

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-167-174>



Факторы риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени

Теплюк Д. А.¹, Семенистая М. Ч.¹, Сороколетов С. М.², Лазебник Л. Б.³, Павлов Ч. С.^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

² ГБУЗ ГKB им. С. П. Боткина ДЗМ 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

³ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Для цитирования: Теплюк Д. А., Семенистая М. Ч., Сороколетов С. М., Лазебник Л. Б., Павлов Ч. С. Факторы риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;192(8): 167–174. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-167-174

Теплюк Дарья Андреевна, гастроэнтеролог, ассистент кафедры терапии

Семенистая Марианна Чавдаровна, гастроэнтеролог, ассистент кафедры терапии

Сороколетов Сергей Михайлович, проф. д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части
(по терапевтической помощи)

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии

Павлов Чавдар Савов, д.м.н., проф. зав. кафедрой терапии; руководитель клиники гастроэнтерологии

✉ Для переписки:

Теплюк Дарья Андреевна
teplyouk@gmail.com

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — заболевание, этиология которого включает не только метаболические, но и этнические, генетические и экологические факторы. Многогранность этиологии и многочисленные пути патогенеза, приводящие в конечном счете к появлению жировых капель в гепатоцитах, воспалительному процессу и фиброзу паренхимы печени, а также частая сердечно-сосудистая и метаболическая коморбидность пациентов, затрудняют стратификацию рисков и оценку прогноза у данных больных. Особо стоит вопрос терапии, поскольку в отношении фармакотерапевтических подходов пока не достигнут международный консенсус, а изменение образа жизни, хотя и считается эффективным методом лечения, в рутинной клинической практике не выполняется больными. В данном обзоре рассматриваются актуальные вопросы как диагностики и риски прогрессирования заболевания, так и возможности его терапии.

Ключевые слова: НАЖБП, жировой гепатоз, НАСГ, стеатогепатит, прогрессирование, изменение образа жизни, фармакотерапия, обзор

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-167-174>

Nonalcoholic liver disease: review with a focus on risks of progression

D.A. Teplyuk¹, M.Ch. Semenistaya¹, S.M. Sorokoletov², L.B. Lazebnik³, Ch.S. Pavlov^{1,2}¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, bld.4, 2 Bolshaya Pirogovskaya street, Moscow, 119991, Russia² Botkin Moscow City Hospital, 5, 2nd Botkinsky pr-d, Moscow, 125284, Russia³ A.I. Evdokimov, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, bld.1, 20 Delegatskaya street, Moscow, 127473, Russia

For citation: Teplyuk D. A., Semenistaya M. Ch., Sorokoletov S. M., Lazebnik L. B., Pavlov Ch. S. Nonalcoholic liver disease: review with a focus on risks of progression. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;192(8): 167–174. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-167-174

✉ Corresponding author:

Daria A. Teplyuk
teplyuk@gmail.com**Daria A. Teplyuk**, gastroenterologist, assistant of the department of therapy; ORCID: 0000-0002-7628-8851**Marianna Ch. Semenistaya**, gastroenterologist, assistant of the department of therapy; ORCID: 0000-0002-1724-4760;
Scopus Author ID: 57188634836**Sergey M. Sorokoletov**, prof. Doctor of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Medical (for Therapeutic Assistance);
Scopus Author ID: 6508202807**Leonid B. Lazebnik**, MD, DSc, Professor of the Department of Polyclinic Therapy; Scopus Author ID: 7005446863;
ORCID: 0000-0001-8736-5851**Chavdar S. Pavlov**, MD, PhD, prof. head Department of Therapy; Head of the Gastroenterology Clinic; ORCID: 0000-0001-5031-9798;
Scopus Author ID: 57196355076; ResearcherID: E-7020-2017

Summary

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a disease which etiology is related to various metabolic, ethnic, genetic and even ecologic factors. Complexity of etiology and multiply pathogenesis ways, leading eventually to the lipid droplets appearance in hepatocytes, inflammation process and parenchyma fibrosis in liver, and also frequent cardiometabolic comorbidities, together make difficult risks stratification and prognosis evaluation in NAFLD patients. Another matter is a question of NAFLD therapy, since unified pharmacotherapy approaches are not yet adopted worldwide, and lifestyle modification being accepted as an effective therapeutic approach, is not followed by patients in real world setting. Current review is dedicated to the consideration of NAFLD diagnostics, its risk of progression and existing therapeutical capabilities.

Keywords: NAFLD, fatty liver, NASH, steatohepatitis, prognosis, progression, lifestyle modification, pharmacotherapy, review

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение Распространенность и естественное течение НАЖБП

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – заболевание, связанное с избыточным накоплением жира в клетках печени после исключения других причин печеночного стеатоза. НАЖБП часто ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР) и определяется при наличии стеатоза в более чем 5%. НАЖБП включает две морфологические формы заболевания: неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Тяжесть заболевания при НАСГ весьма вариабельна, включая фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Диагноз НАЖБП ставят при исключении вторичных причин и значительного употребления алкоголя (более 30 г в день для мужчин и 20 г в день для женщин).

