

УДК 616.36-092:612.359.2

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА  
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ  
(Обзор литературы)**

*Н.А. Токтогулова*

Проведен анализ патогенетической связи неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с такими факторами риска, как ожирение, инсулинорезистентность (ИР), избыточное потребление жиров и фруктозы, состояние микробиоты кишечника, генетическая предрасположенность и гормональный фон. В статье описывается первоначальная теория «двух ударов», которая больше не может полностью объяснить патогенез НАЖБП. Результаты экспериментов последнего десятилетия доказывают ключевую роль кишечной микробиоты и желчных кислот в патогенезе НАЖБП. С развитием технологий (особенно GWAS) все больше исследований были сосредоточены на генетической предрасположенности и обнаружили различные варианты генов, изменяющих метаболизм липидов и сахара в печени и в других тканях.

*Ключевые слова:* неалкогольная жировая болезнь печени; этиология; патогенез.

---

**БООРДУН АЛКОГОЛДУК ЭМЕС МАЙ БАСУУСУНУН  
ЭТИОПАТОГЕНЕЗИНИН ЗАМАНБАП АСПЕКТИЛЕРИ  
(Адабиятка сереп салуу)**

*Н.А.Токтогулова*

Бул макалада боордун алкогольдук эмес май басуусунун семирүү, инсулинрезистенттүүлүк (ИР), майларды жана фруктозаны ашыкча пайдалануу, ичегилердин абалы, тукум куучулук жана гормоналдык фон сыяктуу тобокелдик факторлору менен болгон байланышына талдоо жүргүзүлдү. Макалада «эки соккунун» баштапкы теориясы чагылдырылган, бул теория боордун алкогольдук эмес май басуусунун патогенезин толугу менен түшүндүрө албайт. Акыркы он жылдыктагы изилдөөлөрдүн жыйынтыктары менен боордун алкогольдук эмес май басуусунун патогенезинде ичеги микробиотунун жана өт кислотасынын ролу чоң экендиги далилденди. Технологиялардын өнүгүшү менен (өзгөчө GWAS) көпчүлүк изилдөөлөрдө генетикалык тукум куучулукка басым жасалат, липиддердин метаболизмин жана боордогу жана башка ткандардагы кантты өзгөртө турган гендердин ар кандай варианттары табылган.

*Түйүндүү сөздөр:* боордун алкогольдук эмес май басуусу; этиология; патогенез.

---

**MODERN ASPECTS OF THE ETIOPATHOGENESIS  
OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE  
(Review literature)**

*N.A. Toktogulova*

In the article, the author analyzed the pathogenetic association of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with such risk factors as obesity, insulin resistance, excessive consumption of fat and fructose, the state of the intestinal microbiota, genetic predisposition, and hormonal levels. The article describes the initial theory of "two hits", which cannot fully explain the pathogenesis of NAFLD. In recent decades, many experiments have shown that the intestinal microbiota and gum acids play a key role in the pathogenesis of NAFLD. Now with the development of technology (especially GWAS), more and more studies have focused on genetic predisposition and have found different variants of genes that alter lipid and sugar metabolism in the liver, as well as in other tissues.

*Keywords:* non-alcoholic fatty liver disease; etiology; pathogenesis.

**Введение.** Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется избыточным накоплением жира в печени, ассоциируется с инсулинорезистентностью и определяется при наличии стеатоза в более чем 5 % гепатоцитов по результатам гистологического исследования или при протонной плотности жировой фракции  $> 5,6$  % по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии (ПМРС) или количественной оценки соотношения жира и воды МРТ (магнитно-резонансная томография). Понятие НАЖБП включает две морфологические формы заболевания с различным прогнозом: неалкогольный жировой гепатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Тяжесть заболевания при НАСГ весьма вариабельна, включая фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [1]. Различают также вторичное жировое перерождение печени, к которому относят: алкогольную болезнь печени (АБП), лекарственную жировую болезнь печени, жировой гепатоз на фоне HCV-инфекции (генотип 3) и другие причины (гемохроматоз, аутоиммунный гепатит, целиакия, болезнь Вильсона – Коновалова, А-/гипобеталипопротеинемия, липоатрофия, гипопитуитаризм, гипотиреоз, голодание, парентеральное питание, врожденные нарушения метаболизма (болезнь Вольмана) [1].

**Цель исследования** – провести анализ научных работ, посвященных этиологии и патогенезу НАЖБП.

**Материалы и методы исследования.** По базе данных научных публикаций была проанализирована связь НАЖБП с факторами риска и изучены современные аспекты механизмов развития неалкогольного жирового перерождения печени.

