



Пути преодоления трудностей в диагностике неалкогольной жировой болезни печени

Аляви А.Л., Собирова Г.Н., Абдуллаев А.О., Шадманова Д.А.

ГУ «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации» (РСНПМЦТ и МР) Ташкентская медицинская академия (ТМА), (г. Ташкент, Республика Узбекистан)

Для цитирования: Аляви А.Л., Собирова Г.Н., Абдуллаев А.О., Шадманова Д.А. Пути преодоления трудностей в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 218(10): 175–181. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-175-181

✉ Для переписки:

Дёмин Никита

Алексеевич

deminnic1@gmail.

com

Анис Лютфуллаевич Аляви, Академик АН РУз, руководитель отдела кардиологии

Гузаль Наимовна Собирова, д.м.н., с.н.с, профессор кафедры реабилитации, народной медицины и физической культуры

Адхамжон Одилович Абдуллаев, к.м.н., заведующий центром «Биомедицинских технологий»

Диёра Алишеровна Шадманова, к.м.н., заведующая отделением кардиореабилитации

Резюме

Цель исследования — в рамках метаанализа научных данных оценить состояние и возможности современных видов диагностики неалкогольной жировой болезни печени.

Материалы и методы. Поиск литературы проводили в электронных базах данных Cochrane Library, PubMed.gov, Elsevier.com, Google Scholar. Анализ полученных данных был сосредоточен на работах, опубликованных в период с 2010 по 2023 год (погрешность, в виде более поздних исследований, использовали в единичных случаях, когда речь шла о фундаментальных наукометрических данных).

Результаты. После процедур ревью 693 научных работ на предмет дублирования и не соответствия, было отобрано 38 источников.

Выводы. В ходе анализа научных данных было выявлено, что несмотря на понимание патогенетических причин возникновения неалкогольной жировой болезни печени и сложность данного заболевания, биопсия печени по-прежнему остается золотым стандартом оценки здоровья печени. В связи с этим есть потребность внедрения доступных не визуализирующих инструментов и точных биомаркеров, с помощью которых можно будет не только осуществлять адекватную постановку диагноза, но и в рамках клинических испытаний анализировать новые методы лечения НЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП); неалкогольный стеатогепатит (НСГ); диагностика НЖБП

EDN: FYFZVG



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-218-10-175-181>

Ways to overcome difficulties in diagnosing non-alcoholic fatty liver disease

A. L. Alyavi, G. N. Sobirova, A. O. Abdullaev, D. A. Shadmanova

State Institution "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation" (RSNPMCT and MR) Tashkent Medical Academy (TMA), (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

For citation: Alyavi A. L., Sobirova G. N., Abdullaev A. O., Shadmanova D. A. Ways to overcome difficulties in diagnosing non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; 218(10): 175–181. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-175-181

✉ *Corresponding author:*

Demin Nikita

Alekseevich

deminnic1@

gmail.com

Anis L. Alavi, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Head of the Department of Cardiology
Guzal N. Sobirova, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Professor of the Department of Rehabilitation, Traditional Medicine and Physical Culture

Adhamzhon O. Abdullaev, Ph.D., Head of the Center for Biomedical Technologies

Diyora A. Shadmanova, Ph.D., Head of the Department of Cardiac Rehabilitation

Summary

The purpose of the study is to evaluate the status and capabilities of modern types of diagnostics of non-alcoholic fatty liver disease as part of a meta-analysis of scientific data.

Materials and methods. The literature search was carried out in electronic databases Cochrane Library, PubMed.gov, Elsevier.com, Google Scholar. The analysis of the data obtained was focused on works published between 2010 and 2023 (the bias in the form of later studies was used in isolated cases when it came to fundamental scientometric data).

Results. After reviewing 693 scientific papers for duplication and inconsistency, 38 sources were selected.

