

## Актуализация стеатоза печени с позиций его гетерогенности

Т.А. Цапьяк, И.А. Иськова, В.В. Кривой, Е.И. Григоренко

## Actualization of liver steatosis from the point of view of its heterogeneity.

T.A. Tsaryak, I.A. Iskova, V.V. Kryvy, E.I. Grigorenko

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины).

**Ключевые слова:** стеатоз печени, болезнь Вильсона, лекарственное поражение печени, чрезмерное употребление алкоголя, метаболический синдром

### Резюме

#### Актуализация стеатоза печени с позиций его гетерогенности

Т.А. Цапьяк, И.А. Иськова, В.В. Кривой, Е.И. Григоренко

Статья посвящена проблеме гетерогенности стеатоза печени. Актуальность обсуждения данной проблемы обусловлена растущей частотой распространенности метаболических факторов, таких как ожирение, сахарный диабет, формирующих механизмы развития жировой инфильтрации печени. Эти факторы становятся доминирующими в повреждении печени и могут маскировать другие причины.

В успешной курации пациентов с хроническими заболеваниями печени принципиально важным является распознавание этиологических факторов, поскольку своевременное их устранение может изменить прогноз для здоровья и жизни, в том числе, привести к выздоровлению (например, достижение устойчивого вирусологического ответа при противовирусной терапии). Стеатоз печени является ранним проявлением патологии печени при очень большом спектре повреждающих факторов. В статье рассмотрены причины, вызывающие развитие разнообразных форм стеатоза. Отмечено, что более агрессивное течение и неблагоприятный прогноз имеет микровезикулярный стеатоз, редко возникающий как самостоятельная форма и встречающийся при повреждении печени некоторыми лекарственными препаратами, при жировой дистрофии печени у беременных, при синдроме Рейя. Более благоприятное течение и наибольшую распространенность имеет макровезикулярный стеатоз. В статье представлены наиболее распространенные, частые, а также редкие причины развития данной формы стеатоза, современные взгляды на патогенез формирования стеатоза печени при различных этиологических факторах, а также практические рекомен-

---

**Цапьяк Татьяна Анатольевна** – к.мед.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), факультет подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail: tsaryak69@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Иськова Ирина Александровна** – к.мед.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), факультет подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail: Irinasimf@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Кривой Валерий Валентинович** – к.мед.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), факультет подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail: valeriy-kryvy@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Григоренко Елена Ивановна** – к.мед.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), факультет подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail: egrigorenko@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

дации, определяющие тактику ведения пациентов при выявлении жировой инфильтрации печени. Кроме того, учитывая простоту и доступность методов исследования, выявляющих стеатоз печени, принципиальным моментом в верификации заболевания печени является правильная интерпретация результатов ультразвукового исследования печени, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. В данной статье обозначены «ловушки», которые могут поджидать на этапе оценки картины визуализации изменений в печени.

Ключевые слова: стеатоз печени, болезнь Вильсона, лекарственное поражение печени, вредное потребление алкоголя, метаболический синдром

## Abstract

### Actualization of liver steatosis from the point of view of its heterogeneity.

*T.A. Tsapyak, I.A. Iskova, V.V. Kryvy, E.I. Grigorenko*

The article is devoted to the problem of heterogeneity of liver steatosis. The relevance of the discussion is due to the increasing frequency of the prevalence of metabolic factors, such as obesity, diabetes mellitus, which underlying the development of fatty liver. These factors become dominant in liver damage and may disguise other causes.

In the successful supervision of patients with chronic liver diseases, the recognition of etiological factors is crucial, since their timely elimination can change the prognosis for health and life, including the recovery (for example, achieving a stable virologic response with antiviral therapy). Liver steatosis is an early manifestation of liver pathology with a very wide range of damaging factors. It was noted that a more aggressive course and an unfavorable prognosis has microvesicular steatosis, which rarely arises as an independent form in the case of liver damage by certain drugs, in case of fatty liver in pregnant women, and in Reye's syndrome. Macrovesicular steatosis is more favorable and most prevalent. The article presents the most common, frequent and also rare causes of the development of this form of steatosis, modern views on the pathogenesis of the formation of liver steatosis with various etiological factors, as well as practical recommendations that determine the tactics of managing patients in case of detection of fatty liver infiltration.

