

РОЛЬ РЕЗИСТИНУ В ПЕРЕБІГУ АЛКОГОЛЬНОГО ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ

Н.Р. Матковська, Н.Г. Вірстюк, І.О. Костицька
Івано-Франківський національний медичний університет

Мета дослідження: дослідити зміни рівня резистину та його взаємозв'язок із рівнем ендогенної інтоксикації та імунозапальним синдромом у хворих на алкогольний цироз печінки (АЦП) у поєднанні з ожирінням. **Матеріали та методи.** Обстежено 380 пацієнтів із діагностованим АЦП, серед яких було 230 хворих на АЦП у поєднанні з ожирінням (I група класів А, В і С за Чайльдом – Туркотт – П'ю) та 150 хворих на АЦП без ожиріння (II група класів А, В і С за Чайльда – Туркотт – П'ю). Рівень резистину в крові визначали імуноферментним методом. Ступінь ендогенної інтоксикації визначали за лейкоцитарним індексом інтоксикації (ЛІІ) та тестом сорбційної здатності еритроцитів (СЗЕ). Рівень запального процесу оцінювали за вмістом фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α).

Результати та обговорення. У крові хворих на АЦП з ожирінням виявлено збільшення вмісту резистину та ФНП- α з наростанням декомпенсації, що супроводжувалося виразнішими проявами ендогенної інтоксикації зі зростанням рівня ЛІІ і показника СЗЕ. Кореляційний аналіз між рівнем резистину і показниками шкали Чайльда – Туркотт – П'ю та індексом MELD показав глибший зв'язок в осіб I групи з наростанням декомпенсації. Зокрема, між рівнем резистину та індексом Чайльда – Туркотт – П'ю показник кореляції становив $r=+0,52$, $r=+0,79$, $r=+0,84$, а резистину і MELD — $r=+0,56$, $r=+0,72$, $r=+0,78$ для класів А, В, С відповідно. У хворих на АЦП у поєднанні з ожирінням за класів А, В і С встановлено прямі кореляційні зв'язки між рівнем резистину та ФНП- α ($r_1=+0,62$, $r_2=+0,74$, $r_3=+0,83$), СЗЕ ($r_1=+0,59$, $r_2=+0,73$, $r_3=+0,78$) і ЛІІ ($r_1=+0,63$, $r_2=+0,70$, $r_3=+0,76$). **Висновки.** За наявності супутнього ожиріння у хворих на АЦП констатовано вищий рівень резистину в крові, ступінь ендогенної інтоксикації та системного запального процесу, які наростали зі збільшенням класу Чайльда – Туркотт – П'ю. У хворих на АЦП з ожирінням виявлено прямий кореляційний зв'язок між індексами важкості Чайльда – Туркотт – П'ю і MELD та рівнем резистину, а також між рівнем резистину і показниками СЗЕ, ЛІІ та ФНП- α .

Ключові слова: алкогольна хвороба печінки, цироз печінки, резистин, ендогенна інтоксикація, запалення.



DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-3.41

© Н.Р. Матковська, Н.Г. Вірстюк,
І.О. Костицька

Надійшла до редакції 17.09.2021

Адреса для листування
(Correspondence): Івано-Франківський
національний медичний університет,
вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ,
76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

The role of resistin in the course of alcoholic liver cirrhosis in combination with obesity

N.R. Matkovska, N.H. Virstiuk, I.O. Kostitska
Ivano-Frankivsk national medical university