Глобальная распространенность НАЖБП составляет 25%, при этом самая высокая распространенность отмечается на Ближнем Востоке и в Южной Америке и самой низкой в Африке [1].

Причем НАЖБП является самой распространенной хронической болезнью печени в Соединенных Штатах Америки, поражающей 75–100 миллионов американцев, и наиболее часто встречается среди латиноамериканцев [2]. За последние 17 лет заболеваемость увеличилась в 5 раз, а среди молодых американцев – в 7 раз. [3] В Азии заболеваемость НАЖБП неуклонно растет и связана с увеличением случаев гепатоцеллюлярной карциномы и летальным исходом [4].

Кроме того, НАЖБП тесно связана с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ЗСС). Известно, что НАЖБП является независимым фактором риска смерти среди пациентов, страдающих ЗСС [5].

В России также отмечается рост больных НАЖБП. В 2013–2015 г. прошло масштабное исследование распространенности НАЖБП в России «DIREG 2». В нем приняло участие более 50 тыс. человек. Отметилась тенденция роста больных

с 27 (в 2007 г [6]) до 37%, причем распространенность прогрессивно возрастала по мере увеличения возраста пациентов с 2,9% (12–17 лет) до 42,96% (60–69 лет). [7]. Следует обратить внимание, что, по последним прогнозам, НАЖБП станет наиболее распространенным показанием для трансплантации печени [8].

У мужчин НАЖБП встречается чаще, чем у фертильных женщин (20,2–42,0% и 7,1–24,0% соответственно). Однако при достижении женщинами менопаузы частота встречаемости сравнивается (19,0–31,0%). [9]

Необходимо отметить, что дети также страдают НАЖБП и частота встречаемости этого заболевания в общей популяции составляет 7%. Однако при наличии ожирения частота встречаемости возрастает до 34%. Причем, как и во взрослой популяции, у мальчиков НАЖБП встречается чаще (9% против 6%). [10]

В последние годы увеличилась доля НАЖБП у пациентов без ожирения, особенно среди азиатов [11, 12]. Данная патология у больных с нормальным индексом массы тела (ИМТ) полностью не изучена, но возможные причины могут скрываться в генетическом фоне, особенностях распределения жировой ткани, высоком потреблении фруктов, а также нарушении микробиоты кишечника.

Примерно у 20% пациентов с НАЖБП развивается хроническое воспаление (НАСГ), которое

может прогрессировать до цирроза и ГЦК. Это является следствием каскада патофизиологических процессов, таких как накопление липидов, развитие резистентности к инсулину и аномалий адипокина, а также усугубление окислительного стресса, перекисного окисления липидов, дисфункции митохондрий, цитокин-опосредованной активации воспалительных клеток. [13]

Тревожным является тот факт, что специфические патогенные механизмы, характерные для НАЖБП, могут способствовать канцерогенезу независимо от наличия прогрессирующего фиброза или цирроза печени. Согласно недавним исследованиям риск развития ГЦК у пациентов с НАСГ без цирроза печени выше по сравнению с другими причинами заболевания печени [14]. Увеличивается риск развития холангиокарциномы у больных НАЖБП, причем в большей степени внутривнутрипеченочной формы [15]. В нескольких метаанализах подтверждена связь НАЖБП с возникновением опухолей толстой кишки. Особенно это касается правосторонних образований, характерных для азиатских популяций. [16, 17] Среди мужчин такая зависимость более выражена [18].

Высокая распространенность, рост заболеваемости и развития серьезных осложнений делает чрезвычайно актуальным выявление причин и факторов прогрессирования НАЖБП.

Факторы прогрессирования поражения печени при НАЖБП

НАЖБП – полиэтиологическое заболевание, включающее не только метаболические, но и этнические, генетические и экологические факторы.

Как известно, ожирение и НАЖБП идут «рука об руку» и являются компонентами метаболического синдрома [19]. Тесная связь НАЖБП и метаболических нарушений привела к тому, что в 2020 г. было опубликовано международное экспертное консенсусное заявление, предлагающее новое понятие – МАЖБП. Причинами эволюции термина НАЖБП в МАЖБП было упрощение диагностики и обеспечение комплексного подхода к терапии. [20, 21].

Ожирение является независимым фактором риска развития НАЖБП, увеличивая риск развития этого заболевания более чем в 3,5 раза [22]. Также известно, что ожирение связано с увеличением риска развития выраженного фиброза, цирроза печени и его осложнений [23]. Кроме того, существует линейная зависимость между ИМТ и распространенностью НАЖБП / НАСГ [24]. При оценке массы тела больного необходимо обращать внимание на тип ожирения. Известно, что количество висцерального жира больше у пациентов с НАЖБП и коррелирует с тяжестью заболевания. Преимущественное увеличение массы подкожного жира ассоциировано с регрессией НАЖБП [25, 26]. Вместе с тем ожирение является важным фактором риска, ухудшающим долгосрочный прогноз больных НАЖБП. Но несмотря на тесную взаимосвязь двух патологий, для пациентов с НАЖБП ожирение не может быть независимым фактором развития НАСГ или прогрессирующего фиброза. [27].

