая физическая активность), изменения микробиоты кишечника, генетическая предрасположенность (рис. 6) [1].

Так, риск выраженного фиброза печени более чем в 12 раз выше у родственников пациентов с МАЖБП-ассоциированным циррозом первой степени родства, чем у тех, у кого нет родственников с МАЖБП, независимо от метаболических триггеров, а близнецовые исследования свидетельствуют о том, что около 38% от общего содержания жира в печени и 100% изменчивости МАЖБП зависят от наследственных факторов [23]. К примеру, полиморфизмы генов PNPLA3, MBOAT7 и TM6SF2, влияя на функциональность экспрессируемых ими белков, приводят к изменению метаболизма жирных кислот в печени, что, в свою очередь, ведет к развитию МАЖБП и ее прогрессии [23].

Наличие инсулинорезистентности (ИР) является ключевым фактором в развитии и прогрессировании МАЖБП, и существует почти универсальная связь между НАСГ и ИР, независимо от ожирения [24]. В исследовании с проведением протонной магнитно-резонансной спектроскопии печени, биопсии печени и эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста (n=352) было показано, что даже небольшое увеличение количества внутрипеченочного жира (~1,5%) ассоциировалось с повышением ИР гепатоцитов, а при его накоплении ~6±2% развивалась ИР скелетных мышц, гипертриглицеридемия и снижался уровень Х-ЛПВП [24].

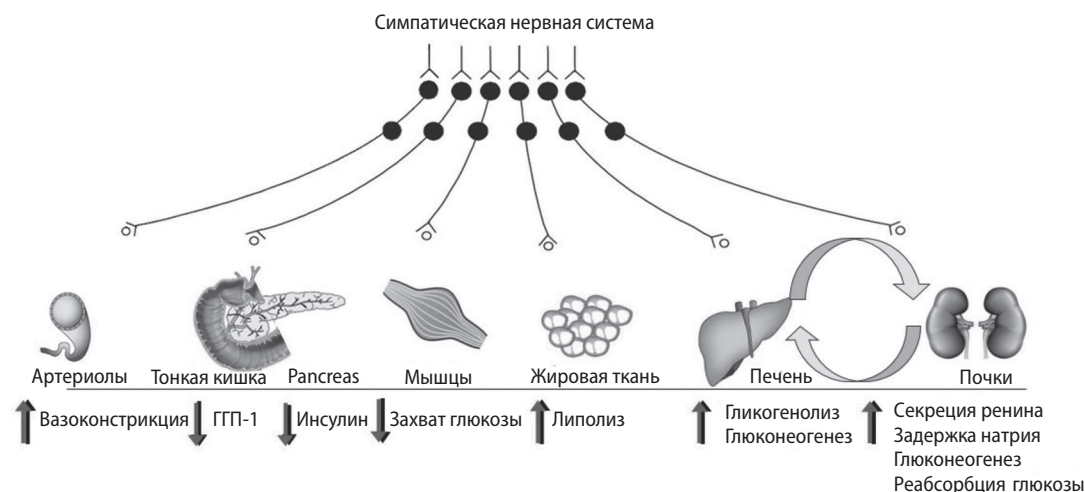
Накопление печеночного жира и индуцированная им ИР печени стимулирует повышение глюконеогенеза и снижение синтеза гликогена гепатоцитами, что, в дальнейшем, служит одним из стимулов к повышению ИР тканей всего организма. ИР скелетных мышц, которая усиливается вследствие накопления эктопической жировой ткани у лиц с избыточной жировой массой, приводит к перенаправлению потребляемой глюкозы из мышц в печень, что стимулирует повышение в ней липогенеза *de novo* в сочетании с развитием гиперлипидемии. Последующая инфильтрация макрофагов в белую жировую ткань в условиях ИР сопровождается повышением липолиза, что дополнительно увеличивает синтез триглицеридов в печени и выраженность гиперлипидемии из-за повышенной этерификации жирных кислот [25]. Таким образом, ассоциация между ИР и МАЖБП может быть двунаправленной.

Повышенная симпатическая активация, которая связана с увеличением представительства висцеральной жировой ткани и гиперинсулинемией, является одним из ключевых факторов развития МАЖБП и НАСГ вследствие множественных механизмов, в числе которых вазоконстрикция, липолиз с повышением уровня свободных жирных кислот, снижение захвата глюкозы мышечной тканью, повышение глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, а также задержка натрия и усиление реабсорбции глюкозы в почках (рис. 4) [25].