In addition, the simplicity and accessibility of research methods for steatosis detection, a crucial point is the correct interpretation of the ultrasound results, computer and MR imaging. This article identifies «traps» that can be at the stage of assessing changes in the liver.

Keywords: liver steatosis, Wilson's disease, drug damage to the liver, harmful alcohol consumption, metabolic syndrome

Стеатоз печени последние десятилетия занимает лидирующие позиции в разнообразных клинических вариантах заболеваний печени. Широкую распространенность и нозологическую популярность он приобрел благодаря распространенности ожирения практически во всех возрастных группах и во всем мире [1]. Согласно прогнозам эпидемиологической ситуации с использованием модели Маркова, к 2030 году распространенность неалкогольной жировой болезни печени достигнет 28,4% среди населения США, что составит 100,9 млн человек [2]. Вероятно, такую же тенденцию будет иметь распространенность этого заболевания и в других странах. Также факторами, определяющими частоту постановки диагноза стеатоз печени, по нашему мнению, являются простота и доступность методов исследования, которые на сегодняшний день относятся к рутинным: ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) и определение уровня трансаминаз крови. Таким образом, доминирующие этиологические факторы стеатоза, такие как ожирение, сахарный диабет как проявления метаболического синдрома, все больше отодвигают вероятность наличия других факторов

повреждения печени.

Почему важно помнить о гетерогенности стеатоза и тех «ловушках», которые могут нас поджидать в кажущейся простоте диагноза?

Первая трудность заключается в правильности распознавания собственно стеатоза. Действительно, УЗИ ОБП является предпочтительной процедурой 1-й линии диагностики. Определяемый сонологически феномен гиперэхогенности печени обусловлен жировой инфильтрацией, которая увеличивает печеночно/почечный и печеночно/сосудистый градиент. Именно здесь нас ожидает вероятность первого заблуждения, так как гиперэхогенность печени может иметь и другие причины, особенно при болезнях накопления. Более точная методика изучения паренхимы печени – компьютерная томография также не дает однозначной картины: ослабление сигнала, обеднение сосудистых структур могут также наблюдаться при инфильтрации, в частности, опухолью, то есть повышении эхогенности печени не является полностью специфичным для жировой инфильтрации (рис.1) [1].

Методом визуализации с наиболее высокими показателями чувствительности и специфичности в

распознавании стеатоза, конечно, является магнитно-резонансная томография (МРТ). Данный метод также позволяет провести количественную оценку процента (%) содержания жира в печени. Эти характеристики метода оказываются ценными в клинических исследованиях, экспертных оценках, однако, не всегда доступны в рутинной практике [3]. Кроме того, падение сигнала на изображениях с противоположной фазой при МРТ, характерное для стеатоза печени, наблюдается при синдроме перегрузки железом – классическая, по мнению специалистов, «ловушка» [4]. Таким образом, ни один результат обследования не может быть диагнозом, и клиницист должен уметь критически его оценивать.

Стеатоз печени определяется как избыточное накопление жирных кислот в гепатоцитах в форме триацилглицерина в отсутствие воспаления или повреждения печени. Еще одним вариантом гетерогенности стеатоза является различие размеров внутрицитоплазматических вакуолей жирных кислот. Макровезикулярный стеатоз – наиболее частая форма, характеризующаяся крупными внутрицитоплазматическими вакуолями, смещающими ядро гепатоцита к периферии (рис. 2). Более редкой гистологической формой является микровезикулярный стеатоз печени, который состоит из мелких вакуолей, оставляющих ядро в центральном положении.

Микровезикулярный стеатоз может возникать в сочетании с макровезикулярной формой. В случаях, если определяется моноформное микровезикулярное поражение, следует ожидать более агрессивного течения заболевания и искать конкретные причины его возникновения, а именно: синдром Рейя [4, 5], острую жировую дистрофию беременных [5] и лекарственное повреждение печени.

Основные причины развития макровезикулярного стеатоза можно разделить на группы в соответствии с вероятностью формирования стеатоза печени:

- **врожденные:** генетические факторы, метаболическая перегрузка, муковисцидоз;
- **редкие:** парентеральное питание, недоедание, быстрая потеря веса, обширная резекция тонкой кишки, лучевая терапия;
- **распространенные:** вирус гепатита С, лекарственные препараты;
- **наиболее распространенные:** чрезмерное употребление алкоголя, инсулинорезистентность, ожирение, гипертриглицеридемия.