Conclusions. The analysis of scientific data revealed that despite the understanding of the pathogenetic causes of non-alcoholic fatty liver disease and the complexity of this disease, liver biopsy still remains the gold standard for assessing liver health. In this regard, there is a need to introduce accessible non-imaging tools and accurate biomarkers, with the help of which it will be possible not only to make an adequate diagnosis, but also to analyze new treatments for NAFLD in clinical trials.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); non-alcoholic steatohepatitis (NSH); diagnosis of NAFLD

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний печени в промышленно развитых странах, в таких регионах, как Европа, Азия и США [1]. Распространенность патологии печени быстро прогрессирует, при этом наличие НЖБП во всем мире составляет 25,0% от взрослого населения. А соотношение заболеваемости НЖБП среди мужчин и женщин, составляет 1:1, при этом наиболее распространенный возраст среди пациентов данной категории является 45 лет [2]. Клинически, НЖБП варьируется от достаточно безобидного, доброкачественного состояния, до неалкогольной жировой дистрофии печени (НЖДП) или неалкогольного стеатогепатита (НСГ). Кроме того, существуют клинические подтверждения, что НЖБП может прогрессировать вплоть до фиброза и цирроза печени [3, 4]. Несмотря на неблагоприятные риски возникновения более тяжелых или

даже жизнеугрожающих состояний на фоне течения НЖБП, на сегодняшний день нет универсального способа терапевтического воздействия на НЖБП в зависимости от стадии течения патологического процесса [5]. С одной стороны, спорным остается выбор лекарственного средства, которые потенциально эффективны для лечения НЖБП, с другой стороны, вид консервативной терапии напрямую зависит от стадии и запущенности НЖБП [6]. Как правило, постановка диагноза НЖБП, основывается на ультразвуковом исследовании печени и биохимических показателях ферментативной активности печени. Однако, все чаще встречаются публикации, о использовании УЗ-эластографии печени, лучевых методов диагностики и некоторых формах генетического тестирования, что во многом обнадеживает перспективы усовершенствования в подходах комплексной медицинской помощи пациентам страдающим от НЖБП. Данный метаанализ сосредоточен

на вариантах лабораторной диагностики, в том числе генетических тестах и методах визуализации, используемых для диагностики различных стадий НЖБП.

Цель исследования — в рамках метаанализа научных данных оценить состояние и возможности современных видов диагностики неалкогольной жировой болезни печени.

Материалы и методы. Дизайн и структура исследования организована в соответствие с международным протоколом систематических обзоров и метаанализов «PRISMA-2009». Поиск научных публикаций, посвященных изучению диагностики пациентов с НЖБП проводили в электронных базах

данных Cochrane Library, PubMed.gov, Elsevier.com, Google Scholar. Анализ полученных данных проводили среди научных работ, опубликованных в период с 2010 по 2023 год (погрешность, в виде более поздних исследований, использовали в единичных случаях, когда речь шла о фундаментальных наукометрических данных). В исследование было включено 693 научные статьи, после процедуры ревизии на сопоставление темы и отсутствие дубликатов, вошло 38 источников. Для простоты обработки данных в качестве вспомогательного инструмента двум ослепленным рецензентам был предоставлен доступ к интернет ресурсу Litmaps (Litmaps Ltd., Wellington, New Zealand), [https://www.litmaps.com/].

Результаты

В клинической практике, НЖБП определяется как жировая инфильтрация печени, составляющая более 5,0% от массы печени, или наличием более 5,0% гепатоцитов, нагруженных крупными жировыми вакуолями [7]. Базовым условием постановки диагноза НЖБП является отсутствие такой причины жировой болезни печени, как алкоголь и факт того, что НЖБП имеет гетерогенное развитие и множество проявлений, вплоть до гепатоцеллюлярной карциномы [8]. При подозрении на диагноз НЖБП важно исключить альтернативные причины накопления жира в печени или же исключить явления дисфункции печени. На данный момент золотым стандартом диагностики НЖБП является биопсия печени, однако ее выполнение несет массу неудобств, как специалистам, так и пациентам [9].