Перечисленные механизмы приводят к перегрузке гепатоцитов свободными жирными кислотами (СЖК). Также свой вклад вносят пищевые источники: пищевые жиры становятся источником ~15% триглицеридов в печени, а избыток углеводов

Рисунок 4.
Механизмы неблагоприятного воздействия гиперактивации симпатической нервной системы на кардиометаболическую регуляцию [25].

Figure 4.
Mechanisms of the adverse effects of sympathetic nervous system hyperactivation on cardiometabolic regulation [25].



Примечание:
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1

Note:
GLP-1 – glucagon-like peptide 1

конвертируется в СЖК и далее в триглицериды в результате липогенеза *de novo* [26].

В свою очередь, перегрузка СЖК запускает процесс перекисного окисления липидов, формирования реактивных форм кислорода с последующим повреждением клеточных структур и инициацией метаболически ассоциированного хронического низкоуровневого воспаления (метавоспаления) (рис. 5) [26].

Таким образом, индуцированное ИР накопление внутрипеченочного жира – это ключевая детерминанта метаболической дисфункции, которая наблюдается у пациентов с МАЖБП и, в свою очередь, выступает как патогенетический фактор риска развития МС вследствие тесной связи печеночной и системной ИР [1].

Хроническое низкоуровневое воспаление посредством ряда цитокинов (интерлейкинов-6 и 12, фактора некроза опухоли α) подавляет в адипоцитах экспрессию и/или активацию глюкозного транспортера 4-го типа (GLUT-4), инсулинового рецептора и субстрата рецептора инсулина, а также паракринно индуцирует базальный липолиз, что способствует увеличению циркулирующих СЖК и прогрессированию ИР [27].

Кроме того, МАЖБП и вызванные ею хроническое низкоуровневое воспаление, отклонения в метаболизме липидов и гликемическая дисрегуляция способствуют снижению выработки адипонектина – адипокина с противовоспалительными, инсулин-сенситизирующими и антиатеросклеротическими свойствами. Это, в свою очередь, способствует дальнейшему увеличению ИР, эндотелиальной дисфункции, развитию атеросклероза и увеличению риска неблагоприятных исходов, связанных с МС [26]. Очевидно формирование патогенетического порочного круга, где с одной стороны ИР и развитие нарушений углеводного обмена повышает риск ССЗ, общей и сердечно-сосудистой смерти, а с другой стороны – развивающаяся вследствие ССЗ хроническая сердечная дисфункция *per se* рассматривается как состояние

ИР и сопровождается высоким риском прогрессирования нарушений углеводного обмена [28].

Накапливается всё больше данных о роли состава микробиоты кишечника в патогенезе МАЖБП и ассоциированных с ней метаболических заболеваний. У пациентов с НАЖБП микробиота кишки содержит меньше представителей семейства *Ruminococcaceae*, чем у здоровых людей [29]. Также сообщалось, что у людей с НАСГ процент *Clostridium coccoides* выше, но меньше видов *Bacteroides* по сравнению со здоровыми людьми [30]. Показано, что высококалорийные стили питания изменяют кишечную микробиоту, вызывают дисфункцию кишечного барьера, что впоследствии приводит к воспалению висцерального жира и системной метаболической дисрегуляции. Обезогенные микробные метаболиты способны модулировать системный липидный метаболизм, который косвенно влияет на хранение жирных кислот в печени и может играть роль в прогрессировании МАЖБП в НАСГ [30].

Требуется особое упоминание и роль саркопении в развитии как МС, так и МАЖБП. Скелетная мускулатура является целевым органом для инсулиноопосредованной утилизации глюкозы и играет важную роль в клиренсе СЖК за счет их повышенного окисления [31]. Саркопения характеризуется низкой мышечной массой и часто является возраст-ассоциированным состоянием, но может быть связана с СД2 и другими кардиометаболическими расстройствами, являясь, в свою очередь, независимым фактором риска МАЖБП [32, 33]. Еще одним механизмом участия скелетных мышц в метаболических процессах являются миокины, в частности, иризин, который активирует рецептор PPAR- α , необходимый для β -окисления жирных кислот в печени [34, 35]. Уровни иризина в сыворотке обратно пропорциональны содержанию триглицеридов в печени и уровню трансаминаз у лиц с ожирением [36]. Кроме того, системная ИР вызывает деградацию мышечного белка в основном за счет подавления пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), что приводит к активации

Рисунок 5.
Этапы патогенеза МАЖБП
(по Kuchay M.S.,
Choudhary N.S.,
Mishra S.K. 2020.) [26].
Figure 5.
Stages of MASLD
pathogenesis
(adapted from
Kuchay M.S., Choud-
hary N.S., Mishra S.K.
2020.) [26].