При исследовании влияния метаболических факторов риска на течение НАЖБП на первый план выходит сахарный диабет 2 типа. Он связан с двукратным увеличением риска развития тяжелых заболеваний печени, таких как цирроз печени и его осложнения, смертность или выраженный фиброз [23].

Кроме того, артериальная гипертензия, часто встречающаяся при ожирении, повышает риск развития НАЖБП [28] и способствует прогрессированию её до фиброза [29, 23].

Как уже упоминалось ранее, распространенность НАЖБП зависит не только от региона, но и от этнической принадлежности пациента. Причиной тому могут служить генетические факторы [30]. Так, выявлено несколько геномных ассоциаций, вызывающих инициацию и прогрессирование НАЖБП. Наиболее изученными генами, регулирующими метаболизм липидов в печени, являются *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7* и *GCKR*. [31, 32, 33]. В недавнем проведенном метаанализе Р. Wang с соавт. показал, что аллель ТА гена *HSD17B13* rs72613567 был ассоциирован с более легким течением НАЖБП [34].

Среди факторов окружающей среды наибольший интерес представляет собой диета [35, 36]. «Западная» диета, которая особенно богата фруктозой, связана с большим риском развития НАЖБП, а также с прогрессированием фиброза и воспалительных процессов [37]. Путь активации липогенеза фруктозой хорошо изучен. Метаболизм фруктозы стимулирует липогенез, что приводит к истощению АТФ, подавлению митохондриального окис-

ления жирных кислот и продукции углеводных метаболитов, которые активируют транскрипционную программу липогенеза через транскрипционные факторы: углеводно-чувствительный элемент-связывающий белок (ChREBP) и стерин-регуляторный элемент-связывающий белок 1с (SREBP1c). [38, 39] В результате метаболизма фруктозы увеличивается пул мочевой кислоты, которая оказывает проокислительное и провоспалительное действие [40] Важную роль в активации липогенеза фруктозой играет микрофлора кишечника, под действием которой фруктоза превращается в ацетат. Этот путь приводит к образованию липогенных пулов ацетил-КоА [41].

Диета с повышенным количеством жиров как таковая приводит к увеличению массы тела, и, как следствие, ИР, сопровождающей метаболический синдром, т.е. тесно связана с НАЖБП. В доклинических исследованиях было показано, что увеличение квоты холестерина в рационе стимулирует НАСГ и фиброз и способствует прогрессированию НАЖБП в ГЦК [42, 43]. В исследованиях на людях высокий уровень потребления холестерина был связан главным образом с циррозом и раком печени [44]. В одном исследовании было показано, что добавление омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (омега-3-ПНЖК) в рацион не влияет на течение НАСГ [45]. Однако более поздние метаанализы показали, что добавление омега-3-ПНЖК благотворно влияет на процессы липогенеза печени [46, 47]. Омега-3-ПНЖК реализуют свое действие через факторы транскрипции (PPARα) [48], рецептор X печени (LXR) [49], ChREBP [50], SREBP1c [51]) и пролифератор пероксисом – активированный

рецептор-гамма-коактиватор 1β (PGC1β) [52], который контролирует экспрессию генов, участвующих в гомеостазе жирных кислот [53].

Диеты с высоким содержанием квоты белка предотвращают накопление липидов в печени в исследованиях на животных [54, 55, 56]. Напротив, повышение концентрации аминокислот (особенно тех, которые участвуют в синтезе глутатиона – глицин, серин и глутамат) в плазме явно связаны с возникновением и прогрессированием НАЖБП [57, 58, 59]. Также у пациентов увеличиваются в плазме пул аминокислот с разветвленной цепью (ВСАА, англ.) – лейцин, изолейцин, валин [60, 61]. Доклинические исследования показали, что ВСАА способствуют стеатозу, усиливая липолиз адипоцитов и уменьшая превращение свободных жирных кислот в триглицериды [62]. Интересно, что уровни ВСАА в плазме коррелируют с тяжестью НАЖБП в зависимости от пола: увеличение уровня ВСАА связан с более тяжелым течением заболевания у женщин, но не у мужчин [63]. Также повышение уровня ВСАА может быть связано с нарушением их катаболизма в процессе жизнедеятельности микробиоты кишечника [61, 64].

Прием витаминов также немаловажен. Уровень витамина D в плазме обратно связан с тяжестью НАЖБП [65]. Однако метаанализ, включающий 467 пациентов, не позволяет сделать вывод об эффективности добавок витамина D при лечении НАЖБП [66]. Известно, что витамин E, ослабляя окислительный стресс и воспаление, улучшает прогноз течения НАЖБП / НАСГ [67], кроме этого, улучшает течение стеатоза и воспаления печени, но не влияет на фиброз [68].

Патогенетически-обоснованная терапия НАЖБП

Целесообразность терапии каждого конкретного пациента с НАЖБП необходимо определять с учетом степени стеатоза и фиброза печени: простой стеатоз; НАСГ с умеренным или тяжелым фиброзом или цирроз печени.

