

Обзор литературы

DOI: 10.15690/vsp.v17i6.1974

П.О. Богомолов¹, К.Ю. Кокина¹, А.Ю. Майоров², Е.Е. Мишина²

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

Генетические аспекты неалкогольной жировой болезни печени

Контактная информация:

Богомолов Павел Олегович, кандидат медицинских наук, заведующий гепатологическим отделом МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, кор. 1, тел.: +7 (499) 674-07-09, e-mail: bpo73@list.ru

Статья поступила: 23.11.2018 г., принята к печати: 26.12.2018 г.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее часто диагностируемой патологией этого органа. Наблюдается увеличение доли случаев НАЖБП в структуре заболеваний печени у детей и подростков, что напрямую связано с ростом распространенности ожирения. Спектр изменений печеночной ткани при НАЖБП варьирует от доброкачественного стеатоза гепатоцитов до неалкогольного стеатогепатита, фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. С ростом распространенности НАЖБП у детей мы можем ожидать увеличение числа случаев неблагоприятных исходов среди лиц трудоспособного возраста. Ключевой проблемой НАЖБП остается прогнозирование исходов заболевания. В эпидемиологических и генетических исследованиях показана связь морфологической стадии НАЖБП и наследственных факторов. В настоящее время выделяют три гена, ассоциированных с НАЖБП (PNPLA3, TM6SF2 и GSKR), которые вместе с генами, отвечающими за инсулинорезистентность, депонирование липидов, воспаление и фиброгенез в гепатоцитах, определяют фенотип жировой болезни печени. Предложено современное понимание вопросов генетики, развития стеатоза печени и прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Ожидается, что эти знания могут трансформировать наши стратегии по стратификации риска у пациентов с НАЖБП и способствовать выявлению новых терапевтических целей.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, генотипирование, ген PNPLA3, ген MBOAT7, ген TM6SF2, ген GSKR.

(Для цитирования: Богомолов П. О., Кокина К. Ю., Майоров А. Ю., Мишина Е. Е. Генетические аспекты неалкогольной жировой болезни печени. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (6): 442–448. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1974)

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой группу связанных с ожирением патологических изменений, сопровождаемых аномальным накоплением липидов в клетках паренхимы печени. В большинстве случаев проявляется стеатозом (по данным гистологического исследования, жировые ваку-

оли занимают более 5% долики печени без признаков воспалительного процесса в гепатоцитах) и имеет доброкачественное течение [1]. Однако активная форма заболевания — неалкогольный стеатогепатит — характеризуется повреждением гепатоцитов, воспалением печеночной ткани, что может приводить к формированию фиброза печени, развитию цирроза печени, пече-

Pavel O. Bogomolov¹, Kseniya Yu. Kokina¹, Aleksander Yu. Mayorov², Ekaterina E. Mishina²

¹ Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Centre of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

Genetic Aspects of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most commonly diagnosed hepatopathy. There is an increase in the incidence of NAFLD in the structure of liver diseases in children and adolescents, which is directly related to the increasing prevalence of obesity. The spectrum of liver tissue changes in NAFLD ranges from benign hepatocellular steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), fibrosis, cirrhosis of the liver, and hepatocellular carcinoma. With the increasing prevalence of NAFLD in children, we can expect an increase in the incidence of adverse outcomes among people of working age. The key problem for NAFLD is the prediction of disease outcomes. In epidemiological and genetic studies, the relationship between the morphological stage of NAFLD and hereditary factors is shown. Currently, there are three genes associated with NAFLD (PNPLA3, TM6SF2, and GSKR), which, together with the genes responsible for insulin resistance, lipid deposition, inflammation and fibrogenesis in hepatocytes, determine the phenotype of fatty liver disease. The article considers the modern understanding of the issues of genetics, development of liver steatosis and progression of NASH. It is expected that this knowledge can transform our risk stratification strategies in patients with NAFLD and help identify new therapeutic goals.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, genotyping, PNPLA3 gene, MBOAT7 gene, TM6SF2 gene, GSKR gene.