Широкий диапазон причин, вызывающих жировую дистрофию печени, требует более детального их рассмотрения для актуализации гетерогенности стеатоза. Успех курации пациентов с хроническим заболеванием печени, определение прогноза и факторов риска во многом зависит от достоверного выявления повреждающих факторов и/или их сочетания.

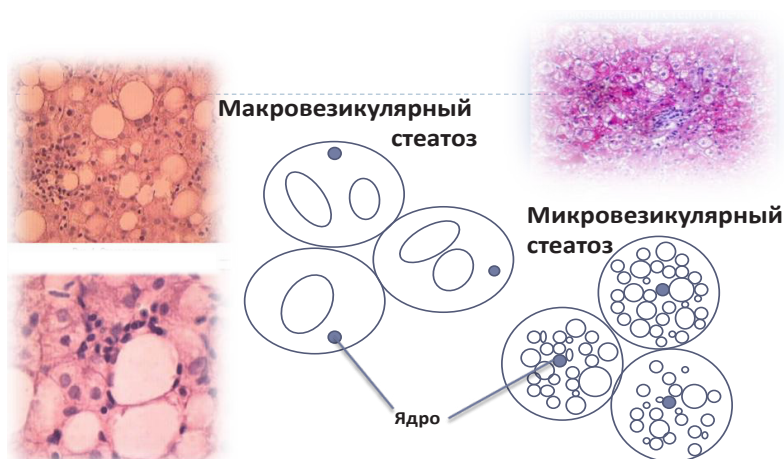
## Болезнь Вильсона и стеатоз печени.

Болезнь Вильсона (БВ) является наследственным нарушением метаболизма меди, ведущим к его накоплению в печени и других органах [6]. Была выявлена ответственная генная мутация в 13 хромосоме, кодирующей АТФазу Р-типа, транспортирующую медь [7]. Остаются не совсем ясными механизмы повреждения печени, ведущие к развитию стеатоза при избыточном накоплении меди. Хотя считается, что одним из таких механизмов является влияние токсичности меди на митохондриальную функцию [8], однако, ни одно из исследований не подтвердило данное предположение. На сегодняшний день не так много клинических исследований проведено у больных с болезнью Вильсона, целью которых было бы изучение метаболических нарушений в печени. Два независимых исследования геномной ассоциации выявили один нуклеотидный полиморфизм в rs738409 в пататин-подобном фосфолипазном домене, содержащем ген 3 (PNPLA3), также известный как ген адипонутрина, который тесно связан с повышенным содержанием печеночного жира и повышенными уровнями АЛТ [9]. Для получения дополнительной информации о потенциальных механизмах стеатоза при БВ в одном из последних исследований, результаты которого были опубликованы в 2015 г. [10], была оценена роль содержания меди в печени и нуклеотидного полиморфизма rs738409 в PNPLA3 в развитии стеатоза печени. В исследование были включены 98 пациентов (52 мужчины и 46 женщин). Средний возраст составил 27,6 лет (диапазон: 5,8-61,5 года, CI95%: 24,8-30,4 года). Средний индекс массы тела (ИМТ) равнялся 23,2 (22,2- 24,3) кг/м<sup>2</sup>; у 68,4% пациентов ИМТ < 25,0 кг/м<sup>2</sup>, 23,5% имели избыточный вес и 8,2% пациентов страдали ожирением. У 69,4% пациентов были печеночные симптомы, 22,4% имели неврологические симптомы и 8,2% были бессимптомными во время диагностики, 46,9% пациентов имели цирроз (F4). Биопсии печени были оценены экспертом-гепатопатологом, с ослепленными клиническими и генетическими данными; фиброз оценивался по шкале METAVIR; стеатоз оценивался по шкале Brunt путем вычисления процента липид-содержащих гепатоцитов к общему числу гепатоцитов при 40-кратном увеличении. Определение одиночного нуклеотидного полиморфизма rs738409 (PNPLA3), генотипирование мутаций АТР7В было частью диагностической работы. В целом, по результатам исследования:

- 52 пациента с БВ (53,1%) имели гистологически доказанный стеатоз;
- умеренный / тяжелый стеатоз (> 33% гепатоцитов, G2-3) наблюдался у 28 пациентов (28,6%);
- средний процент липид-содержащих гепатоцитов в общей популяции исследования был 20,3% (15,3-25,3%);
- стеатоз был значительно выше у педиатрических пациентов (≤18 лет, 30,3% [18,5-42,1%]), чем у взрослых (> 18 лет, 16,7% [11,4-22,0%], p = 0,042);
- не установлено никакой связи между стеато-



**Рис.1** Компьютерная томография органов брюшной полости. Опухолевая инфильтрация левой доли печени, имитирующая локализованный стеатоз



**Рис.2** Гистологическая форма стеатоза печени [2].

зом и ИМТ.

Также, в исследовании было продемонстрировано, что у пациентов с гомозиготными мутациями в ATP7B (n=32) содержание жира в печени было значительно ниже (13,5% [5,7-21,4%]), чем у пациентов с другими мутациями (n=66, 23,6% [17,2-30,0%], p=0,022). 43,9% пациентов являлись гомозиготными по основному аллелю (С) PNPLA3, 44,9% (n=44) были гетерозиготными и 11,2% (n=11) были носителями GG. Отмечено отсутствие различий в ИМТ и полу в соответствии с генотипом PNPLA3.

Таким образом, результаты этого исследования ясно показывают, что стеатоз у пациентов с БВ имеет многофакторное происхождение. Только накопление меди в печени не объясняет степень и/или наличие стеатоза. Двумя наиболее важными факторами, способствующими умеренному/тяжелому стеатозу, являлись молодой возраст на момент постановки диагноза и наличие мутаций PNPLA3. У 53,1% исследованных пациентов с БВ определялись какие-либо признаки стеатоза (G1-3), при этом, у

28,6% – стеатоз от средней до тяжелой степени (G2 и 3).

## Вирус гепатита С и стеатоз печени

Имеющиеся на сегодняшний день данные о сосуществовании в печени вируса гепатита С (HCV) и стеатоза не вызывают сомнений:

- стеатоз печени использовался в качестве диагностического ключа в отсутствие серологических тестов на гепатит С [11];
- стеатоз развивается у 40% -86% пациентов с хроническим гепатитом С, и его частота варьируется в зависимости от генотипа [12];
- стеатоз чаще (у 73% пациентов) встречается при инфицировании 3 генотипом, тогда как распространенность стеатоза у пациентов, инфицированных другими генотипами, составляет около 50% [14,15];
- существует значительная корреляция между степенью стеатоза и вирусной нагрузкой РНК виру-

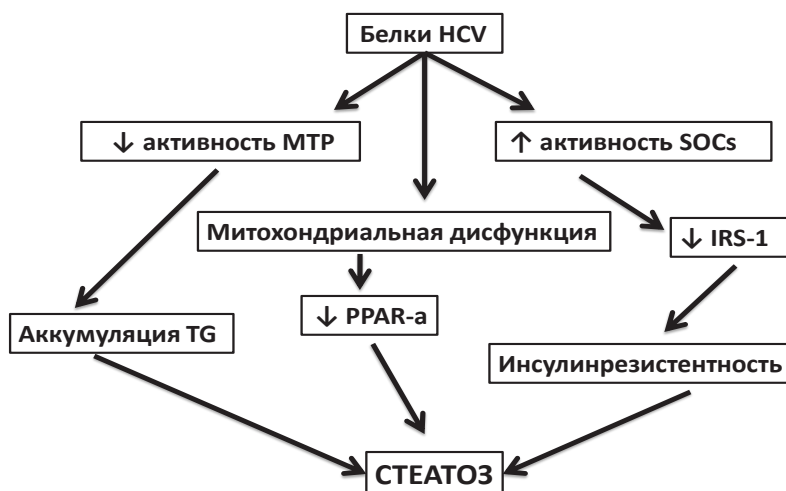


Рис.3 Патогенез стеатоза печени, индуцированного вирусом гепатита С

**Примечания:**

- HCV – вирус гепатита С
- IRS-1- субстрат рецептора инсулина-1;
- MTP-белок микросомального триглицеридного переноса;
- PPAR-α- рецептор, активированный пролифератором пероксисом, alpha-α;
- SOCs- супрессор цитокиновой сигнализации;
- TG- триглицерид.