**Результаты и их обсуждение.** Актуальность изучения НАЖБП подтверждается результатами глобального эпидемиологического метаанализа распространенности, заболеваемости и исходов НАЖБП, которые показали преимущественное распространение среди стран с очень высоким уровнем развития человека, определенными в Индексе развития человеческого потенциала [2]. Распространенность НАЖБП в общей популяции Соединенных Штатов составляет от 10 до 30 %. Перспективное исследование распространенности НАЖБП и НАСГ среди населения среднего возраста (28–70 лет) с использованием ультразвука и биопсии печени в Соединенных Штатах продемонстрировало 46 %. НАСГ подтвердилось у 12,2 % от общей когорты [3]. Причем, среди латиноамериканцев была самая высокая распространенность НАЖБП (58,3 %), на втором месте стояли кавказцы (44,4 %), затем афроамериканцы (35,1 %) [3]. Аналогичные показатели поступают из Европы

и Азии. Особенно восприимчивы к заболеванию НАЖБП азиаты, отчасти из-за различий соотношения в теле жира и мышечной ткани. Распространенность колеблется между 20 % (Китай), 27 % (Гонконг) и 15–45 % (Южная Азия, Юго-Восточная Азия, Корея, Япония и Тайвань) [4]. Что касается ближайшей России, с 2013 по 2015 г. в стране проведено масштабное эпидемиологическое исследование DIREG 2, в ходе которого было обследовано 50 145 человек. НАЖБП была зарегистрирована у 37,3 %, что на 10,3 % превышало показатели исследования DIREG 1 (2007 г.) [5, 6].

Как показывает практика, рост заболеваемости НАЖБП во многом связан со значительным ростом количества людей с избыточным весом. Причем тяжесть болезни возрастает с увеличением степени ожирения [7]. Жировая ткань теперь признана не только основным местом хранения избыточной энергии, полученной из пищи, но также и эндокринным органом. Увеличение жировой ткани вызывает рост ряда биологически активных веществ, известных как адипоцитокينات, или адипокины, вызывающие хроническое воспаление низкого уровня и взаимодействующие с целым рядом процессов во многих органах [8]. Ранняя теория «двух ударов» патогенеза НАЖБП не утратила свою актуальность, хотя является несовершенной.

При ожирении увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и развивается жировая дистрофия (ожирение печени), что рассматривается, как «первый удар». Одновременно развиваются окислительный стресс и митохондриальная дисфункция – «второй удар» с формированием воспалительной реакции и развитием стеатогепатита и активацией фиброза. Конечно, мы должны признать, что эволюция в понимании механизмов, объясняющих НАЖБП, была очень быстрой в последнее десятилетие, и в то же время анализируемые области представляют некоторые из наиболее многообещающих тем научных исследований будущего.

На сегодняшний день основной моделью патогенеза НАЖБП является теория «множественных параллельных ударов», в которой окислительный стресс играет весьма вероятную первичную роль в качестве отправной точки печеночного и внепеченочного повреждений [9]. Эта модель шире объясняет метаболическую дисфункцию из-за взаимодействия генетических факторов, факторов окружающей среды, а также изменений передачи сигналов между различными органами и тканями, включая жировую ткань, поджелудочную железу и кишечник.

**Воспаление.** Стеатоз печени у пациентов с абдоминальным ожирением, в особенности на стадии

НАСГ, ассоциирован с хроническим сосудистым воспалением, нарушением фибринолиза, дисфункцией эндотелия и изменением секреции адипоцикинов, что проявляется значимым повышением концентрации СРБ (30 %), ИАП-1 (98,7 %), маркеров дисфункции эндотелия: Е-селектина, эндотелина-1, VCAM-1, ICAM-1 (100 %) и снижением уровня адипонектина (88,3 %). Данные нарушения носят сочетанный характер и нарастают по мере прогрессирования воспаления в печени при НАСГ, ожирении и инсулинорезистентности [10].

**Инсулинорезистентность.** В литературе описана безусловная связь между накоплением липидов в печени и инсулинорезистентностью в печени. Многочисленные исследования НАЖБП на людях и животных моделях продемонстрировали, что накопление в печени липидного метаболита диацилглицерина DAG приводит к активации протеинкиназы С (PKC) и далее к резистентности к инсулину в печени. Индуцированная диацилглицерином новая активация PKC стала общим механизмом, объясняющим развитие резистентности к инсулину в печени и скелетных мышцах в различных экспериментальных и клинических моделях [11].