(For citation: Bogomolov Pavel O., Kokina Kseniya Yu., Mayorov Aleksander Yu., Mishina Ekaterina E. Genetic Aspects of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (6): 442–448. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1974)

ночно-клеточной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы [2].

С каждым годом актуальность проблемы НАЖБП приобретает новое значение ввиду увеличения числа лиц с ожирением и метаболическим синдромом [3]. В общемировой популяции, согласно результатам исследований, выполненных в период 1989–2015 гг., НАЖБП обнаруживается у 25% населения [3]. При этом данные о распространенности варьируют в зависимости от изучаемой популяции (страновой принадлежности, этнической группы) и используемых методов диагностики в пределах от 6,3 до 33% [2]. По данным популяционных исследований DIREG 1 [4], DIREG-L-01903 [4] и DIREG 2 [5], проведенных в Российской Федерации, частота выявления НАЖБП в общей структуре амбулаторных пациентов в 2007 г. составила 27% [6], а в 2014 г. — 37% [5]. При этом НАЖБП была самой частой патологией в структуре заболеваний печени: по данным на 2014 г. диагностирована в 72% случаев [3]. В числе больных НАЖБП у 77% наблюдался стеатоз печени, у 23% — неалкогольный стеатогепатит, у 3% диагностирован цирроз печени [5]. В США в период с 2004 по 2013 г. вместе с ростом заболеваемости НАЖБП наблюдается увеличение в 1,7 раза доли случаев цирроза печени в исходе неалкогольного стеатогепатита в листе ожидания трансплантации печени, при этом данная этиология занимает второе место в структуре показаний к трансплантации печени [7].

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Известно, что НАЖБП является многофакторным заболеванием [3]. Роль генетических факторов в развитии НАЖБП была доказана у лиц с инсулинорезистентностью и избыточной массой тела [2]. Результаты исследований, выполненных в последнее десятилетие, свидетельствуют о значительном вкладе генетических факторов в развитие и прогрессирование НАЖБП [8]. Новое понимание патогенеза может изменить наши представления о стратификации риска у пациентов с НАЖБП и способствовать поиску новых терапевтических подходов к лечению заболевания.

На генетическую природу НАЖБП указывают различия распространенности заболевания в разных этнических группах. Так, по результатам двух крупных исследований, выполненных в США, было показано, что распространенность и риск прогрессирования НАЖБП были значительно выше у латиноамериканцев по сравнению с лицами европейского происхождения, проживающими на территории США. У афроамериканцев частота выявления некровоспалительных изменений ткани печени и фиброза была существенно ниже, чем у представителей указанных выше этнических групп, даже в группах с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением [9, 10]. Изучение семейной агрегации случаев НАЖБП также показало, что у членов семей, в которых дети с избыточной массой тела по данным морфологического исследования страдали НАЖБП, вероятность стеатоза печени была выше по сравнению с членами семей, имеющих детей с избыточным весом, но без НАЖБП [11]. В исследовании с участием моно- и dizиготных близнецов выявлено, что до 60% случаев повышения сыровороточного уровня аланинаминотрансферазы при жировой болезни печени в отсутствии вирусных гепатитов или употребления гепатотоксичных доз алкоголя обусловлено генетическими факторами [12]. Также показано, что выраженность стеатоза гепатоцитов и фиброза печеночной ткани (по данным магнитно-резонансной

эластографии с измерением доли жира, взвешенного по протонной плотности) больше коррелировала у монозиготных близнецов, чем в dizиготных парах. При поправке на возраст, пол и этническую принадлежность наследуемость (отношение генотипической изменчивости к фенотипической) стеатоза и фиброза печени составила 52 и 50% соответственно [13].

Ген *PNPLA3*

Первым идентифицированным генетическим вариантом, ассоциированным с НАЖБП, был вариант rs738409 в гене *PNPLA3*, кодирующем белок адипонутрин, приводящий к аминокислотной замене *p.I148M*. Было определена ассоциация этого варианта с депонированием липидов в гепатоцитах [14]. Также показано, что указанный генетический вариант ассоциирован с развитием НАЖБП и фиброза у детей и подростков с ожирением [14–16].