Проводят коррекцию метаболических нарушений: нормализацию индекса массы тела при наличии избыточной массы тела или ожирения, лечение дислипидемии и сахарного диабета. При избыточной массе тела/ожирении рекомендовано плавное снижение массы тела на 7–10% за ближайшие полгода, но не более чем на 0,5–1,0 кг в неделю. Таким образом можно достичь нормализацию уровня ферментов цитолиза, уменьшение выраженности стеатоза, прекращение прогрессирования и даже обратное развитие фиброза [69].

Ограничение калорийности пищи на 500 ккал в день сопровождается снижением массы тела в среднем на 0,45 кг в неделю. В одной из работ показано, что следует остерегаться чрезмерной потери массы (>1,6 кг в неделю у взрослых); при быстрой потере массы тела описано развитие умеренного воспаления и фиброза портальных трактов. Нужно помнить, что при ожирении и выраженном стеатозе печени резкое снижение массы тела провоцирует развитие портального воспаления и фиброза [69, 70].

Обсуждая вопросы питания, следует сделать акцент на ограничении употребления пищевых продуктов и напитков с высоким содержанием фруктозы, поскольку именно они в значительной степени способствуют развитию НАЖБП. Состав рациона целесообразно корректировать в соответствии со средиземноморской диетой. Такое питание подразумевает высокое содержание свежих фруктов и овощей, бобов, орехов, семян. Хлеб и макаронные изделия должны быть изготовлены на основе зерновых культур твердых сортов. 25–35% общей калорийности обеспечивает употребление оливкового масла или других жиров (в частности, в составе рыбы), богатых незаменимыми n-3-полиненасыщенными жирными кислотами. Молочные продукты преимущественно должны употребляться в ферментированном виде: в виде йогурта, сыра. Яйца, как правило, употребляются в количестве не более 4 в неделю. Доля животного мяса снижена: оно употребляется преимущественно в составе птицы и рыбы. При ожирении включение в пищу n-3-полиненасыщенных жирных кислот и конъюгированной линолевой кислоты способствует изменению состава кишечной микробиоты, приближая его к таковому у людей с нормальной массой тела [71].

Важную роль играет аэробная физическая нагрузка, которую следует рекомендовать в отсут-

ствие противопоказаний и подбирать индивидуально. Показано, что быстрая ходьба по 30 мин в день 5 дней в неделю даже в отсутствие нормализации массы тела позволяет снизить степень выраженности стеатоза, хотя и не всегда приводит к его полному регрессу [72].

Аэробная нагрузка может быть представлена ходьбой, плаванием, подвижными упражнениями продолжительностью не менее 20–30 мин в день. Уровень нагрузки для нетренированных людей следует повышать очень постепенно, начиная с очень низкой интенсивности, под контролем самочувствия и частоты сердечных сокращений, первоначально достигая не более 50–60% от максимальной частоты (которая рассчитывается как 220 – возраст в годах). В процессе своей деятельности мышечная ткань поглощает триглицериды и глюкозу и выделяет разнообразные вещества (в частности, гормон иризин), которые способствуют поддержанию нормальной функции эндотелия и оказывают противовоспалительное действие. Регулярная аэробная физическая активность способствует поддержанию нормальной мышечной массы и эффективно снижает содержание висцерального жира и жира в печени [69, 70].

Считается, что нормализация массы тела на фоне соблюдения диеты и физической нагрузки способствует снижению активности сывороточных трансаминаз, нормализации гистологических параметров, уменьшению степени выраженности инсулинорезистентности и повышению качества жизни больных с НАЖБП. Ограничение калорийности пищи, по всей видимости, в большей степени способствует регрессии изменений в печени, чем повышенный расход энергии (физическая нагрузка) [69, 70].

При НАЖБП, протекающей в форме стеатоза печени, в большинстве случаев можно ограничиваться рекомендациями по изменению образа жизни – достаточной физической активности, рациональному питанию и стремлению к нормализации массы тела. Несмотря на благоприятный прогноз, при этой форме НАЖБП необходимо наблюдать пациента в амбулаторном режиме, регулярно исследовать биохимические параметры и периодически проводить фиброэластометрию для исключения прогрессирования фиброза печени.

Все рекомендации по изменению образа жизни требуют свое дальнейшее подтверждение в кли-

нической практике. В недавно опубликованном сетевом мета-анализе 2021 года, включающем 59 РКИ (3631 пациента) в результате модификации (33 различных вмешательств) образа жизни не было выявлено значимого снижения выраженности стеатоза и фиброза печени, а также частоты клинических исходов, таких как смертность, цирроз печени и возникновение ГЦК. [73]

На сегодняшний день не представляется возможным выделить медикаментозные средства лечения НАЖБП, которые обладали бы доказанной эффективностью в отношении и стеатоза, и стеатогепатита, и фиброза, и доказали положительное влияние на долгосрочный прогноз у подавляющего большинства пациентов. Одна из возможных причин этого – недостаточно хорошо изученный патогенез НАЖБП. Кроме того, клинические исследования, в которых изучались препараты с потенциальным эффектом на жировую печень, не всегда характеризовались адекватным дизайном, достаточным объемом выборки и наличием группы плацебо.