Методы диагностики первой линии. В целом, комплексное клиническое обследование пациентов с подозрением на НЖБП включает в себя сбор полного анамнеза, в том числе исключение систематического употребления алкоголя, некоторых групп лекарственных препаратов, семейной предрасположенности и наличия вирусных заболеваний печени. Лабораторная диагностика базово предусматривает — биохимический скрининг, серологическое исследование маркеров гепатита В и С, определение печеночных аутоантител, иммуноглобулинов, концентрацию α -1-антитрипсина, ферритина и церулоплазмينا у пациентов младше 50 лет. Чаще всего НЖБП подозревают в клинической практике, когда у человека с признаками метаболического синдрома обнаруживается повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке крови, однако почти 80,0% пациентов с НЖБП не имеют биохимических отклонений, что имеет несколько возможных объяснений. Так при анализе АЛТ, специалисты часто переоценивают верхнюю границу нормы, поскольку расчет гематологического показателя производят без учета данных не диагностированных заболеваний печени, в том числе НЖБП [10]. В крупнейшем исследовании D.Prati и соавт. (2002), были проанализированы биохимические показатели АЛТ, при условии обязательного исключения из исследования лиц, с риском нарушения функции печени, ожирения или диабета. В результате, авторы предположили, что наиболее чувствительным показателем АЛТ в рамках диагностики НЖБП будет на уровне 30Ед/л

для мужчин и 19Ед/л для женщин. Кроме того, уровни аминотрансфераз обычно значительно снижаются по мере прогрессирования НЖБП и развития фиброза печени. Следовательно, на более поздних стадиях заболевания биохимические показатели функции печени может оказаться в пределах нормы [11].

Методы визуальной диагностики. Метаболический синдром и его компоненты тесно связаны с возникновением НЖБП. Почти у двух третей людей с ожирением и СД-2, а также у половины пациентов с гиперлипидемией и гипертонией при УЗИ печени выявляют отложение жира в области паренхимы [12]. Для специфического выявления НЖБП и ее связи с метаболическим синдромом, были разработаны диагностические инструменты, которые хорошо зарекомендовали себя в клинической практике. Наиболее популярными из таких методов является индекс стеатоза или жирового перерождения печеночной паренхимы (Fatty Liver Index — FLI). Данный диагностический метод включает в себя помимо УЗИ, оценку ИМТ, окружности талии, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), а также ТГ. Вторым диагностическим инструментом является шкала стеатоза печени (Liver Fat Score — LFS). Шкала LFS при НЖБП включает в себя оценку таких предикторов, как метаболический синдром, СД-2, сывороточный инсулин натощак, аспаратаминотрансферазы (АСТ) и АЛТ, а также показатель соотношения данных ферментов. Оба диагностических алгоритма широко применяются в клинической практике и имеют тесную корреляционную связь с более объективными показателями стеатоза, наблюдаемые при УЗИ [13, 14].

На данный момент доступны различные методы визуализации печени, но УЗИ органов брюшной полости является наиболее прагматичным, безлучевым и относительно недорогим методом диагностики. УЗИ печени является широко распространен и относится к рутинным методам диагностики первой линии [15]. Ультразвук имеет несколько значительных преимуществ, к которым относят — неинвазивность, отсутствие лучевого воздействия, доступность и относительная простота в использовании. Кроме того, УЗИ можно использовать для оценки изменения структуры паренхимы и выявления различных поражений печени. В случаях с тяжелой стадией НЖБП или развитием