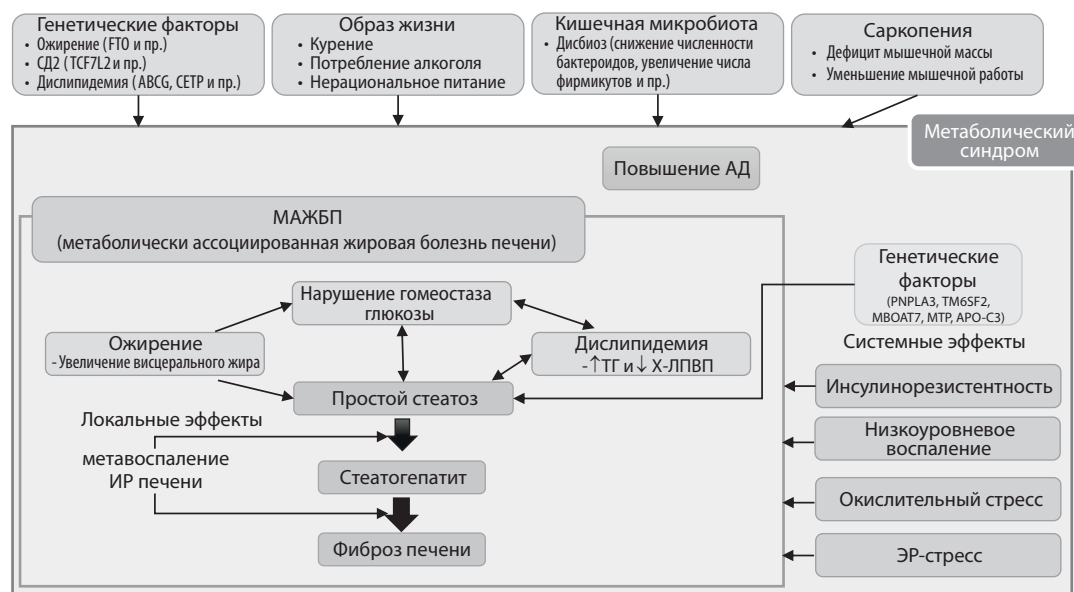


Примечание:
СЖК находятся в центре патогенеза МАЖБП. Печень получает СЖК из разросшейся под влиянием ИР жировой ткани и из продуктов питания. Избыточные углеводы преобразуются в СЖК посредством липогенеза de novo с помощью активированных факторов транскрипции (например, SREBP-1c – белок, связывающий стеролрегулирующие элементы). Эти факторы транскрипции впоследствии активируют все ферменты, необходимые для липогенеза de novo (например, АКК – ацетил-Коэнзим А-карбоксилаза, АСЖК – ацетил-синтетаза жирных кислот, СКД – стероил-Коэнзим А-десатураза). СЖК в печени подвергаются β-окислению митохондриями или преобразуются в триглицериды и экспортируются в системный кровоток в качестве компонентов липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Когда эти два механизма утилизации СЖК перегружены, триглицериды начинают накапливаться в виде липидных капель в гепатоцитах (стеатоз). Избыточное β-окисление СЖК приводит к образованию реактивных форм кислорода (РФК) и цитотоксических видов липидов (например, LPC, DAG и церамиды). Неправильно свернутые белки накапливаются в эндоплазматическом ретикулуме и активируют ответ на несвернутые белки. Затем окислительный стресс ретикулума активирует инфламмасы. Эти патологические процессы приводят к повреждению гепатоцеллюлярных клеток, рекрутингу воспалительных клеток (ПМН – полиморфнонуклеарные нейтрофилы, НК – натуральные киллеры, T_{reg} – регуляторные Т-лимфоциты) и апоптозу/некроптозу, что приводит к гистологическому фенотипу метаболически ассоциированного стеатогепатита (МАСГ). Затем подавляющие воспалительные процессы стимулируют звездчатые клетки и активируют фиброгенез. ММП – матриксные металлопротеиназы; ТИМП – тканевые ингибиторы металлопротеиназ; ГЦК, гепатоцеллюлярная карцинома.