Говоря о лекарственной патогенетической терапии, отметим, что имеется ряд рандомизированных контролируемых исследований и недавний систематический обзор с метаанализом, где продемонстрировано достижение регресса стеатоза с помощью препаратов эссенциальных фосфолипидов [74]. Данный клинический эффект был подтвержден в масштабном наблюдательном исследовании [75]. В то же время анализ государственного реестра лекарственных средств (<https://grls.rosminzdrav.ru/>) показал, что среди препаратов эссенциальных фосфолипидов пока только «Эссенциале Форте Н®» подтвердил свое действие на регресс стеатоза при НАЖБП в инструкции. Интересно, что более широкий анализ по всем зарегистрированным безрецептурным лекарственным препаратам фармакотерапевтических категорий *гепатопротекторные средства, препараты для терапии заболеваний печени, а также прочих препаратов для желудочно-кишечного тракта и обмена веществ* не позволил обнаружить других лекарственных средств, для которых патогенетическое действие в отношении регресса стеатоза было бы отражено в инструкции по показанию НАЖБП. Недавний обзор фармакотерапевтических возможностей НАЖБП также подтвердил высокий потенциал эссенциальных фосфолипидов в отношении регресса стеатоза [76].

Заключение

Таким образом, в настоящее время частота встречаемости НАЖБП остается высокой. Кроме этого, постепенно нарастает темп заболеваемости, в результате чего распространенность НАЖБ увеличивается.

При этом развитие этого заболевания сопряжено с повышенным риском цирроза печени и его осложнений, онкологических заболеваний печени и др., а также – повышенным риском смерти.

Нет убедительных доказательств, что модификация образа жизни и питания приводят к улучше-

нию прогноза. Общепринятые стандарты лечения НАЖБ в настоящее время отсутствуют и нередко клинические решения лечащих врачей во многом интуитивны и направлены на лечение осложнений, а терапия носит преимущественно симптоматический характер.

Одним из перспективных препаратов, способных снижать выраженность стеатоза, являются эссенциальные фосфолипиды, которые рассматривают как патогенетическую терапию с доказанной эффективностью.

Литература | References

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26707365.
2. Rich NE, Oji S, Mufti AR, et al. Racial and Ethnic Disparities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Prevalence, Severity, and Outcomes in the United States: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Feb;16(2):198–210.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.041. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28970148; PMCID: PMC5794571.
3. Allen AM, Therneau TM, Larson JJ, Coward A, Somers VK, Kamath PS. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: A 20 year-community study. *Hepatology*. 2018 May;67(5):1726–1736. doi: 10.1002/hep.29546. Epub 2018 Mar 23. PMID: 28941364; PMCID: PMC5866219.
4. Li J, Zou B, Yeo YH, Feng Y, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999–2019: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;4(5):389–398. doi: 10.1016/S2468–1253(19)30039–1. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30902670.
5. Saokaew S, Kanchanasurakit S, Thawichai K, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease and all-cause mortality in hospitalized cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 5;100(5):e24557. doi: 10.1097/MD.00000000000024557. PMID: 33592910; PMCID: PMC7870191.
6. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. *Ros zhurn gastroenterol, hepatol, coloproctol*. 2014;24(4):32–38 (in Russ.).
Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол. – 2014. – Т. 24, № 4. – С. 32–38.
7. Ivashkin V.T., Drapkina O.M. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coprology*. 2015; 25(6):31–38 (in Russ.).
В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии – 2015. – Т. 25. – № 6. – С. 31–38
8. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019 Jan;103(1):22–27. doi: 10.1097/TP.0000000000002484. PMID: 30335697.
9. Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, Fairweather D, Win S, Than TA, Abdelmalek MF, Suzuki A. Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps. *Hepatology*. 2019 Oct;70(4):1457–1469. doi: 10.1002/hep.30626. Epub 2019 Sep 23. PMID: 30924946; PMCID: PMC6766425.
10. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Oct 29;10(10):e0140908. doi: 10.1371/journal.pone.0140908. PMID: 26512983; PMCID: PMC4626023.
11. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Oct 29;10(10):e0140908. doi: 10.1371/journal.pone.0140908. PMID: 26512983; PMCID: PMC4626023.
12. Younes R, Bugianesi E. NASH in Lean Individuals. *Semin Liver Dis*. 2019 Feb;39(1):86–95. doi: 10.1055/s-0038–1677517. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30654392.
13. Qing Ye, Biyao Zou, Yee Hui Yeo, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, Volume 5, Issue 8, 2020, Pages 739–752, ISSN 2468–1253, Doi: 10.1016/S2468–1253(20)30077–7.
14. Gentric G, Maillet V, Paradis V, et al. Oxidative stress promotes pathologic polyploidization in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2015 Mar 2;125(3):981–92. doi: 10.1172/JCI73957. Epub 2015 Jan 26. PMID: 25621497; PMCID: PMC4362240.
15. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH, Argo CK. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Oct;48(7):696–703. doi: 10.1111/apt.14937. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30136293; PMCID: PMC7495494.
16. Wongjarupong N, Assavapongpaiboon B, Susantitaphong P, Cheungpasitporn W, Treeprasertsuk S, Rerknimitr R, Chaiteerakij R. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017 Dec 8;17(1):149. doi: 10.1186/s12876–017–0696–4. PMID: 29216833; PMCID: PMC5721586.
17. Lin X, You F, Liu H, Fang Y, Jin S, Wang Q. Site-specific risk of colorectal neoplasms in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Jan 25;16(1):e0245921. doi: 10.1371/journal.pone.0245921. PMID: 33493235; PMCID: PMC7833217.
18. Chen J, Bian D, Zang S, Yang Z, Tian G, Luo Y, Yang J, Xu B, Shi J. The association between nonalcoholic fatty liver disease and risk of colorectal adenoma and cancer incident and recurrence: a meta-analysis of observational studies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr;13(4):385–395. doi: 10.1080/17474124.2019.1580143. Epub 2019 Feb 19. PMID: 30791768.
19. Chen W, Wang M, Jing X, Wu C, Zeng Y, Peng J, Cai X. High risk of colorectal polyps in men with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Dec;35(12):2051–2065. doi: 10.1111/jgh.15158. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32579269.
20. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;31(5):936–44. doi: 10.1111/jgh.13264. PMID: 26667191.
21. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, Gomaa A, Ajlouni Y, Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int*. 2020 Jun;40(6):1254–1261. doi: 10.1111/liv.14478. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32301554.
22. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, 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. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278004.
23. Li L, Liu DW, Yan HY, Wang ZY, Zhao SH, Wang B. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev*. 2016 Jun;17(6):510–9. doi: 10.1111/obr.12407. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27020692.
24. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, Hanratty B. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med*. 2020 Apr 30;17(4):e1003100. doi: 10.1371/journal.pmed.1003100. PMID: 32353039; PMCID: PMC7192386.
25. Loomis AK, Kabadi S, Preiss D, et al. Body Mass Index and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Two Electronic