НСГ, УЗИ имеет хорошую чувствительность (85,0%) и специфичность (95,0%). Однако при начальных формах НЖБП, когда количество стеатотических гепатоцитов варьируется от 20,0% до 30,0%, УЗИ является неэффективным методом диагностики [16]. Еще одной проблемой УЗИ диагностики НЖБП является фиброз печени [17]. Поскольку явления фиброза могут быть причиной, повышенной экзогенности печени, что во многом снижает возможность визуализации жировых отложений [18]. Для того, чтобы преодолеть ограничения ультразвука при оценке начальных проявлений НЖБП, используют более совершенные методы. Например, параметр контролируемого затухания (Controlled Attenuation Parameter — CAP™), который подразумевает применение вибрационной электрографии для измерения степени ослабления ультразвука из-за печеночного жира. V.eLédinghen и соавт. (2014) провели исследование, в котором выявили, что использование CAP может выявить более легкую степень стеатоза печени, по сравнению с обычным ультразвуком. В дополнении, авторы утверждают, что CAP хорошо коррелирует с таким методом диагностики НЖБП, как биопсия печени [19]. Еще одним нововведением стали компьютерные количественные методы, такие как комбинированное соотношение интенсивности эхо-сигнала печени с последующей оценкой скорости затухания интенсивности эхо-сигнала. Данный метод имеет высокий уровень чувствительности и специфичности, а также позволяет обнаружить стеатоз при условии поражения менее 15,0% печени. В последние годы обретает широкое применение такой диагностический метод НЖБП, как компьютерная томография (КТ). Также как УЗИ, КТ прост в применение и имеет относительно широкое использование в клинической практике. Надежность КТ обусловлена высокой специфичностью и чувствительностью при диагностике НЖБП умеренного и тяжелого стеатоза. К сожалению, этот метод также ненадежен при условии низкого уровня стеатоза печени. Кроме того, потенциальная опасность ионизирующего излучения делает КТ непригодной для длительного наблюдения за пациентами с НЖБП [20].

Наиболее точным и предпочтительным методом диагностики НЖБП, является магнитно-резонансная томография (МРТ). Методы МРТ очень точны при обнаружении стеатоза печени, единственным ограничением является режимы исследования. Таким образом для диагностики НЖБП и визуализации стеатоза используют режим T1-взвешанный, T2, что позволяет добиться интерференции сигнала протонов в жировой ткани [21]. Со временем и накоплением клинического опыта использования МРТ, удалось разработать несколько методов с более высокой точностью, чем классические режимы МРТ. К одним из таких методов можно отнести МР-спектроскопию (МРС), которая измеряет фракцию жира в печени с протонной плотностью. На данный момент МРС не является общедоступным методом, и является затратным по времени [22, 23]. Еще одним модернизированным методом является мультипараметрическая МРТ (Liver Multi Scan — LMS) использует традиционную технологию МРТ, но сочетает в себе два или более количественных метода оценки воспаления

и фиброза печени LIF. По данным исследований M.Pavlidis и соавт. (2017), LMS с оценкой LIF продемонстрировал высокую диагностическую точность, даже в сравнении с морфологическими методами диагностики НЖБП. В отличие от акустических методов, на LMS не влияет центральное ожирение, а также данный метод может точно визуализировать части печени, вовлеченные в процесс стеатического поражения [24]. МР-эластография (МРЭ), в особенности трехмерный вариант визуализации МРЭ, продемонстрировал превосходство над ультразвуковыми методами оценки фиброза при НЖБП [25]. МРЭ имеет значительный недостаток, который заключается в том, что этот метод диагностики доступен лишь специализированным медицинским учреждениям развитых стран. Это делает МРЭ практически непригодным для широкого использования.