Note:
FFAs are central to the pathogenesis of MASLD. The liver receives FFAs from adipose tissue expanded under the influence of IR and from dietary sources. Excess carbohydrates are converted into FFAs via de novo lipogenesis (DNL) through activated transcription factors (e.g., SREBP-1c – sterol regulatory element-binding protein 1c). These transcription factors subsequently activate all enzymes necessary for DNL (e.g., ACC – acetyl-CoA carboxylase, FASN – fatty acid synthase, SCD – stearoyl-CoA desaturase). FFAs in the liver undergo β-oxidation in mitochondria or are esterified into triglycerides (TGs) and exported into the systemic circulation as components of very-low-density lipoproteins (VLDL). When these two FFA utilization mechanisms are overwhelmed, TGs begin to accumulate as lipid droplets in hepatocytes (steatosis). Excessive β-oxidation of FFAs leads to the generation of reactive oxygen species (ROS) and cytotoxic lipid species (e.g., LPC – lysophosphatidylcholine, DAG – diacylglycerol, and ceramides). Misfolded proteins accumulate in the endoplasmic reticulum (ER) and activate the unfolded protein response (UPR). Subsequently, oxidative and ER stress activate inflammasomes. These pathological processes lead to hepatocellular injury, recruitment of inflammatory cells (PMNs – polymorphonuclear neutrophils, NK cells – natural killer cells, Tregs – regulatory T cells), and apoptosis/necroptosis, resulting in the histological phenotype of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). Subsequently, pro-fibrotic inflammatory processes stimulate hepatic stellate cells (HSCs) and activate fibrogenesis. MMPs – matrix metalloproteinases; TIMPs – tissue inhibitors of metalloproteinases; HCC – hepatocellular carcinoma.

Рисунок 6.
Факторы риска,
связывающие
МАЗБП и МС [1].

Figure 6.
Risk factors linking
MASLD and MetS [1].



Примечания:

ABCG – АТФ-связывающий кассетный транспортёр G; APO-C3 – аполипопротеин C3; АД – артериальное давление; CETP – белок-переносчик эфиров холестерина; ЭР – эндоплазматический ретикулум; FTO – белок, связанный с жировой массой и ожирением; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; MBOAT7 – мембраносвязанный белок 7, содержащий домен О-ацилтрансферазы; MTP – микросомальный белок-переносчик триглицеридов; PNPLA3 – пататин-подобный белок, содержащий домен фосфолипазы 3; TCF7L2 – фактор транскрипции 7-подобный 2; ТГ – триглицериды; TM6SF2 – белок трансмембранного 6 суперсемейства 2.

Notes:

MetS – metabolic syndrome; ABCG – ATP-binding cassette transporter G; APO-C3 – apolipoprotein C3; BP – blood pressure; CETP – cholesteryl ester transfer protein; ER – endoplasmic reticulum; FTO – fat mass and obesity-associated protein; HDL – high-density lipoprotein; MBOAT7 – membrane-bound O-acyltransferase domain-containing 7; MTP – microsomal triglyceride transfer protein; PNPLA3 – patatin-like phospholipase domain-containing protein 3; TCF7L2 – transcription factor 7-like 2; TGs – triglycerides; TM6SF2 – transmembrane 6 superfamily member 2.

каспазы-3 и убиквитин-протеасомного протеолитического пути [37].

В когорте пациентов с НАЖБП, подтвержденной биопсией, саркопения была связана с тяжестью фиброза печени, независимо от ИМТ и резистентности к инсулину (ОР 2,05; 95% ДИ 1,01–4,16), а также с НАСГ, даже после корректировки сопутствующих кардиометаболических факторов риска (пол, возраст, ИМТ, АГ, ИР, СД2 и статус курения) – ОР 2,28 (95% ДИ 1,21–4,30) [38].

Взаимосвязь МАЗБП и МС продолжает изучаться, факторы риска, связывающие эти

метаболические состояния, схематично представлены на рис. 6.

Все эти механизмы объясняют концепцию МАЗБП как мультисистемного заболевания, которое поражает не только печень, но и связано с рисками развития внепеченочных хронических заболеваний (рис. 7), включая ССЗ, вновь выявленный СД2, хроническую болезнь почек, ряд видов внепеченочного рака (включая рак пищевода, желудка, поджелудочной железы, колоректальный рак, рак легких, молочной железы, вне зависимости от возраста и статуса курения) [39].