<b>Крупнокапельный стеатоз</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Амiodарон</li> <li>• Химиотерапия</li> <li>• Глюкокортикоиды</li> <li>• Метотрексат</li> </ul>
<b>Стеатогепатит</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Амiodарон</li> <li>• Метотрексат</li> <li>• Тамоксифен</li> </ul>
<b>Мелкокапельный стеатоз</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аспирин</li> <li>• Глюкокортикоид</li> <li>• НПВП</li> <li>• Тетрациклин</li> <li>• Вальпроевая кислота</li> </ul>

Рис. 4 Основные особенности вызванного лекарством стеатоза/стеатогепатита

са гепатита С [13];

- стеатоз менее распространен у носителей генотипа CC28 IL28B, у которых также менее выражены нарушения метаболизма липидов [14].

Механизмы формирования стеатоза печени при инфицировании вирусом гепатита С на протяжении многих лет оставались одной из самых интригующих проблем гепатологии. Для их изучения было проведено значительное количество исследований с использованием образцов биопсии печени, полученных у пациентов, не страдающих ожирением и сахарным диабетом, инфицированных HCV. На основании опубликованных результатов можно утверждать, что HCV ингибирует стимулированный

инсулином тирозин-фосфорилирование субстрата-1 рецептора инсулина в печени (IRS-1), что приводит к ингибированию пути PI3K-Akt, ключевого преобразователя метаболического сигнала инсулина [19, 20]. Также было показано [15], что core-protein HCV нарушает передачу сигналов гепатоцитами за счет увеличения продукции цитокинов, преимущественно TNF-α, активации SOCS и ингибирования IRS посредством нескольких механизмов (рис 3). Основные механизмы индуцированного HCV печеночного стеатоза включают стимуляцию липогенеза, нарушение митохондриального липидного окисления и снижения микросомального переноса триглицеридов белка.

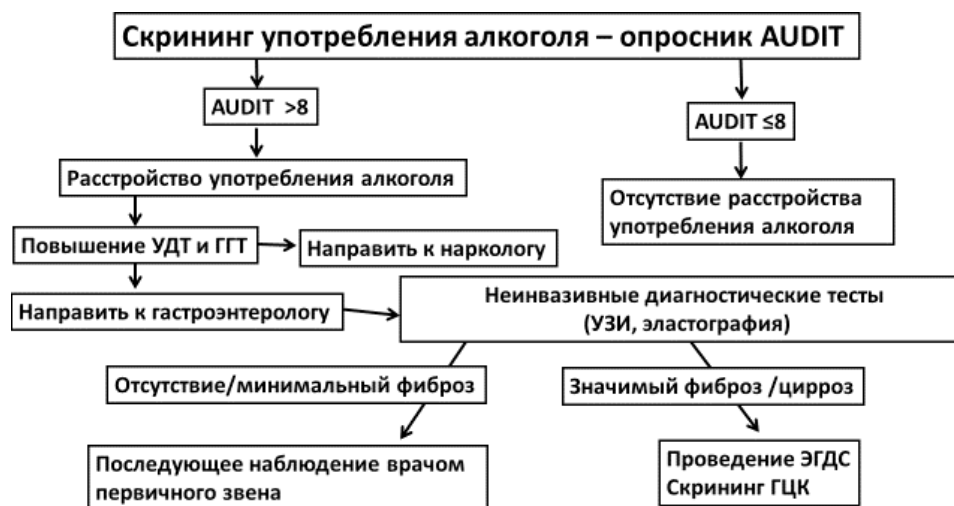


Рисунок 5. Алгоритм диагностики ранней алкогольной болезни печени

Изучение патогенеза стеатоза имело не только научный интерес. Понимание механизмов его формирования привело к определению клинически значимых исходов течения HCV-инфекции, а именно: ухудшение ответа на лечение, прогрессирование фиброза, повышение кардиоваскулярного риска, риска развития сахарного диабета и гепатоцеллюлярной карциномы.