Генетические и эпигенетические методы диагностики. С учетом понимания того, что НЖБП может развиваться среди пациентов, не имеющих клинической картины метаболического синдрома, в последнее время все более популярным становится внедрение генетического тестирования. Основное внимание в случае с НЖБП, обращено к определению гена белка пататин-подобной фосфолипазы (PNPLA-3). Который отвечает за кодирование мембрансвязывающей функции гепатоцитов и адипоцитов. Основная роль данной белковой структуры является гидролиз ТГ в печени и сопутствующей экскреции липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), [26]. По данным S. S. Lee и соавт. (2014), однонуклеотидный полиморфизм PNPLA-3 «I-148M» (rs738409) наблюдается примерно у 20,0% пациентов, страдающих от НЖБП. Также наличие полиморфизма PNPLA-3 говорит о нарушении ферментативной активности печени, гидролизу триглицеридов и как следствие нарушение секреции ЛПНП [27, 28]. Как следствие, полиморфизм PNPLA-3 говорит об усилении стеатоза и воспалительных явлениях в печени [29]. На данный момент существует ряд достоверно доказанных по связи с НЖБП генов, среди которых ген TM6SF2 (rs58542926), полиморфизм которого отражает избыточную секрецию оЛПНП. TM6SF2 является трансмембранным геном и играет важнейшую роль в обогащении триглицеридов до состояния аполипротеина. Тем самым секвенирование данного гена может гарантировано отражать нарушение в виде избыточного содержания триглицеридов печени и неизбежном снижении уровня циркулирующих липопротеинов, что свидетельствует о нарушениях вероятно связанных с НЖБП [30, 31]. Ген LYPLAL1, в вариации rs12137855, который имеет функцию катаболизма триглицеридов, однако находится на стадии изучения. Несколько вариантов (rs780094 и rs1260326) полиморфизма гена GSKR, отражающий степень регуляции липогенеза «de novo». Данный генетический маркер отражает уровень притока глюкозы в гепатоциты, по совместительству контролируя действия глюкокиназы в печени. Миссенс-мутация GSKR кодирующая белок p446L, является маркером ассоциации накопления жира в печени и позволяет на ранних стадиях дифференцировать НЖБП [32]. Ген LPIN1 и его вариация rs13412852, отражает регуляторную функцию липидного обмена. Ген LPIN1

представлен фосфатидатфосфатазой и регулирует липидный обмен посредством участия в синтезе фосфолипидов и триглицеридов, действуя как индукцибельный транскрипционный коактиватор метаболизма жирных кислот. Данные свойства LPIN1 позволяют с высокой вероятностью определить наличие НЖБП у пациентов [33, 34]. Варианты митохондриально связанных генов SOD2 (rs4880) и UCP2 (rs695366), отвечающие за функцию митохондриального антиоксиданта и митохондриального липидного обмена (OxPhos), позволяют определить нарушение в механизме окисления жирных кислот. Нарушения данных функций может привести к отсутствию защиты гепатоцитов от свободных жирных кислот, что в свою очередь приводит к накоплению реактивных окислительных элементов и развитию НЖБП. А также вариации (rs1044499 и rs1801278) для генов ENPP1 и IRS1 соответственно, которые демонстрируют реакцию ингибирования сигнального пути инсулина. Так как полиморфизм данных генов, участвующих во взаимодействии между рецепторами инсулина в печени и непосредственной передачей сигнала от них, а сам сигнальный путь непосредственно ассоциирован с фиброзом, данные секвенирования ENPP1 и IRS1, представляют особую роль в диагностике НЖБП в качестве маркеров инсулинрезистентности и фиброза [35].

В последнее время все более популярным становится такой вид диагностики, как эпигенетика, что обусловлено появлением данных о экспрессии генов и фенотипических вариациях, не связанных с изменением последовательности цепи ДНК, но приводящих к НЖБП. К одному из таких методов относят тесты неинвазивных биомаркеров, а именно тест некодирующей РНК (нк-РНК) — F.Nassir и соавт. (2022), [36]. Необходимость разработки неинвазивных биомаркеров обусловлена возможностью дифференциации простого стеатоза печени от НЖБП, НСГ и раннего фиброза. Большинство транскриптов РНК человека не кодируют белки, нк-РНК включают

в себя короткие РНК (<30 нуклеотидов), такие как микро-РНК (м-РНК), и длинные некодирующие РНК (>200 нуклеотидов), такие как кольцевые РНК (циркулярные РНК) [37, 38]. нк-РНК регулируют физиологию и функции клеток посредством эпигенетического подавления генов, путем посттранскрипционного регулирования стабильности м-РНК. По мнению X.Qian и соавт. (2022) нарушение регуляции данного процесса и аномальная экспрессия нк-РНК напрямую связана с возникновением НЖБП [39]. Что примечательно, в недавнем исследовании Z.Fang и соавт. (2021), приводят данные и уделяют особое место анализу роли экзосомных м-РНК при НЖБП. Циркулирующие м-РНК, включая м-РНК-122, м-РНК-34, м-РНК-192 и м-РНК-375, повышались при НЖБП и положительно коррелировали с тяжестью заболевания [40]. Наиболее специфичным для пациентов с НЖБП, является изменение м-РНК-122 (более 70,0% от общего пула м-РНК печени). В масштабных клинических исследованиях, уровень м-РНК-122 значительно повышался в сыворотке пациентов с НЖБП и был предложен в качестве потенциального биомаркера НЖБП и ее прогрессирования [41, 42].