- Health Record Prospective Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Mar;101(3):945–52. doi: 10.1210/jc.2015–3444. Epub 2015 Dec 16. PMID: 26672639; PMCID: PMC4803162.
26. van der Poorten D, Milner KL, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JG, London R, Peduto T, Chisholm DJ, George J. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology*. 2008 Aug;48(2):449–57. doi: 10.1002/hep.22350. PMID: 18627003.
27. Kim D, Chung GE, Kwak MS, Seo HB, Kang JH, Kim W, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS, Kim CY. Body Fat Distribution and Risk of Incident and Regressed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;14(1):132–8.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.024. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26226099.
28. Lu FB, Hu ED, Xu LM, Chen L, Wu JL, Li H, Chen DZ, Chen YP. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;12(5):491–502. doi: 10.1080/17474124.2018.1460202. Epub 2018 Apr 2. PMID: 29609501.
29. Wu, S.J.; Zou, H.; Zhu, G.Q.; Wang, L.R.; Zhang, Q.; Shi, K.Q.; Han, J.B.; Huang, W.J.; Braddock, M.; Chen, Y.P., et al. Increased levels of systolic blood pressure within the normal range are associated with significantly elevated risks of nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (USA)* 2015, 94.
30. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;13(4):643–54.e1–9; quiz e39–40. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.014. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24768810; PMCID: PMC4208976.
31. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;15(1):11–20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28930295.
32. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol*. 2018 Feb;68(2):268–279. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.003. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29122391.
33. Trépo E, Valenti L. Update on NAFLD genetics: From new variants to the clinic. *J Hepatol*. 2020 Jun;72(6):1196–1209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.020. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32145256.
34. Chen X, Zhou P, De L, Li B, Su S. The roles of transmembrane 6 superfamily member 2 rs58542926 polymorphism in chronic liver disease: A meta-analysis of 24,147 subjects. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Aug;7(8): e824. doi: 10.1002/mgg3.824. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31309745; PMCID: PMC6687636.
35. Wang P, Wu CX, Li Y, Shen N. HSD17B13 rs72613567 protects against liver diseases and histological progression of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Sep;24(17):8997–9007. doi: 10.26355/eur-rev_202009_22842. PMID: 32964989.
36. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis*. 2014 Feb;18(1):91–112. doi: 10.1016/j.cld.2013.09.009. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24274867.
37. Berná G, Romero-Gomez M. The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Liver Int*. 2020 Feb;40 Suppl 1:102–108. doi: 10.1111/liv.14360. PMID: 32077594.
38. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, Diehl AM; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Jun;51(6):1961–71. doi: 10.1002/hep.23535. PMID: 20301112; PMCID: PMC2922495.
39. Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, Herman MA. Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2018 Feb 1;128(2):545–555. doi: 10.1172/JCI96702. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29388924; PMCID: PMC5785258.
40. Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2016 May;61(5):1282–93. doi: 10.1007/s10620-016-4054-0. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26856717; PMCID: PMC4838515.
41. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al.. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018 May;68(5):1063–1075. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.019. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29408694; PMCID: PMC5893377.
42. Zhao S, Jang C, Liu J, Uehara K, et al. Dietary fructose feeds hepatic lipogenesis via microbiota-derived acetate. *Nature*. 2020 Mar;579(7800):586–591. doi: 10.1038/s41586-020-2101-7. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32214246; PMCID: PMC7416516.
43. Liang JQ, Teoh N, Xu L, Pok S, Li X, Chu ESH, Chiu J, Dong L, Arfianti E, Haigh WG, Yeh MM, Ioannou GN, Sung JY, Farrell G, Yu J. Dietary cholesterol promotes steatohepatitis related hepatocellular carcinoma through dysregulated metabolism and calcium signaling. *Nat Commun*. 2018 Oct 26;9(1):4490. doi: 10.1038/s41467-018-06931-6. PMID: 30367044; PMCID: PMC6203711.
44. Wang X, Cai B, Yang X, et al. Cholesterol Stabilizes TAZ in Hepatocytes to Promote Experimental Non-alcoholic Steatohepatitis. *Cell Metab*. 2020 May 5;31(5):969–986.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2020.03.010. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32259482; PMCID: PMC7313619.
45. Ioannou GN, Morrow OB, Connole ML, Lee SP. Association between dietary nutrient composition and the incidence of cirrhosis or liver cancer in the United States population. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):175–84. doi: 10.1002/hep.22941. PMID: 19441103.
46. Argo CK, Patrie JT, Lackner C, et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol*. 2015 Jan;62(1):190–7. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.036. Epub 2014 Sep 6. PMID: 25195547; PMCID: PMC4272639.
47. Yan JH, Guan BJ, Gao HY, Peng XE. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(37): e12271. doi: 10.1097/MD.00000000000012271. PMID: 30212963; PMCID: PMC6155966.
48. He XX, Wu XL, Chen RP, Chen C, Liu XG, Wu BJ, Huang ZM. Effectiveness of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2016 Oct 6;11(10): e0162368. doi: 10.1371/journal.pone.0162368. PMID: 27711128; PMCID: PMC5053538.
49. Martin PG, Guillou H, Lasserre F, Déjean S, Lan A, Pascussi JM, Sancristobal M, Legrand P, Besse P, Pineau T. Novel aspects of PPARalpha-mediated regulation of lipid and xenobiotic metabolism revealed through a nutrigenomic study. *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):767–77. doi: 10.1002/hep.21510. PMID: 17326203.
50. Ducheix S, Montagner A, Polizzi A, et al. Essential fatty acids deficiency promotes lipogenic gene expression and hepatic steatosis through the liver X receptor. *J Hepatol*. 2013 May;58(5):984–92. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.006. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23333450.
51. Dentin R, Benhamed F, Pégrier JP, et al. Polyunsaturated fatty acids suppress glycolytic and lipogenic genes through the inhibition of ChREBP nuclear protein translocation. *J Clin Invest*. 2005 Oct;115(10):2843–54. doi: 10.1172/