Заключение

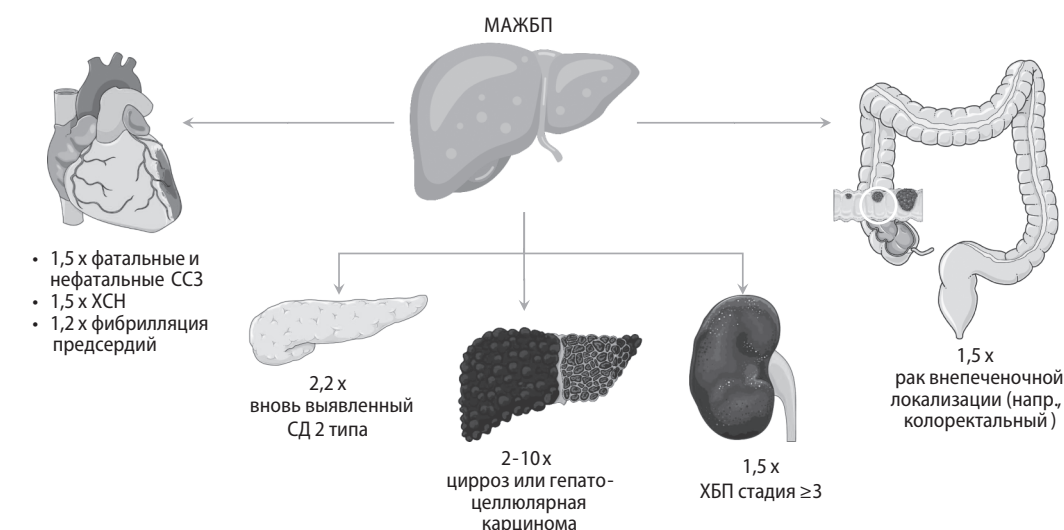
МАЗБП тесно связана с МС, имеет общие с ним факторы риска и способствует неблагоприятным последствиям для здоровья, включая повышенный риск рака, ССЗ, смерти от них и от всех причин [40]. МС ассоциирован с увеличением воспалительных процессов в печени у пациентов с МАЗБП. При наличии НАЖБП у лиц без СД2 отмечается большая распространенность НАСГ в присутствии компонентов МС, а также большее накопление железа в ткани печени и более выраженное хроническое портальное воспаление [41] по сравнению с теми, кто не имел МС. В одном из исследований 88% пациентов с НАСГ отвечали критериям МС по сравнению с 53% со стеатозом [42].

С другой стороны, МАЗБП связана с ускорением развития метаболических нарушений и саркопении. Распределение жировой ткани играет более весомую роль в риске развития МАЗБП по сравнению с ИМТ. Площадь висцеральной жировой ткани дозозависимым образом связана с риском развития НАЖБП и независимо связана с повышением риска НАСГ.

Изменение номенклатуры с НАЖБП на МАЗБП подчеркивает метаболическую основу заболевания, упрощает работу клинициста и позволяет более точно идентифицировать лиц из группы риска. Понимание взаимосвязи между МАЗБП и МС имеет решающее значение для разработки эффективных стратегий управления и лечения.

Рисунок 7. МАЖБП и относительный риск развития печеночных и внепеченочных клинических состояний [39].

Figure 7. MASLD and the relative risk of developing hepatic and extrahepatic clinical conditions [39].



Примечания:

МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек.

Notes:

MASLD – metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; CVD – cardiovascular disease; CHF – chronic heart failure; DM – diabetes mellitus; CKD – chronic kidney disease.

Финансирование

Работа выполнена частично по Государственному заданию в рамках бюджетной темы No FWNR-2024–0002.

Funding source

The work was partially completed under the State assignment within the framework of budget topic No. FWNR-2024–0002

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией, согласны принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы. Вклад каждого из авторов: Цыганкова О.В. – существенное участие в разработке концепции, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, написание текста рукописи, корректировка статьи, утверждение рукописи для публикации; Веретюк В.В. – обзор публикаций по теме статьи, существенное участие в разработке концепции, получение, написание текста рукописи; Тимошенко О.В. – обзор публикаций по теме статьи, участие в подготовке текста рукописи и редактировании.