Наиболее точным методом диагностики НЖБП и НСГ, до сих пор остается биопсия ткани печени. Несмотря на то, что биопсия является золотым стандартом диагностики НЖБП, его применение создает клиническую проблему при ведении пациентов с НЖБП. Проведение серии биопсий печени является дорогой и совершенно не приемлемой процедурой как для пациентов, так и для специалистов здравоохранения. Безусловно биопсия печени должна рассматриваться во всех случаях, которые создают проблемы связанные с риском развития злокачественных новообразований печени. Кроме того, у лиц с высокой вероятностью фиброза печени для подтверждения диагноза может быть использована биопсия.

Выводы

НЖБП является высоко распространенным заболеванием, которое превалирует среди большинства стран мира. Патогенез НЖБП связан с инсулинрезистентностью и гиперлипидемией, которые приводят к развитию поражения не только печени, но и других органов и систем. В частности, сосудов, сердца и поджелудочной железы, таким образом, усугубляя жизненный прогноз данной группы больных. Тем самым подчеркивая особенности пациентов, важность диагностики и сложность выбора терапевтической тактики лечения НЖБП. Нередкое наличие низкой чувствительности стандартных методов диагностики не приводит к постановке диагноза, и связано это с многофакторностью причин возникновения НЖБП и полным отсутствием доступных и недорогих инструментов визуализации, а также отсутствием адекватных неинвазивных биомаркеров.

Данный обзор литературы обобщил в себе современные виды диагностических механизмов, в том числе эпигенетику, как потенциально эффективный диагностический метод.

Несмотря на понимание и сложность данного заболевания, биопсия печени по-прежнему остается золотым стандартом оценки здоровья печени с ограничениями и ошибками отбора проб. В связи с этим есть потребность внедрения доступных не визуализирующих инструментов и точных биомаркеров, с помощью которых можно будет не только осуществлять адекватную постановку диагноза, но и в рамках клинических испытаний анализировать новые методы лечения НЖБП.

Финансовый и прочие конфликты: авторы исследования заявляют об отсутствии финансовых и других конфликтующих интересов.