Purpose: to investigate changes in resistin and its relationship with endogenous intoxication and immunoinflammatory syndrome in patients with alcoholic liver cirrhosis (ALC) in combination with obesity. **Materials and methods.** The 380 patients with diagnosed ALC were examined, among which there were 230 patients with ALC in combination with obesity (I group of classes A, B and C according to Child — Turcott — Pugh) and 150 patients with ALC without obesity (II group of classes A, B and C after Child — Turcott — Pugh). The level of resistin in the blood was determined by enzyme immunoassay. The degree of endogenous intoxication was determined by the leukocyte intoxication index (LII) and the sorption capacity of erythrocytes (SCE). The level of the inflammatory process was assessed by the content of tumor necrosis factor alpha (TNF- α). **Results and discussion.** The increase of resistin and TNF- α content were revealed in the blood of ALC patients with obesity with increasing decompensation, which was accompanied by more pronounced manifestations of endogenous intoxication with increasing levels of LII and SCE. Correlation analysis between resistin levels and Child — Turcott — Pugh scores and the MELD index showed a deeper correlation in group I with increasing decompensation. In particular, between the level of resistin and the Child — Turcott — Pugh index the correlation index was $r=+0.52$, $r=+0.79$, $r=+0.84$ and between the level of resistin and MELD was $r=+0.56$, $r=+0.72$, $r=+0.78$ for classes A, B, C respectively. In patients with ALC in combination with obesity in classes A, B and C the direct correlations have been established between the level of resistin and TNF- α ($r_1=+0.62$, $r_2=+0.74$, $r_3=+0.83$), SCE ($r_1=+0.59$, $r_2=+0.73$, $r_3=+0.78$) and LII ($r_1=+0.63$, $r_2=+0.70$, $r_3=+0.76$). **Conclusions.** The higher level of resistin in the blood, the higher degree of endogenous intoxication and systemic inflammation, which increased with increasing Child-Turcott-Pugh class were ascertained in the presence of concomitant obesity in patients with ALC. There is a direct correlation between Child — Turcott — Pugh and MELD indices and resistin levels, as well as between resistin levels and SCE, LII and TNF- α levels in ALC patients in combination with obesity.

Keywords: alcoholic liver disease, liver cirrhosis, resistin, endogenous intoxication, inflammation.

Вступ

Алкогольна хвороба печінки (АХП) визнана найпоширенішою причиною цирозу у світі й на сьогодні є однією з десяти найпоширеніших причин смерті. При поєднанні АХП з іншими патологічними станами часто її перебіг погіршується і пришвидшуються темпи прогресування [1-4].

Ожиріння як метаболічний фактор ризику суттєво вплинуло на зростання захворюваності та поширеності багатьох захворювань [5-7]. Поєднання надмірного вживання алкоголю та ожиріння / надмірна маса синергічно впливає на ураження печінки [8, 9]. Ожиріння, й особливо надлишкове центральне ожиріння, є фактором ризику неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [10, 11]. На кожну

одиницю підвищення індексу маси тіла ймовірність формування НАЖХП зростає на 13-38%, а на 1 см збільшення об'єму талії — на 3-10%. Надлишкова маса тіла є супутнім чинником наростання важкості хвороби печінки будь-якої етіології [12, 13].

Печінка тісно взаємодіє з жировою тканиною, яка є не лише енергетичним, але й потужним ендокринним органом, який експресує та продукує велику кількість біологічно активних поліпептидів — адипокінів. Вони діють як на місцевому (автокринному та паракринному), так і на системному (ендокринному) рівні. Одними із цитокінів, що пов'язані із ендокринною функцією, є туморнекротизуючий фактор-альфа (TNF- α) та резистин, які беруть участь в імунзапальних процесах, розвитку стеатозу печінки та стеатогепатиту [14].

Недостатньо вивченим залишається вплив ожиріння на наростання важкості АХП з урахуванням порушення таких ланок, як метаболічні розлади, запальні зміни з наростанням ендогенної інтоксикації, та їх взаємозв'язок.

Мета дослідження: дослідити зміни рівня резистину та його взаємозв'язок із рівнем ендогенної інтоксикації й імунозапальним синдромом у хворих на алкогольний цироз печінки (АЦП) у поєднанні з ожирінням.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 380 пацієнтів із діагностованим цирозом печінки (ЦП), що перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Серед обстежених було 230 хворих на АЦП у поєднанні з ожирінням (I група класів А, В і С за Чайльда – Туркотт – П'ю — 84, 79 і 67 осіб відповідно) та 150 хворих на АЦП без ожиріння (II група класів А, В і С за Чайльдом – Туркотт – П'ю — 50, 53, і 47 осіб відповідно). Контрольну групу становили 20 здорових осіб.