Contributions

All authors made a substantial contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication, agree to take accountability for all aspects of the work and warrant that any questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved. Contribution of each author: Tsygankova O.V. – substantial participation in the development of the concept, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, checking for critical content, proofreading the article, approving the manuscript for publication; Veretyuk V.V. – review of publications on the topic of the article, substantial participation in the development of the concept, writing the text of the manuscript; Timoshchenko O.V. – review of publications on the topic of the article, participation in the preparation of the text of the manuscript and editing.

Литература | References

- Lim S., Kim J.W., Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2021 Jul;32(7):500–514. doi: 10.1016/j.tem.2021.04.008.
- Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020 Jul;73(1):202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- Li Y.Y., Zheng T.L., Xiao S.Y. et al. Hepatocytic ballooning in non-alcoholic steatohepatitis: Dilemmas and future directions. *Liver Int.* 2023 Jun;43(6):1170–1182. doi: 10.1111/liv.15571.
- 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). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024 Sep;81(3):492–542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.

5. Lemieux I., Després J.P. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients*. 2020 Nov 14;12(11):3501. doi: 10.3390/nu12113501.
6. Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L. et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2008 Dec;29(7):777–822. doi: 10.1210/er.2008–0024.
7. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640–5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
8. Mychka V.B., Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. The recommendations of the experts of all Russian scientific society of cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision). *Doctor. Ru*. 2010;(3):15–8. (in Russ.)
 Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). *Доктор.ру*. 2010;(3): 15–8.
9. Tang S.Y., Tan J.S., Pang X.Z., Lee G.H. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease: The new nomenclature and its impact. *World J Gastroenterol*. 2023 Jan 21;29(3):549–560. doi: 10.3748/wjg.v29.i3.549.
10. Chan K.E., Koh T.J.L., Tang A.S.P. et al. Global Prevalence and Clinical Characteristics of Metabolic-associated Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of 10739 607 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Aug 18;107(9):2691–2700. doi: 10.1210/clinem/dgac321.
11. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313–319. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2023.5.202155.
 Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313–319. doi: 10.26442/20751753.2023.5.202155.
12. Melnichenko G.A., Yelisseyeva A. Yu., Mayevskaya M.V. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease at obesity and its interrelation with cardio-vascular disease and 2nd type diabetes mellitus risk factors. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(2):45–53. (In Russ.)
 Мельниченко Г.А., Елисеева А.Ю., Маевская М.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;22(2):45–53.
13. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41. (In Russ.)
 Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и соавт. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(6):31–41.
14. Liu J., Ayada I., Zhang X. et al. Estimating Global Prevalence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Overweight or Obese Adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;20(3): e573–e582. doi: 10.1016/j.cgh.2021.02.030.
15. Fu C.E., Ng C.H., Yong J.N. et al. A Meta-analysis on Associated Risk of Mortality in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Endocr Pract*. 2023 Jan;29(1):33–39. doi: 10.1016/j.eprac.2022.10.007.
16. Xiao J., Ng C.H., Chan K.E. et al. Hepatic, Extra-hepatic Outcomes and Causes of Mortality in NAFLD – An Umbrella Overview of Systematic Review of Meta-Analysis. *J Clin Exp Hepatol*. 2023 Jul-Aug;13(4):656–665. doi: 10.1016/j.jceh.2022.11.006.
17. Ford E.S. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis*. 2004 Apr;173(2):309–14. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.12.022.
18. Wu S.H., Liu Z., Ho S.C. Metabolic syndrome and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2010 Jun;25(6):375–84. doi: 10.1007/s10654–010–9459-z.
19. Gathirua-Mwangi W.G., Monahan P.O., Murage M.J., Zhang J. Metabolic syndrome and total cancer mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Causes Control*. 2017 Feb;28(2):127–136. doi: 10.1007/s10552–016–0843–1.
20. Bruno G., Merletti F., Biggeri A. et al. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care*. 2004 Nov;27(11):2689–94. doi: 10.2337/diacare.27.11.2689.
21. Fu C.E., Yong J.N., Ng C.H. et al. The prognostic value of including non-alcoholic fatty liver disease in the definition of metabolic syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023 May;57(9):979–987. doi: 10.1111/apt.17397.
22. Nguyen V.H., Le M.H., Cheung R.C., Nguyen M.H. Differential Clinical Characteristics and Mortality Outcomes in Persons With NAFLD and/or MAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Oct;19(10):2172–2181. e6. doi: 10.1016/j.cgh.2021.05.029.
23. Moretti V., Romeo S., Valenti L. The contribution of genetics and epigenetics to MAFLD susceptibility. *Hepatol Int*. 2024 Apr 25. doi: 10.1007/s12072–024–10667–5.
24. Chitturi S., Abeygunasekera S., Farrell G.C. et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002 Feb;35(2):373–9. doi: 10.1053/jhep.2002.30692.
25. Samuel V.T., Shulman G.I. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*. 2016 Jan;126(1):12–22. doi: 10.1172/JCI77812.
26. Kuchay M.S., Choudhary N.S., Mishra S.K. Pathophysiological mechanisms underlying MAFLD. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Nov-Dec;14(6):1875–1887. doi: 10.1016/j.dsx.2020.09.026.
27. Ametov A.S., Tsygankova O.V. Complex metabolic protection as a modern strategy for the management of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021; 10(2):93–104. (In Russ.) doi: 10.33029/2304–9529–2021–10–2–93–104.
 Аметов А.С., Цыганкова О.В. Комплексная метаболическая протекция как современная стратегия управ-