**Диетический фактор. Фруктоза.** Чрезмерное потребление фруктозы связано с риском развития фиброза у пациентов с НАЖБП [12]. Чрезмерное потребление диеты с высоким содержанием жиров и подслащенных напитков является фактором риска развития ожирения, резистентности к инсулину и жирового гепатоза. Мыши на жирной диете, дополненной фруктозой, показывали более выраженное ожирение и гепатомегалию по сравнению с мышами на жирной диете с глюкозой [13].

**Кишечник. Роль желчных кислот.** Развитие НАСГ также может быть следствием нестабильного функционирования микробиоты кишечника [14]. Кишечные бактерии способны взаимодействовать с клетками-хозяевами через определенные молекулы, называемые рецепторами распознавания паттерна (PRR). PRR распознают специфические молекулярные структуры бактерий, а именно, связанные с патогенами молекулярные структуры (PAMPs). Среди различных PRR наиболее популярны толл-подобные рецепторы (TLR). В 2007 г. Кани и соавт. обнаружили, что составляющие грам-отрицательных бактерий (т. е. липополисахаридов – ЛПС), которые циркулируют на очень низком уровне в крови, способны вызвать простое воспаление и изменение метаболизма глюкозы [15]. Это явление было названо метаболической эндотоксемией. Помимо воспалительного тонуса и резистентности к инсулину, они обнаружили, что метаболическая эндотоксемия также вызывает жировое перерождение печени [15]. Изменение микробиоты

с использованием пребиотиков снижает стеатоз печени и как печеночное, так и системное воспаление у грызунов и людей [16]. Желчные кислоты влияют на качество микробиоты как напрямую, реализуя свою антимикробную функцию, так и при помощи рецептор-фарнезоида-X (FXR)-индуцируемой продукции антимикробных пептидов, таких как ангиогенин [17]. Исследования, проведенные на гнотобионтных мышцах дикого типа и мышцах с генетическими дефектами в FXR, продемонстрировали, что изменения в составе желчных кислот, обусловленные микробиотой кишечника, предрасполагают к развитию ожирения, НАЖБП и НАСГ [17, 18].

На протяжении многих лет считалось, что функции желчных кислот были в значительной степени ограничены стимуляцией печеночного протока и выделения желчи, а также активацией усвоения и поглощения жиров из просвета кишечника. Однако исследования за последние два десятилетия привели к пониманию того, что желчные кислоты могут функционировать как сигнальные молекулы через множество рецепторов для регулирования их собственного синтеза, а также поддерживать гомеостаз метаболических процессов глюкозы и липидов [19, 20]. Регуляторные действия желчных кислот опосредуются через специфические желчнокислот-но-активированные рецепторы, включая членов суперсемейства ядерных рецепторов [FXR, NR1H4], рецептора витамина D [NR1I1] и рецептора прегнана X [NR1I2], и членов надсемейства рецепторов, связанных с G-белком (TGR5 и сфингозин-1-фосфатный рецептор 2) [21]. Эти рецепторы экспрессируются тканями внутри энтерогепатической циркуляции, но также за пределами печени и желудочно-кишечной системы, где они опосредуют системные действия желчных кислот [20].

Так, активация FXR в энтероцитах подвздошной кишки после активного захвата ими желчных кислот приводит к продукции фактора роста фибробластов 15 (FGF15, ортолог у человека – FGF19), репрессирующего синтез желчных кислот, способствующего снижению уровня *de novo* липогенеза в печени и опосредованно стимулирующего  $\beta$ -окисление жирных кислот в митохондриях [22]. В то же время в печени активация FXR приводит к снижению уровня холестерин-7-альфагидроксилазы CYP7A1, катализирующей лимитирующую стадию конверсии холестерина в желчные кислоты. Это приводит к повышению уровня холестерина в гепатоцитах, а также снижению экспрессии рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и увеличению уровня ЛПНП в сыворотке крови [22].

**Генетические и эпигенетические факторы.** В последние годы упорно изучаются

молекулярно-клеточные механизмы развития НАЖБП, в первую очередь связанные с генетическими и иммунологическими факторами. Благодаря генетическим исследованиям были определены группы генов, экспрессия которых непосредственно или опосредованно приводит к формированию стеатоза печени. Это гены, отвечающие за импорт и синтез липидов, экспорт или окисление липидов, метаболизм глюкозы и ИР, окислительный стресс, ответ на эндотоксин, развитие фиброза.