Литература | References

- Jennison E., Patel J., Scorletti E., Byrne C. D. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*. 2019 Jun;95(1124):314–322. doi: 10.1136/postgrad-medj-2018-136316.
- Volkova N. I., Porksheyana M. I. Nonalcoholic fatty liver disease: What do we know and what will we have to learn? *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(2):91–98. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789291-98.
- Younossi Z. M., Stepanova M., Younossi Y., Golabi P., Mishra A., Rafiq N., Henry L. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut*. 2020 Mar;69(3):564–568. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318813.
- Younes R., Bugianesi E. NASH in Lean Individuals. *Semin Liver Dis*. 2019 Feb;39(1):86–95. doi: 10.1055/s-0038-1677517.
- Volkova N. I., Porksheyana M. I. Nonalcoholic fatty liver disease: What do we know and what will we have to learn? *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(2):91–98. (In Russ.) doi:10.17116/terarkh201789291-98
- Alonso C., Fernández-Ramos D., Varela-Rey M. et al. Metabolomic Identification of Subtypes of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2017 May;152(6):1449–1461.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.015.
- Younossi Z., Anstee Q. M., 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.
- Cai J., Zhang X. J., Li H. Progress and challenges in the prevention and control of nonalcoholic fatty liver disease. *Med Res Rev*. 2019 Jan;39(1):328–348. doi: 10.1002/med.21515.
- Friedman S. L., Neuschwander-Tetri B. A., Rinella M., Sanyal A. J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018 Jul;24(7):908–922. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9.
- Cotter T. G., Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1851–1864. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.052.
- Prati D., Taioli E., Zanella A., Della Torre E. et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*. 2002 Jul 2;137(1):1–10. doi: 10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00006.
- López-Suárez A., Guerrero J. M., Elvira-González J., Beltrán-Robles M., Cañas-Hormigo F., Bascuñana-Quirell A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Nov;23(11):1011–7. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834b8d52.
- Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, Hofman A, Stricker BH, Janssen HL. External validation of the fatty liver index for identifying nonalcoholic fatty liver disease in a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep;11(9):1201–4. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.031.
- Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, Lundbom N, Rissanen A, Ridderstråle M, Groop L, Orho-Melander M, Yki-Järvinen H. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*. 2009 Sep;137(3):865–72. doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.005.
- Hernaes R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, Clark JM. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011 Sep 2;54(3):1082–1090. doi: 10.1002/hep.24452.
- Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Romagnoli D, Targher G, Lonardo A. Ultrasonographic fatty liver indicator detects mild steatosis and correlates with metabolic/histological parameters in various liver diseases. *Metabolism*. 2017 Jul;72:57–65. doi: 10.1016/j.metabol.2017.04.003.
- Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Dec;189(6):W320–3. doi: 10.2214/AJR.07.2123.
- Saverymattu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Jan 4;292(6512):13–5. doi: 10.1136/bmj.292.6512.13.
- de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int*. 2012 Jul;32(6):911–8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02820.x.
- Zhang B, Ding F, Chen T, Xia LH, Qian J, Lv GY. Ultrasound hepatic/renal ratio and hepatic attenuation rate for quantifying liver fat content. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 21;20(47):17985–92. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17985.
- Noureddin M, Lam J, Peterson MR, Middleton M, Hamilton G, Le TA, Bettencourt R, Changchien C, Brenner DA, Sirlin C, Loomba R. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):1930–40. doi: 10.1002/hep.26455.
- Georgoff P, Thomasson D, Louie A, Fleischman E, Dutcher L, Mani H, Kottlil S, Morse C, Dodd L, Kleiner D, Hadigan C. Hydrogen-1 MR spectroscopy for measurement and diagnosis of hepatic steatosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Jul;199(1):2–7. doi: 10.2214/AJR.11.7384.
- Idilman IS, Aniktar H, Idilman R, Kabacam G, Savas B, Elhan A, Celik A, Bahar K, Karcaaltincaba M. Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy. *Radiology*. 2013 Jun;267(3):767–75. doi: 10.1148/radiol.13121360.
- Pavlidis M, Banerjee R, Tunncliffe EM, Kelly C, Collier J, Wang LM, Fleming KA, Cobbold JF, Robson MD, Neubauer S, Barnes E. Multiparametric magnetic resonance imaging for the assessment of non-alcoholic fatty liver disease severity. *Liver Int*. 2017 Jul;37(7):1065–1073. doi: 10.1111/liv.13284.
- Loomba R, Wolfson T, Ang B, Hooker J, Behling C, Peterson M, Valasek M, Lin G, Brenner D, Gamst A, Ehman R, Sirlin C. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology*. 2014 Dec;60(6):1920–8. doi: 10.1002/hep.27362.
- Chamoun Z, Vacca F, Parton RG, Gruenberg J. PNPLA3/adiponutrin functions in lipid droplet formation. *Biol Cell*. 2013 May;105(5):219–233. doi: 10.1111/boc.201200036.
- Lee SS, Byoun YS, Jeong SH, Woo BH, Jang ES, Kim JW, Kim HY. Role of the PNPLA3 I148M polymorphism in nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis in Korea. *Dig Dis Sci*. 2014 Dec;59(12):2967–74. doi: 10.1007/s10620-014-3279-z.
- Romeo S, Sentinelli F, Dash S, Yeo GS, Savage DB, Leonetti F, Capoccia D, Incani M, Maglio C, Iacovino M, O’Rahilly S, Baroni MG. Morbid obesity exposes the association between PNPLA3 I148M (rs738409) and indices of he-