## Лекарственные препараты и стеатоз печени

Лекарственное повреждение печени (ЛПП) является наиболее частой причиной прекращения клинических исследований и постмаркетингового отзыва препарата. Печень является ключевым звеном в метаболизме лекарственных препаратов и потому наиболее уязвима в отношении повреждения ими. Лекарственный стеатоз представляет собой редкую (менее 2% от всех случаев) форму ЛПП [16]. Данные испанской группы по изучению лекарственной болезни печени отмечают, что только в 2 из 110 случаев с доступной гистологией печени преобладает паттерн, определяемый как стеатоз [17]. Многие препараты могут вызывать стеатоз или стеатогепатит с патологическими особенностями, сходными с таковыми при алкогольной или неалкогольной жировой болезни печени (рис.4).

Так, усиление липогенеза гепатоцитов участвует, по крайней мере, частично, в механизме развития гепатотоксичности амиодарона и тамоксифена. Другим механизмом, который может привести к увеличению накопления свободных жирных кислот (СЖК) в гепатоцитах, является уменьшение включения СЖК в липопротеин низкой плотности или ослабленная секреция последнего. Однако, липотоксический эффект не может быть просто следствием накопления СЖК[18]. В метаболизме липидов и синтезе АТФключевую роль играют ми-

тохондрии. Исследования показали, что такие лекарственные средства как пергекселин, амиодарон и тамоксифен могут накапливаться в митохондриях и мешать митохондриальной транспортной цепи электронов и окислению, в результате чего формируется микровезикулярный стеатоз и некроз. Фактически, окислительный стресс и перекисное окисление липидов были замечены как ведущие причины ЛПП [19].

## Алкоголь и стеатоз печени

Алкогольный простой стеатоз развивается приблизительно у 90% лиц, употребляющих алкоголь, и может наблюдаться в течение 2 недель после тяжелого и регулярного употребления алкоголя. Большинство пациентов с простым алкогольным стеатозом являются бессимптомными, но может присутствовать тошнота, анорексия и рвота. Физикальное обследование пациентов с алкогольной жировой печенью обычно демонстрирует только слабо выраженную гепатомегалию. Стеатоз печени быстро исчезает после полного воздержания, поэтому очень важна ранняя диагностика алкогольной болезни печени (АБП) и устранение повреждающего действия алкоголя на печень. Алгоритм диагностики ранней АБП представлен на рис. 5 [20].

## Метаболические факторы и стеатоз

Увеличение потребления калорий и снижение физической активности в последние годы, несомненно, способствовали увеличению ожирения и соответственно увеличению распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), проявления которой варьируют от простого стеатоза до развитого фиброза и цирроза. Метаболический синдром (МетС) представляет собой группу метаболических аномалий, которая яв-

ляется предшественником сердечно-сосудистых заболеваний, а пациенты с НАЖБП имеют более высокую частоту шансов развития МетС, чем те, у которых нет НАЖБП. Отношение шансов развития МетС при НАЖБП по отношению к лицам без НАЖБП составило 3.64 (95% CI: 1.5–8.83) – при легкой степени тяжести НАЖБП и 9.4 (95% CI: 3.54–24.98) – при средней/тяжелой степени заболевания [21]. Как МетС, так и НАЖБП включают взаимодействия адипокинов, цитокинов, воспалительных факторов и резистентности к инсулину, а некоторые исследователи предположили, что НАЖБП можно рассматривать как печеночное проявление МетС [20].

В соответствии с клиническими рекомендациями трех европейских ассоциаций EASL-EASD-EASO, 2016 г. [22]:

- все пациенты со стеатозом должны быть обследованы на наличие МетС, независимо от уровня ферментов печени;

- все пациенты с постоянными отклонениями ферментов печени должны быть обследованы на НАЖБП, потому что НАЖБП является основной причиной «криптогенного» их повышения;

- у пациентов с ожирением или МетС, скрининг на НАЖБП с исследованием ферментов печени и/или ультразвуковым исследованием органов брюшной полости должны быть частью рутинной работы.

## Заключение:

Стеатоз печени развивается вследствие многих причин, по различным биохимическим механизмам, с различными типами повреждения ткани. Являясь в большинстве случаев ранней формой повреждения печени, стеатоз – потенциально обратимый процесс при устранении действия этиологического фактора. Именно поэтому, выявленный при любом из методов визуализации, стеатоз печени требует дифференциальной диагностики всех возможных гетерогенных причин его формирования и развития.