В настоящее время выделяют четыре гена, ассоциированных с НАЖБП (PNPLA3, TM6SF2, PPARGC1A и GSKR), которые вместе с генами, отвечающими за инсулинорезистентность, депонирование липидов, воспаление и фиброгенез в гепатоцитах, определяют фенотип жировой болезни печени. PNPLA3 является наиболее документированным геном, связанным с НАЖБП. Ассоциация общегеномного исследования (GWAS) показала, что содержание жира в печени у носителей аллеля PNPLA3 I148M было более чем в 2 раза выше, чем у неносителей, и был идентифицирован новый вариант аллеля PNPLA3 S453I, который был связан со значительно более низким содержанием жира в печени, особенно у афроамериканцев [23]. Генотип GSKR, как было показано, модулирует липогенез и прогрессирование фиброза при НАЖБП. Сочетание эффектов полиморфизмов PNPLA3 rs738409 и GSKR rs1260326 составляет до одной трети вариативности содержания жира в печени у детей с ожирением [24].

К другим относятся недавно идентифицированные Buch et al. и Umamo et al. варианты rs626283 в гене MBOAT7 как локусы риска развития алкогольного цирроза у взрослых и молодых людей с ожирением. В японской популяции было обнаружено, что ген SAMM50 (rs738491, rs3761472 и rs2143571), ген PARVB (rs6006473, rs5764455 и rs6006611) и ген GATAD2A (rs4808199) в значительной степени связаны с НАЖБП [25]. В отличие от генетических факторов, эпигенетические факторы – это наследуемые, но обратимые процессы, влияющие на экспрессию генов без изменения структуры ДНК. Они включают метилирование ДНК, модификацию гистонов и miRNA. Выявлено, что miR-122 (который составляет более 70 % от общего пула miRNA), miR-192 (повышающий активность TGFβ1) и miR-375 (ключевой регулятор гомеостаза глюкозы) были значительно увеличены при НАСГ по сравнению с простым стеатозом. У пациентов с НАСГ наблюдалась систематическое подавление в печени экспрессии этих miRNA, которые были активированы в сыворотке [26].

**Гормоны.** Ранний менархе может нанести повышенный риск развития НАЖБП в зрелом

возрасте. Овариальное старение сильно связано с тяжелым стеатозом и фиброзирующим НАЖБП, которое может наблюдаться у женщин в постменопаузе [27].

#### Выводы

Таким образом, можно говорить о том, что НАЖБП является мультиэтиологическим заболеванием, которое ассоциируется со многими заболеваниями и состояниями. Несмотря на бурный интерес в последние годы к этой теме, не все нарушения ряда метаболических процессов, функционального состояния печени, билиарных путей и генетических и гормональных регуляторных систем определены при НАЖБП. Не изучены особенности развития стеатоза печени у людей, проживающих в различных географических широтах. И на сегодняшний день актуальными остаются вопросы клинико-экспериментального изучения этиопатогенеза НАЖБП и ее осложнений.

#### Литература

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016 Jun; 64 (6):1388–402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. Epub 2016 Apr 7.
2. *Zobair M. Younossi, Aaron B. Koenig, Dinan Abdelatif, Yousef Fazel, Linda Henry, Mark Wymer.* Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease – Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes // *Hepatology.* 2016. Vol. 64. № 1. P. 73–84.
3. *Christopher D. Williams, Joel Stengel, Michael I. Asike, Dawn M. Torres, Janet Shaw, Maricela Contreras, Cristy L. Landt, Stephen A. Harrison.* Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among a Largely Middle-Aged Population Utilizing Ultrasound and Liver Biopsy: A Prospective Study // *Gastroenterology.* 2011. Vol. 140. P. 124–131.
4. *Farrell G.C., Wong V.W., Chitturi S.* NAFLD in Asia – as common and important as in the West // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10:307–318.
5. *Drapkina O.M.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Russian Federation: the open, multicenter, prospective study, DIREG I // *Am. J. Clin. Med. Res.* 2015. № 3 (2). P. 31–36.
6. *Ивашкин В.Т.* Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, И.В.