- JCI25256. Epub 2005 Sep 22. PMID: 16184193; PMCID: PMC1224299.
52. Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Najima Y, Nakakuki M, Nagai R, Ishibashi S, Osuga J, Yamada N, Shimano H. Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression. *Hepatology*. 2003 Dec;38(6):1529–39. doi: 10.1016/j.hep.2003.09.028. PMID: 14647064.
 53. Lin J, Yang R, Tarr PT, et al. Hyperlipidemic effects of dietary saturated fats mediated through PGC-1 β co-activation of SREBP. *Cell*. 2005 Jan 28;120(2):261–73. doi: 10.1016/j.cell.2004.11.043. PMID: 15680331.
 54. Desvergne B, Michalik L, Wahli W. Transcriptional regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2006 Apr;86(2):465–514. doi: 10.1152/physrev.00025.2005. PMID: 16601267.
 55. Garcia-Caraballo SC, Comhair TM, Verheyen F, et al. Prevention and reversal of hepatic steatosis with a high-protein diet in mice. *Biochim Biophys Acta*. 2013 May;1832(5):685–95. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.02.003. Epub 2013 Feb 11. PMID: 23410526.
 56. Garcia Caraballo SC, Comhair TM, Houten SM, Dejong CH, Lamers WH, Koehler SE. High-protein diets prevent steatosis and induce hepatic accumulation of monomethyl branched-chain fatty acids. *J Nutr Biochem*. 2014 Dec;25(12):1263–74. doi: 10.1016/j.jnutbio.2014.07.005. Epub 2014 Sep 16. PMID: 25287814.
 57. Schwarz J, Tomé D, Baars A, Hooiveld GJ, Müller M. Dietary protein affects gene expression and prevents lipid accumulation in the liver in mice. *PLoS One*. 2012;7(10): e47303. doi: 10.1371/journal.pone.0047303. Epub 2012 Oct 23. PMID: 23110065; PMCID: PMC3479095.
 58. Gaggini M, Carli F, Rosso C, et al. Altered amino acid concentrations in NAFLD: Impact of obesity and insulin resistance. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):145–158. doi: 10.1002/hep.29465. Epub 2017 Nov 17. PMID: 28802074.
 59. Mardinoglu A, Agren R, Kampf C, Asplund A, Uhlen M, Nielsen J. Genome-scale metabolic modelling of hepatocytes reveals serine deficiency in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014;5:3083. doi: 10.1038/ncomms4083. PMID: 24419221.
 60. Mardinoglu A, Bjornson E, Zhang C, et al. Personal model-assisted identification of NAD⁺ and glutathione metabolism as intervention target in NAFLD. *Mol Syst Biol*. 2017 Mar 2;13(3):916. doi: 10.15252/msb.20167422. PMID: 28254760; PMCID: PMC5371732.
 61. Lake AD, Novak P, Shipkova P, et al. Branched chain amino acid metabolism profiles in progressive human nonalcoholic fatty liver disease. *Amino Acids*. 2015 Mar;47(3):603–15. doi: 10.1007/s00726-014-1894-9. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25534430; PMCID: PMC4329055.
 62. Hoyles L, Fernández-Real JM, Federici M, et al. Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women. *Nat Med*. 2018 Jul;24(7):1070–1080. doi: 10.1038/s41591-018-0061-3. Epub 2018 Jun 25. Erratum in: *Nat Med*. 2018 Aug 9; PMID: 29942096; PMCID: PMC6140997.
 63. Zhang F, Zhao S, Yan W, et al. Branched Chain Amino Acids Cause Liver Injury in Obese/Diabetic Mice by Promoting Adipocyte Lipolysis and Inhibiting Hepatic Autophagy. *EBioMedicine*. 2016 Nov;13:157–167. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.10.013. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27843095; PMCID: PMC5264279.
 64. Grzych G, Vonghia L, Bout MA, et al. Plasma BCAA Changes in Patients With NAFLD Are Sex Dependent. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul 1;105(7): dgaa175. doi: 10.1210/clinem/dgaa175. PMID: 32271385.