- atic injury in individuals of European descent. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Jan;34(1):190–4. doi: 10.1038/ijo.2009.216.
29. Luukkonen PK, Zhou Y, Nidhina Haridas PA, Dwivedi OP, Hyötyläinen T, Ali A, Juuti A, Leivonen M, Tukiainen T, Ahonen L, Scott E, Palmer JM, Arola J, Orho-Melander M, Vikman P, Anstee QM, Olkkonen VM, Orešič M, Groop L, Yki-Järvinen H. Impaired hepatic lipid synthesis from polyunsaturated fatty acids in TM6SF2 E167K variant carriers with NAFLD. *J Hepatol*. 2017 Jul;67(1):128–136. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.014.
 30. Kim DS, Jackson AU, Li YK, Stringham HM, Kuusisto J, Kangas AJ, Soininen P, Ala-Korpela M, Burant CF, Salomaa V, Boehnke M, Laakso M, Speliotes EK. Novel association of TM6SF2 rs58542926 genotype with increased serum tyrosine levels and decreased apoB-100 particles in Finns. *J Lipid Res*. 2017 Jul;58(7):1471–1481. doi: 10.1194/jlr.P076034.
 31. Valenti L, Alisi A, Nobili V. Unraveling the genetics of fatty liver in obese children: additive effect of P446L GCKR and I148M PNPLA3 polymorphisms. *Hepatology*. 2012 Mar;55(3):661–3. doi: 10.1002/hep.25617.
 32. Kumari M, Schoiswohl G, Chittraju C, Paar M, Cornaciu I, Rangrez AY, et al. Adiponutrin functions as a nutritionally regulated lysophosphatidic Acid acyltransferase. *Cell Metab*. 2012;15:691–702.
 33. Valenti L, Motta BM, Alisi A, Sartorelli R, Buonaiuto G, Dongiovanni P, Rametta R, Pelusi S, Fargion S, Nobili V. LPIN1 rs13412852 polymorphism in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 May;54(5):588–93. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182442a55.
 34. Fares R, Petta S, Lombardi R, Grimaudo S, Dongiovanni P, Pipitone R, Rametta R, Fracanzani AL, Mozzi E, Craxi A, Fargion S, Sesti G, Valenti L. The UCP2–866 G>A promoter region polymorphism is associated with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2015 May;35(5):1574–80. doi: 10.1111/liv.12707.
 35. Al-Serri A, Anstee QM, Valenti L, Nobili V, Leathart JB, Dongiovanni P, et al. The SOD2 C47T polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intra-familial allele association studies. *J Hepatol*. 2012;56:448–454.
 36. Nassir F. NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. *Biomolecules*. 2022 Jun 13;12(6):824. doi: 10.3390/biom12060824.
 37. Panni S, Lovering RC, Porras P, Orchard S. Non-coding RNA regulatory networks. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*. 2020 Jun;1863(6):194417. doi: 10.1016/j.bbagr.2019.194417.
 38. Khalifa O, Errafii K, Al-Akl NS, Arredouani A. Noncoding RNAs in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Potential Diagnosis and Prognosis Biomarkers. *Dis Markers*. 2020 Aug 27;2020:8822859. doi: 10.1155/2020/8822859.
 39. Qian X, Zong W, Ma L, Yang Z, Chen W, Yan J, Xu J. MM-associated circular RNA downregulates microRNA-19a through methylation to suppress proliferation of pancreatic adenocarcinoma cells. *Bioengineered*. 2022 Apr;13(4):9294–9300. doi: 10.1080/21655979.2022.2051815.
 40. Fang Z, Dou G, Wang L. MicroRNAs in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Biol Sci*. 2021 Apr 29;17(7):1851–1863. doi: 10.7150/ijbs.59588.
 41. Pirola CJ, Fernández Gianotti T, Castaño GO, Mallardi P, San Martino J, Mora Gonzalez Lopez Ledesma M, Flichman D, Mirshahi F, Sanyal AJ, Sookoian S. Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: from serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis. *Gut*. 2015 May;64(5):800–12. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306996.
 42. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008 Dec;40(12):1461–5. doi: 10.1038/ng.257.