Ген кодирует последовательность 481 аминокислоты мембранного белка, расположенного в эндоплазматическом ретикулуме и липидных вакуолях гепатоцитов и звездчатых клеток [16]. Транскрипция *PNPLA3* контролируется белком, связанным с элементом, регулируемым стеролом 1с (SREBP-1с), и углеводно-реагирующим элементом, связывающим белок (ChREBP), активация которого происходит после приема пищи [15]. В присутствии жирных кислот происходят посттранскрипционная модификация белка *PNPLA3* и ингибирование их деградации [17]. Вариант rs738409 гена *PNPLA3* (I148M) впервые был идентифицирован в 2008 г. [15]. Показана его ассоциация с жировой инфильтрацией ткани печени [16]. Распространенность варианта *p.I148M* гена *PNPLA3*, по данным Далласского исследования сердца, в популяции латиноамериканцев составляет 49%, среди лиц европейского происхождения — 23%, афроамериканцев — 17% [14]. Именно вариант *p.I148M* гена *PNPLA3* объясняет различия распространенности НАЖБП среди представителей разных этнических групп [18].

В исследованиях *in vitro* было показано, что белок *PNPLA3* действует как ацилтрансфераза, которая катализирует превращение лизофосфатидной кислоты в фосфатидную, тогда как вариант *p.I148M* снижает активность фермента [19, 20]. Вместе с тем физиологическая функция белка *PNPLA3* изучена не до конца. Остается неясным, например, какова роль изменения активности фермента в механизме формирования стеатоза печени [18, 21]. Недавно завершившиеся исследования показали, что белок *PNPLA3* может участвовать в ремоделировании липидных капель в гепатоцитах, приводя к накоплению на поверхности этих капель белка варианта *p.I148M* путем нарушения убиквитинирования (уменьшение количества убиквитинированного белка *PNPLA3* на фоне ингибирования протеосомы бортезомиба затрудняет высвобождение триглицеридов из жировых капель) и снижения гидролиза триглицеридов липазами [22, 23]. Эта гипотеза поддерживает вывод о том, что вариант rs2294918 G>A гена *PNPLA3* мут снижает экспрессию белка *PNPLA3* и может ослаблять эффект *p.I148M*, тем самым снижая риск развития стеатоза и стеатогепатита. В то же время вариант E434K гена *PNPLA3* не влияет на функциональную способность белка *PNPLA3* в отношении снижения содержания внутриклеточного жира в гепатоцитах [24]. Интересным является также и тот факт, что вариант *p.I148M* гена *PNPLA3* присутствует в звездчатых клетках, и мутантный аллель активирует звездчатые клетки независимо от его роли в гепатоцитах [25].

Помимо индукции накопления триглицеридов в гепатоцитах, вариант *r.1148M* (*rs738409*) гена *PNPLA3* увеличивает риск прогрессирования жировой болезни печени [26]. Показано также, что вариант *r.1148M* был связан с более высоким уровнем аланинаминотрансферазы [14]. Сочетание варианта *r.1148M* гена *PNPLA3*, повышенного уровня аспартатаминотрансферазы и высокого уровня инсулина натощак стало точным предиктором гистологически подтвержденного неалкогольного стеатогепатита у пациентов с НАЖБП [27]. В последствии было установлено, что вариант *r.1148M* гена *PNPLA3* ассоциирован с развитием неалкогольного стеатогепатита, фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [28]. Более того, вариант *r.1148M* гена *PNPLA3* ассоциирован с высоким риском развития фиброза и гепатоцеллюлярной карциномы при циррозах печени вирусной и алкогольной этиологии независимо от стеатоза [28]. Эти сведения позволяют предполагать участие гена в процессах фиброгенеза и канцерогенеза при отсутствии накопления триглицеридов в гепатоцитах [29].