- Маев и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2015. Т. XXV. № 6. С. 31–41.
7. *Mc Cullough A.J.* The epidemiology and risk factors of NASH // *A.J. Mc Cullough // Hepatology.* 2013. Vol. 58. № 5. P. 1644–1654.
  8. *Jung U.J., Choi M.S.* Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2014 Apr 11; 15 (4):6184–223. doi: 10.3390/ijms15046184. Review. PubMed PMID: 24733068; PubMed Central PMCID: PMC4013623.
  9. *Masarone M., Rosato V., Dallio M., Gravina A.G., Aglitti A., Loguercio C., Federico A., Persico M.* Role of Oxidative Stress in Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Jun 11; 2018:9547613. doi: 0.1155/2018/9547613. eCollection 2018. Review. PMID: 29991976
  10. *Комшилова К.А.* Абдоминальное ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: клинико-лабораторные и морфологические сопоставления: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / К.А. Комшилова. М., 2015. 27 с.
  11. *Perry R.J., Samuel V.T., Petersen K.F., Shulman G.I.* The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2014 Jun 5;510 (7503):84–91. doi: 10.1038/nature13478. Review. PubMed PMID: 24899308; PubMed Central PMCID: PMC4489847.
  12. *Abdelmalek M.F., Suzuki A., Guy C., Unalp-Arida A., Colvin R., Johnson R.J., Diehl A.M.* 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. PubMed PMID: 20301112; PubMed Central PMCID: PMC2922495.
  13. *Softic S., Gupta M.K., Wang G.X., Fujisaka S., O'Neill B.T., Rao T.N., Willoughby J., Harbison C., Fitzgerald K., Ilkayeva O., Newgard C.B., Cohen D.E., Kahn C.R.* Divergent effects of glucose and fructose on hepatic lipogenesis and insulin signaling // *J Clin Invest.* 2017 Nov 1; 127 (11):4059–4074. doi: 10.1172/JCI94585. Epub 2017 Oct 3. PubMed PMID: 28972537; PubMed Central PMCID: PMC5663363.
  14. *Mokhtari Z., Gibson D.L., Hekmatdoost A.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease, the Gut Microbiome, and Diet // *Adv Nutr.* 2017 Mar 15; 8 (2):240–252. doi: 10.3945/an.116.013151. Print 2017 Mar. Review. PubMed PMID: 28298269; PubMed Central PMCID: PMC5347097.
  15. *Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes.* 2007;56:1761–72.
  16. *Malaguarnera M., Vacante M., Antic T. et al.* Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2012;57:545–53
  17. *Parséus A., Sommer N., Sommer F. et al.* Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor. *Gut.* 2017; 66 (3):429–437. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310283.
  18. *Henao-Mejia J., Elinav E., Jin C., Hao L., Mehal W.Z., Strowig T., Thaiss C.A., Kau A.L., Eisenbarth S.C., Jurczak M.J., Camporez J.P., Shulman G.I., Gordon J.I., Hoffman H.M., Flavell R.A.* Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity // *Nature.* 2012. Feb 1;482 (7384):179–85. doi: 10.1038/nature10809. PubMed PMID: 22297845; PubMed Central PMCID: PMC3276682.
  19. *Chiang J.Y.* Bile acid metabolism and signaling // *Compr Physiol* 2013;3:1191–1212. [PubMed]
  20. *Copple B.L., Li T.* Pharmacology of bile acid receptors: Evolution of bile acids from simple detergents to complex signaling molecules // *Pharmacol Res* 2015;104:9–21. [PubMed]
  21. *Schaap F.G., Trauner M., Jansen P.L.* Bile acid receptors as targets for drug development // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:55–67. [PubMed]
  22. *Jahn D., Rau M., Hermanns H.M., Geier A.* Mechanisms of enterohepatic fibroblast growth factor 15/19 signaling in health and disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015; 26 (6):625–635. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.016.
  23. *Romeo S., Kozlitina J., Xing C., Pertsemlidis A., Cox D., Pennacchio L.A., Boerwinkle E., Cohen J.C., Hobbs H.H.* Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease // *Nat Genet.* 2008; 40:1461–1465. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
  24. *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; 55:661–663. [PubMed] [Google Scholar].
  25. *Fang Y.L., Chen H., Wang C.L., Liang L.* Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From «two hit theory» to «multiple hit model». *World J Gastroenterol.* 2018 Jul 21; 24 (27):2974–2983. doi: 10.3748/wjg.v24.i27.2974. Review. PubMed PMID: 30038464; PubMed Central PMCID: PMC6054950.
  26. *Pirola C.J., Fernández Gianotti T., Castaño G.O., Mallardi P., San Martino J., Mora Gonzalez Lopez Ledesma M., Flichman D., Mirshahi F., Sanyal*

- A.J., 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. Epub 2014 Jun 27. PubMed PMID: 24973316; PubMed Central PMCID: PMC4277726.
27. *Ballestri S., Nascimbeni F., Baldelli E., Marrasso A., Romagnoli D., Lonardo A.* NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther*. 2017 Jun; 34(6):1291–1326. doi: 10.1007/s12325-017-0556-1. Epub 2017 May 19. Review. PubMed PMID: 28526997; PubMed Central PMCID: PMC5487879.