Діагноз верифікували за допомогою загальноклінічних та інструментальних методів обстеження відповідно до наказу МОЗ України № 826 від 06.11.2014, адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (2014), адаптованої клінічної настанови «Алкогільна хвороба печінки» (2014), адаптованої клінічної настанови «Цироз печінки» (2017) (Державний експертний центр МОЗ України, Українська гастроентерологічна асоціація, Київ), рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки, діабету та ожиріння (EASL-EASD-EASO, 2016).

Критеріями виключення були цироз печінки вірусного, токсичного, автоімунного генезу, метаболічні захворювання печінки, онкологічні захворювання, відсутність індивідуальної згоди пацієнта на проведення дослідження. Усіх пацієнтів співставлено за віком і статтю. Дослідження проводилося відповідно до етичних принципів проведення наукових досліджень, принципів Гельсінської декларації.

Ступінь ендогенної інтоксикації визначали за лейкоцитарним індексом інтоксикації (вираховували за формулою Каль-Каліфа: $LPI = [(4M\text{ц} + 3Ю + 2П + С) \times (Пл + 1)] / [(Лімф + Мон) \times (Е + 1)]$), де МЦ — мієлоцити; Ю — юні; П — паличкоядерні; С — сегментоядерні; Пл — плазматичні клітини; Лімф — лімфоцити; Мон — моноцити; Е — еозинофіли; Б — базофіли) та тестом

сорбційної здатності еритроцитів (СЗЕ). В основі тесту СЗЕ лежить здатність червоних кров'яних тілець (як універсального абсорбента) сорбувати вітальний барвник (0,025% розчин метиленової синьки), що визначається на фотоколориметрі та відповідає ступеню ендогенної інтоксикації. У групі контролю СЗЕ становила $(27,3 \pm 1,56)\%$. Рівень запального процесу оцінювали за вмістом ФНП- α в крові, який визначали методом імуноферментного аналізу з використанням набору Human TNF-alpha High Sensitivity ELISA (Biovendor, Чехія). Рівень резистину визначали імуноферментним методом із використанням набору Resistin Human ELISA (Biovendor, Чехія). У групі контролю рівні ФНП- α та резистину становили $(17,38 \pm 1,15)$ пг/мл і $(3,72 \pm 0,26)$ нг/мл.

Оцінку тяжкості ЦП проводили за допомогою шкали Чайльда – Туркотт – П'ю та індексу MELD (Mayo Endstage Liver Disease, 2001). До контрольної групи увійшло 20 практично здорових осіб.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета програмного забезпечення Statistica v. 12.0, StatSoft (trial, США) і Microsoft Excel. Перевірка гіпотези нормальності розподілу серед досліджуваних кількісних ознак проводилася тестом Шапіро — Вілка. Оскільки дані відповідають нормальному типу розподілу ($p > 0,05$), то мірою центральної тенденції обрано інтервал ($M \pm m$). Для перевірки нульової гіпотези визначення достовірності різниці між групами порівняння використано параметричний t-тест Стьюдента.

Для аналізу залежностей використовували метод кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

За результатами проведеного дослідження встановлено, що у хворих I групи класу А рівень резистину становив $(10,72 \pm 0,82)$ нг/мл і у 2,88 раза перевищував показник у групі здорових осіб; класу В — $(13,74 \pm 0,94)$ нг/мл, що в 1,28 і 3,69 раза вище, ніж у групі хворих класу А та в групі здорових осіб відповідно; класу С — $(15,96 \pm 1,36)$ нг/мл і в 1,49, 1,16 та 4,29 раза вище, ніж у хворих класів А і В та в групі здорових осіб відповідно (табл. 1). У хворих II групи класу А рівень резистину становив $(4,23 \pm 0,83)$ нг/мл і в 1,14 раза перевищував показник у групі здорових осіб; класу В — $(6,73 \pm 0,21)$ нг/мл, що в 1,59 і 1,81 раза

Таблиця 1

Характеристика рівнів резистину та індексів Чайльда – Туркотт – П'ю і MELD у хворих на алкогольний цироз печінки в поєднанні з ожирінням ($M \pm m$)