Ген *TM6SF2*

В более поздних работах было показано, что с печеночным стеатозом и риском прогрессирования фиброза при НАЖБП был ассоциирован вариант *rs58542926 C>T* в гене *TM6SF2*, кодирующем трансмембранный белок 6 суперсемейства-2, и вариант *rs780094* в гене глюкокиназы *GCKR* [30, 31].

Ген *TM6SF2* кодирует 351-аминокислотный белок, содержащий 7 трансмембранных доменов, экспрессируемых клетками печени и кишечника человека [32]. Вариант *r.E167K* гена *TM6SF2* присутствует у 7,2% лиц европейского происхождения, 3,4% афроамериканцев и 4,7% латиноамериканцев [32].

В последующем было обнаружено, что вариант гена *r.E167K* гена *TM6SF2* ухудшает липидирование (модификация белка, оказывающая влияние на внутриклеточную локализацию и функцию образующихся липопротеидов) и формирование липопротеинов очень низкой плотности в гепатоцитах и хиломикронах в энтероцитах. Это приводит к накоплению в клетках триглицеридов и снижению количества циркулирующих триглицеридов, богатых липопротеинами [32]. Подобно варианту гена *r.1148M* гена *PNPLA3*, вариант *r.E167K* гена *TM6SF2* увеличивает не только риск стеатоза, но и прогрессирования заболевания печени с формированием фиброза [33]. Эта закономерность была подтверждена и у пациентов с хроническим гепатитом С — носителей варианта *r.E167K* гена *TM6SF2* [34].

Ген *GCKR*

Ген *GCKR* кодирует белок, участвующий в регуляции распределения глюкокиназы между цитозолем и ядром в гепатоцитах и, таким образом, в процессе утилизации глюкозы клетками печени [35]. Вариант *r.P446L* (*rs1260326*) гена *GCKR*, впервые идентифицированный в 2011 г., ингибирует глюкокиназу опосредованно через повышение уровня фруктозо-6-фосфата [36, 37]. Это приводит к повышению поглощения глюкозы клетками печени и, в свою очередь, способствует увеличению активности процессов липогенеза *de novo* и одновременному снижению уровня глюкозы и инсулина в сыворотке крови [37]. Комбинация минорных аллелей *1148M* и *P446L* генов *PNPLA3* и *GCKR* ассоциирована со стеатозом до 30% в ацинусе печени (степень выраженности стеатоза по данным гистологического исследования) у детей с ожирением [38]. Также вариант *r.P446L* гена

GCKR ассоциирован с высоким риском развития фиброза у пациентов с НАЖБП и повышенным уровнем триглицеридов в сыворотке крови [31].

Ген *MBOAT7*

Недавно был идентифицирован вариант *rs641738* гена *MBOAT7*, кодирующий липофосфатидилинозитол ацилтрансферазу. Этот генетический вариант не только увеличивает риск развития цирроза печени у лиц, злоупотребляющих алкоголем, но и, как было показано позднее, увеличивает риск развития неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени у пациентов с НАЖБП [39–41].

Ген *MBOAT7* кодирует ацилтрансферазу липофосфатидилинозитола, которая катализирует ремоделирование ацильной цепи фосфатидилинозитолов, связывает арахидоновую кислоту с лизофосфатидилинозитолом и снижает уровень свободной арахидоновой кислоты в нейтрофилах [42]. Арахидоновая кислота, в свою очередь, индуцирует апоптоз гепатоцитов, вызывая воспаление и фиброз ткани печени [43]. Вероятно, по этой причине вариант *rs641738* гена *MBOAT7*, который приводит к уменьшению экспрессии *MBOAT7*, ассоциируется с меньшим риском стеатоза, чем *PNPLA3* *r.1148M* или *TM6SF2* *r.E1267K*, но с увеличением активности воспаления в печени и развитием фиброза при НАЖБП [44]. Кроме того, вариант *rs641738* гена *MBOAT7* ассоциируется с высокой вероятностью развития гепатоцеллюлярной карциномы при отсутствии цирроза печени у пациентов с НАЖБП, хроническим гепатитом С и алкогольной болезнью печени [45].