## Литература

1. V. Vilgrain, M. Ronot, M. Abdel-Rehim et al. Hepatic steatosis: A major trap in liver imaging *Diagnostic and interventional Imaging* (2013) 94, 713–727 *Journal of Hepatology* 2016, 64, 138–142 DOI: (10/1016)
2. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Танасова А.Н. Ацетилсалициловая кислота и синдром Рея «РМЖ» №4 от 27.02.2004, стр. 222
3. Е.А. Руина, А.В. Густов, А.А. Смирнов, А.Г. Логанова Рецидивирующий синдром Рея у взрослого мужчины – трудности диагностики (клинический случай) *Медицинский альманах* №5 (45) 2016 С 141–145
4. Острая жировая дистрофия печени у беременных: интенсивная терапия и акушерская тактика. Клинические рекомендации. – 2017
5. Gitlin JD. *Wilson disease. Gastroenterology* 2003; 125: 1868–1877
6. Aigner E, Strasser M, Haufe H, et al. A role for low hepatic copper concentrations in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 1978–1985
7. Liggi M, Murgia D, Civalani A, et al. The relationship between copper and steatosis in Wilson's disease. *Clin Res HepatolGastroenterol.* 2013;37:36–40.
8. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility tononalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40:

1461–1465

9. Stättermayer A.F. et al. Hepatic steatosis in Wilson disease--Role of copper and PNPLA3 mutations. *JournalofHepatology*, July 2015, Pages 156–163

10. Wiese M, Haupt R. Histomorphologic picture of chronic non-A, non-B hepatitis. *Dtsch Z VerdauStoffwechselker* 1985;45:101–110

11. Cheng F-K F, Torres DM, Harrison S.A. Hepatitis C and lipid metabolism, hepatic steatosis, and NAFLD: still important in the era of direct acting antiviral therapy? *J Viral Hepat* 2014;21:1–8. doi: 10.1111/jvh.12172.

12. Cheng F-K F, Torres DM, Harrison S.A. Hepatitis C and lipid metabolism, hepatic steatosis, and NAFLD: still important in the era of direct acting antiviral therapy? *J Viral Hepat* 2014;21:1

13. Lonardo A, Adinolfi LE, Restivo L, Ballestri S, Romagnoli D, Baldelli E, et al. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: An update on survival strategy of a successful pathogen. *World J Gastroenterol* 2014;20:7089–7103.

14. Poynard T, Ratzju V, McHutchison J, Manns M, Goodman Z, Albrecht J, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38: 75–85

15. Tillmann HL, Patel K, Muir AJ, Gny CD, Li JH, Lao XQ, et al. Beneficial IL28B genotype associated with lower frequency of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011;55:1195–1200.

16. Jamak M.E Steatosis and hepatitis C. VC The Author(s) 2015. Published by Oxford University Press and the Digestive Science Publishing Co. Lzmité

17. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology* 2003;38:1384–1392. doi: 10.1053/jhep. 2003.09012.

18. Kanaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* 2004;165: 1499–1508. doi: 10.1016/S0002-9440(04)63408-6.

19. Dominik K. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2016 vol. 4 | 66–75

20. A. Grieco, A. Forgione, L. Miele et al., “Fatty liver and drugs,” *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, vol.9, no. 5, pp. 261–263, 200

21. R. J. Andrade, M. I. Lucena, M. C. Fernandez et al., “Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period,” *Gastroenterology*, vol. 129, no. 2, pp. 512–521, 2005

22. L. Rabinowich Drug Induced Steatohepatitis: An Uncommon Culprit of a Common Disease *BioMed Research International Volume 2015, Article ID 168905, 14 pages*

23. S. Zelber-Sagi, F. Salomone, H. Yeshua et al., “Non-high-density lipoprotein cholesterol independently predicts new onset of non-alcoholic fatty liver disease,” *Liver International*, vol. 34, no. 6, pp. e128–e135, 2014.

24. I.Larocche, P.Letteron, B. Fromenty et al. Tamoxifen inhibits topoisomerases, depletes mitochondrial DNA, and triggers steatosis in mouse liver; *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 321, no. 2, pp. 526–535, 2007.

25. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease 2018, *The American Journal of gastroenterology*

26. Fatima Nasir et al. Pathogenesis and Prevention of Hepatic Steatosis *Gastroenterology and Hepatology, Volume 11, Issue 3, 2015*