Показники	Здорові (n=20)	Клас ЦП за критеріями Чайльда – П'ю					
		IA гр. (n=84)	IIA гр. (n=50)	IB гр. (n=79)	IIB гр. (n=53)	IC гр. (n=67)	IIC гр. (n=47)
Резистин, нг/мл	3,72± 0,26	10,72± 0,52*	4,23± 0,31	13,74± 0,58 [□]	6,73± 0,21 [□]	15,96± 0,69 ^{#□}	9,68± 0,47 [□]
Індекс Чайльда – Тур- котт – П'ю	-	6,53± 0,38*	5,32± 0,48	9,31± 0,54 [□]	7,69± 0,52 [□]	14,34± 0,73 ^{#□}	12,61± 0,64 [□]
Індекс MELD	-	13,42± 0,98*	10,23± 0,86	19,74± 0,72 [□]	16,76± 0,83 [□]	27,43± 0,79 ^{#□}	23,65± 1,02 [□]

Примітки: * — достовірність різниці показників між IA і IIA підгрупами ($p < 0,05$); [□] — достовірність різниці показників між IB і IIB підгрупами ($p < 0,05$); [#] — достовірність різниці показників між IC і IIC підгрупами ($p < 0,05$); [□] — достовірність різниці між показниками IIA і IIB підгруп ($p < 0,05$); [□] — достовірність різниці між показниками IIB і IIC підгруп ($p < 0,05$); [□] — достовірність різниці між показниками IA і IB підгруп ($p < 0,05$); [□] — достовірність різниці між показниками IB і IC підгруп ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Характеристика показників ендогенної інтоксикації та імунозапального синдрому у хворих на алкогольний цироз печінки в поєднанні з ожирінням ($M \pm m$)

Показники	Здорові (n=20)	Клас А		Клас В		Клас С	
		IA гр. (n=84)	IIA гр. (n=50)	IB гр. (n=79)	IIB гр. (n=53)	IC гр. (n=67)	IIC гр. (n=47)
СЗЕ, %	27,32± 1,56	46,19± 0,38*	39,48± 0,29	69,45± 0,44 [□]	57,26± 0,42 [□]	93,71± 0,51 ^{#□}	86,13± 0,47 [□]
ЛПІ	0,59± 0,16	1,82± 0,08*	1,54± 0,09	2,22± 0,13 [□]	1,90± 0,15 [□]	2,70± 0,16 ^{#□}	2,51± 0,14 [□]
ФНП-α, пг/мл	17,38± 1,15	61,23± 2,75*	40,59± 1,22	84,39± 3,72 [□]	55,03± 2,46 [□]	102,58± 5,49 ^{#□}	70,21± 3,14 [□]

Примітки: * — достовірність різниці показників між IA і IIA групами ($p < 0,05$); [□] — достовірність різниці показників між IB і IIB групами ($p < 0,05$); [#] — достовірність різниці показників між IC і IIC групами ($p < 0,05$); [□] — достовірність різниці між показниками IIA і IIB груп ($p < 0,05$); [□] — достовірність різниці між показниками IIB і IIC груп ($p < 0,05$); [□] — достовірність різниці між показниками IA і IB груп ($p < 0,05$); [□] — достовірність різниці між показниками IB і IC груп ($p < 0,05$).

вище, ніж у групі хворих класу А та в групі здорових осіб відповідно; класу С — (9,68±0,47) нг/мл, що у 2,29, 1,44 та 2,60 раза вище, ніж у хворих класів А, В та в групі здорових осіб відповідно. У хворих обох груп рівень резистину підвищувався зі зростанням декомпенсації. В осіб I групи рівень резистину був вищим, ніж у хворих II групи класів А, В і С, у 2,53, 2,04 і 1,65 раза відповідно ($p_{1,2,3} < 0,05$).

Індекси Чайльда – Туркотт – П'ю і MELD на всіх стадіях АЦП були вищими за наявності ожиріння і наростали від класу А до класу В і С.

Кореляційний аналіз між рівнем резистину і показниками шкали Чайльда – Туркотт – П'ю та індексом MELD показав глибший зв'язок в осіб

I групи з наростанням декомпенсації. Зокрема, між рівнем резистину та індексом Чайльда – Туркотт – П'ю показник кореляції становив $r = +0,52$, $r = +0,79$, $r = +0,84$, а резистину і MELD — $r = +0,56$, $r = +0,72$, $r = +0,78$ для класів А, В, С відповідно.