 65. Hoyles L, Fernández-Real JM, Federici M, et al. Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women. *Nat Med*. 2018 Jul;24(7):1070–1080. doi: 10.1038/s41591-018-0061-3. Epub 2018 Jun 25. Erratum in: *Nat Med*. 2018 Aug 9; PMID: 29942096; PMCID: PMC6140997.
 66. Shoaie S, Ghaffari P, Kovatcheva-Datchary P, et al. Quantifying Diet-Induced Metabolic Changes of the Human Gut Microbiome. *Cell Metab*. 2015 Aug 4;22(2):320–31. doi: 10.1016/j.cmet.2015.07.001. PMID: 26244934.
 67. Liu S, Liu Y, Wan B, et al. Association between Vitamin D Status and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2019;65(4):303–308. doi: 10.3177/jnsv.65.303. PMID: 31474679.
 68. Mansour-Ghaneaie F, Pourmasoumi M, Hadi A, Ramezani-Jolfaie N, Joukar F. The Efficacy of Vitamin D Supplementation against Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *J Diet Suppl*. 2020;17(4):467–485. doi: 10.1080/19390211.2019.1624671. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31256692.
 69. Nagashimada M, Ota T. Role of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease. *IUBMB Life*. 2019 Apr;71(4):516–522. doi: 10.1002/iub.1991. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30592129.
 70. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010 May 6;362(18):1675–85. doi: 10.1056/NEJMoa0907929. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20427778; PMCID: PMC2928471.
 71. Xiao Zhang, Ting Gao, Senwen Deng, et al. Fasting induces hepatic lipid accumulation by stimulating peroxisomal dicarboxylic acid oxidation. *Journal of Biological Chemistry*, 2021, 296, 100622, Doi: 10.1016/j.jbc.2021.100622.
 72. Martin, Timothy D, Dalhousie University. Faculty of Agriculture, and Kirsti Rouvinen-Watt. 2013. “Indicators of Inflammation in the Fasting Induced Fatty Liver of the American Mink (Neovison Vison).” Dissertation. Dalhousie University.
 73. Zhuang P, Shou Q, Wang W, He L, Wang J, Chen J, Zhang Y, Jiao J. Essential Fatty Acids Linoleic Acid and α -Linolenic Acid Sex-Dependently Regulate Glucose Homeostasis in Obesity. *Mol Nutr Food Res*. 2018 Sep;62(17): e1800448. doi: 10.1002/mnfr.201800448. Epub 2018 Aug 12. PMID: 29935107.
 74. Zhang HJ, He J, Pan LL, et al. Effects of Moderate and Vigorous Exercise on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016 Aug 1;176(8):1074–82. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.3202. PMID: 27379904.
 75. Buzzetti E, Linden A, Best LM, et al. Lifestyle modifications for nonalcohol-related fatty liver disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jun 11;6(6): CD013156. doi: 10.1002/14651858.CD013156.pub2. PMID: 34114650; PMCID: PMC8193812.
 76. Dajani AI, Popovic B. Essential phospholipids for non-alcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2020 Nov 6;8(21):5235–5249. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5235. PMID: 33269259; PMCID: PMC7674728.
 77. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, Vovk EI, Shirokova EN, Starostin KM. Effectiveness of phosphatidylcholine in alleviating steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic comorbidities (MANPOWER study). *BMJ Open Gastroenterol*. 2020 Jan 13;7(1): e000341. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000341. PMID: 32095253; PMCID: PMC7011021.
 78. Dajani, A.I., Abuhammour, A. Agents for the treatment of fatty liver disease: focus on essential phospholipids. *Drugs Ther Perspect* 37, 249–264 (2021). Doi: 10.1007/s40267-021-00838-x