- ления сахарным диабетом 2 типа. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021; 10(2):93–104. doi: 10.33029/2304–9529–2021–10–2–93–104.
28. Tsygankova O.V., Veretyuk V.V., Mareev V.Yu. Modification of the of the cardiometabolic profile using combined therapy of the angiotensin receptor-neprilysin inhibitor and empagliflozin in comorbid patients with Chronic Heart Failure and type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiya*. 2020;60(5):146–152. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2020.5.n840.
Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Мареев В.Ю. Возможности положительной модификации кардиометаболического профиля при совместном назначении ангиотензиновых рецепторов-неприлизина ингибитора и эмпаглифлозина у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология*. 2020;60(5):146–152. doi: 10.18087/cardio.2020.5.n840.
29. Mouzaki M., Comelli E.M., Arendt B.M. et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):120–7. doi: 10.1002/hep.26319.
30. Wong V.W., Tse C.H., Lam T.T. et al. Molecular characterization of the fecal microbiota in patients with nonalcoholic steatohepatitis – a longitudinal study. *PLoS One*. 2013 Apr 25;8(4): e62885. doi: 10.1371/journal.pone.0062885.
31. Ferrara C.M., Goldberg A.P., Ortmeyer H.K., Ryan A.S. Effects of aerobic and resistive exercise training on glucose disposal and skeletal muscle metabolism in older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 May;61(5):480–7. doi: 10.1093/gerona/61.5.480.
32. Stangl M.K., Böcker W., Chubakov V. et al. Sarcopenia – Endocrinological and Neurological Aspects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019 Jan;127(1):8–22. doi: 10.1055/a-0672–1007.
33. Wijarnpreecha K., Kim D., Raymond P., Scribani M., Ahmed A. Associations between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in the USA. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Sep;31(9):1121–1128. doi: 10.1097/MEG.0000000000001397.
34. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Apr 3;8(8):457–65. doi: 10.1038/nrendo.2012.49.
35. Collino M., Mastrocola R., Nigro D. et al. Variability in myosteatosis and insulin resistance induced by high-fat diet in mouse skeletal muscles. *Biomed Res Int*. 2014;2014:569623. doi: 10.1155/2014/569623.
36. Zhang H.J., Zhang X.F., Ma Z.M. et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *J Hepatol*. 2013 Sep;59(3):557–62. doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.030.
37. Wang X., Hu Z., Hu J., Du J., Mitch W.E. Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: Activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology*. 2006 Sep;147(9):4160–8. doi: 10.1210/en.2006–0251.
38. Koo B.K., Kim D., Joo S.K. et al. Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *J Hepatol*. 2017 Jan;66(1):123–131. doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.019.
39. Targher G., Valenti L., Byrne C.D. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *N Engl J Med*. 2025 Aug 14;393(7):683–698. doi: 10.1056/NEJMra2412865.
40. Radu F., Potcovaru C.G., Salmen T. et al. The Link between NAFLD and Metabolic Syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Feb 7;13(4):614. doi: 10.3390/diagnostics13040614.
41. Cotter T.G., Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1851–1864. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.052.
42. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003 Apr;37(4):917–23. doi: 10.1053/jhep.2003.50161.