Таким чином, у хворих на АЦП у поєднанні з ожирінням спостерігається важчий перебіг захворювання за індексами Чайльда – Туркотт – П'ю та MELD, що супроводжується більш виразним зростанням рівня резистину в крові.

Виявлені кореляційні зв'язки між рівнями резистину і ступенем важкості ЦП за індексом Чайльда – Туркотт – П'ю та прогностичним індексом MELD дозволяють розглядати їх зміни як критерії оцінки ступеня важкості ЦП і прогнозування перебігу захворювання.

За результатами проведених нами досліджень показники СЗЕ, ЛПІ та ФНП-α зростали з посиленням декомпенсації захворювання (табл. 2). Зокрема, у хворих на АЦП класу А з ожирінням показник СЗЕ становив (46,19±0,38)% і в 1,69 раза перевищував цей показник у здорових осіб, а при ЦП класу В — (69,45±0,44)% і був в 1,50 і 2,54 раза вищим, ніж у хворих на ЦП класу А та здорових осіб відповідно, при ЦП класу С — (93,71±0,51)% і був у 2,03, 1,35 та 3,43 раза вищим, ніж у хворих класів А, В і здорових осіб відповідно.

У хворих на АЦП класу А без ожиріння показник СЗЕ становив (39,48±0,29)% і в 1,44 раза перевищував показник у групі контролю; у хворих на ЦП класу В показник СЗЕ становив (57,26±0,42)% та в 1,45 і 2,09 раза перевищував цей показник у хворих класу А й здорових осіб відповідно; у хворих на ЦП класу С показник СЗЕ дорівнював (86,13±0,47)% та у 2,18, 1,5 і 3,15 раза перевищував цей показник у хворих класів А, В і здорових осіб відповідно. Показник СЗЕ був вірогідно вищим в осіб IA, IB і IC груп, ніж у пацієнтів IIA, IIB та IIC груп ($p < 0,05$).

У хворих на ЦП класів А, В і С з ожирінням показники ЛПІ становили (1,82±0,08), (2,22±0,13) і (2,70±0,16) та в 3,05, 3,73 і 4,58 раза відповідно перевищували його рівень у групі контролю. У хворих класу В ЛПІ перевищував такий показник у хворих класу А в 1,22 раза, а класу С перевищував такий показник у хворих класів А і В в 1,50 і 1,23 раза відповідно. В осіб II групи класів А, В і С показники ЛПІ становили (1,50±0,09), (1,90±0,15) і (2,5±0,14) та у 2,54, 3,22 і 4,24 раза відповідно перевищували рівень ЛПІ в здорових осіб. У хворих класу В ЛПІ перевищував такий показник у хворих класу А в 1,27 раза, а класу С перевищував такий показник у хворих класів А і В в 1,67 і 1,32 раза відповідно. Показник ЛПІ був

вірогідно вищим в осіб ІА, ІВ та ІС груп порівняно з пацієнтами ІІА, ІІВ і ІІС груп ($p < 0,05$).

Отже, за результатами дослідження у хворих на АЦП синдром ендогенної інтоксикації більш виразніший за наявності супутнього ожиріння і наростає із посиленням декомпенсації ЦП.

У хворих І групи класів А, В і С показники ФНП- α становили (61,23 \pm 2,75) пг/мл, (84,39 \pm 3,72) пг/мл і (102,58 \pm 5,49) пг/мл та в 3,52, 4,86 і 5,9 раза відповідно перевищували рівень такого показника в здорових осіб. У хворих класу В ФНП- α перевищував такий показник у хворих класу А в 1,38 раза, а класу С перевищував такий показник у хворих класів А і В в 1,67 і 1,22 раза відповідно. Рівні ФНП- α в пацієнтів ІІ групи становили (40,59 \pm 1,22) пг/мл, (55,03 \pm 2,46) пг/мл і (70,21 \pm 3,14) пг/мл та у 2,34, 3,17 і 4,04 раза відповідно перевищували такий показник у здорових осіб. У хворих класу В ФНП- α перевищував такий показник у хворих класу А в 1,36 раза, у хворих класу С перевищував такий показник у хворих класів А і В в 1,73 і 1,28 раза відповідно. Показник ФНП- α був вірогідно вищим в осіб ІА, ІВ та ІС груп, ніж у пацієнтів ІІА, ІІВ і ІІС груп ($p < 0,05$).

На підставі результатів дослідження у хворих на АЦП виявлено активацію системного запального процесу, інтенсивнішого за наявності супутнього ожиріння, ступінь якого наростає із посиленням декомпенсації захворювання.

У хворих на АЦП у поєднанні з ожирінням за класів А, В і С нами встановлено прямі кореляційні

зв'язки між рівнем резистину та ФНП- α ($r_1 = +0,62$, $r_2 = +0,74$, $r_3 = +0,83$), СЗЕ ($r_1 = +0,59$, $r_2 = +0,73$, $r_3 = +0,78$) і ЛІІ ($r_1 = +0,63$, $r_2 = +0,70$, $r_3 = +0,76$). Такі результати підтверджують участь резистину в імунізапальних процесах та виникненні ендогенної інтоксикації. Вищі показники спостерігали за поєднання АЦП та ожиріння, що пов'язано з важчим перебігом захворювання.

Таким чином, із наростанням декомпенсації АЦП посилюється ендогенна інтоксикація, що супроводжується виникненням імунізапальної реакції та підвищенням продукції в крові резистину.

Висновки

1. Рівень резистину в крові хворих на АЦП з ожирінням підвищується з наростанням декомпенсації.
2. За наявності супутнього ожиріння у хворих на АЦП констатовано вищий ступінь ендогенної інтоксикації за збільшенням показників СЗЕ і ЛІІ та системного запального процесу за збільшенням показника ФНП- α , які наростали зі збільшенням класу Чайльда – Туркотт – П'ю.
3. У хворих на АЦП з ожирінням виявлено прямий кореляційний зв'язок між індексами важкості Чайльда – Туркотт – П'ю і MELD та рівнем резистину, а також між рівнем резистину і показниками СЗЕ, ЛІІ та ФНП- α .

Список використаної літератури

1. Алкогольна хвороба печінки. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах [Інтернет]. К., 2014. Доступно на: http://moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_1.pdf
2. Dam MK, Flensburg-Madsen T, Eliassen M, Becker U, Tolstrup JS. Smoking and risk of liver cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(5):585-91.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J of hepat.* 2018;69(1):154-81.
4. Nilsson E, Anderson H, Sargenti K, Lindgren S, Prytz H. Incidence, clinical presentation and mortality of liver cirrhosis in Southern Sweden: a 10-year population-based study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;43(12):1330-9.
5. Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2017;37: 85-9.
6. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2017; 37:81-4.
7. Eslam M, Sanyal AJ, George J. Toward More Accurate Nomenclature for Fatty Liver Diseases. *Gastroenterology* 2019; 157(3):590-3.
8. Єрмоленко НО, Зарудна ОІ. Надлишкова маса тіла та основні фактори, що спричиняють її розвиток. *Медсестринство*. 2016;2:38-40.
9. Harris R, Card TR, Delahooke T, Aithal GP, Guha IN. Obesity Is the Most Common Risk Factor for Chronic Liver Disease: Results From a Risk Stratification Pathway Using Transient Elastography. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1744-52.
10. Parker R, Kim S-J, Gao B. Alcohol, adipose tissue and liver disease: mechanistic links and clinical considerations. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017;15(1):50-9.
11. Shalimova A, Psarova V, Kochuieva M, Kolesnikova O, Isayeva A, Zlatkina V, Nemtsova V. Features of hemodynamic and metabolic disorders in obese patients with resistant hypertension. *Arterial Hypertension*. 2020;24(1):22-9.
12. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L. et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *Journal of Hepatology*. 2018;69:718-35.
13. Childers RE, Ahn J. Diagnosis of Alcoholic Liver Disease: Key Foundations and New Developments. *Clin Liver Dis*. 2016;20(3):457-71.
14. Hui HX, Feng T. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Adipose Tissue*. 2018;10:207-24.