Ген *HSD17B13*

В 2014 г. при секвенировании последовательно-сти экзона был идентифицирован вариант *rs72613567* в пределах гена гидроксистероидной 17-бета-дегидрогеназы 13 (*HSD17B13*) [46]. Ген *HSD17B13* экспрессируется преимущественно в гепатоцитах, а белковый продукт гена локализуется в липидных каплях [46]. Известно, что вариант *rs72613567* ассоциирован с относительно низким риском развития алкогольной болезни печени (на 53%) и неалкогольного стеатогепатита (на 30%) [47], а также цирроза печени в исходе стеатогепатита (на 49%) вне зависимости от выраженности стеатоза печени [47]. Эти результаты указывают на участие гена *HSD17B13* в снижении активности воспаления и фиброгенеза при отсутствии влияния на накопление триглицеридов в гепатоцитах. Требуются дальнейшие исследования этой ассоциации, а также роли гена *HSD17B13* в патогенезе НАЖБП.

МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ В ПЕЧЕНИ

Помимо генов *PNPLA3* и *TM6SF2*, которые являются наиболее распространенными детерминантами стеатоза печени, были обнаружены другие относительно редкие или менее выраженные генетические изменения, способные влиять на липидный метаболизм и способствовать развитию стеатоза печени. Изменения в генах, регулирующих процессинг и синтез липопротеинов очень низкой плотности, были сопряжены с частотой выявления НАЖБП [48]. Так, например, дефект гена аполипопротеина В (*APOB*) или пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (*PCSK9*) приводит к гипобеталипопротеинемии, характеризующейся низким уровнем, а в ряде случаев и отсутствием *ApoB* и липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови [49]. Белок *APOB* отвечает за сборку и секрецию липопротеинов очень низкой плотности в печени и хиломикронах в кишечнике

[50]. Потеря функции или миссенс-мутация гена *APOB* могут приводить к снижению уровня холестерина в плазме крови и способствовать накоплению триглицеридов в гепатоцитах. Более того, наличие данного генетического дефекта сопряжено с развитием стеатогепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [50].

PCSK9 представляет собой сериновую протеазу, которая усиливает деградацию рецепторов к липопротеинам низкой плотности. Варианты нуклеотидной последовательности, приводящие к утрате *PCSK9* своих функций, аналогичным образом снижают уровень холестерина крови, но, по всей видимости, не влияют на накопление триглицеридов в печени [51]. Многочисленные клинические исследования III фазы, посвященные изучению моноклональных антител против *PCSK9*, направленных на снижение липопротеинов низкой плотности в крови, не зарегистрировали нежелательных явлений, связанных с поражением печени [52]. И это при том, что дефект *PCSK9* может усугублять заболевание печени у пациентов с вариантами генов *PNPLA3* и *TM6SF2* [53].

Микросомальный белок, транспортирующий триглицериды (*microsomal triglyceride-transfer protein*, *MTP*), локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и переносит триглицериды в липопротеины очень низкой плотности в печени и в хиломикроны в кишечнике, а также может служить в качестве помощника шаперона, участвующего в накоплении ApoB в гепатоцитах. Изменения в гене *MTP* приводят к развитию абеталипопротеинемии, которая отличается неопределяемым уровнем липопротеинов низкой плотности и ApoB, а также накоплением триглицеридов в гепатоцитах и развитием цирроза печени [54]. Как показали клинические исследования, длительное применение ломитапида — ингибитора *MTP* — для лечения семейной гипертриглицеридемии и острого панкреатита увеличивало риск развития цирроза печени в исходе неалкогольного стеатогепатита [55].

Аполипопротеин С3 (ApoC3) является основной составной частью липопротеинов очень низкой плотности, в составе которых участвует в секреции триглицеридов. Первоначально в 2010 г. было зарегистрировано несколько вариантов в промоторе гена *APOC3*, связанных с гипертриглицеридемией и повышенным риском НАЖБП [56]. Поскольку ингибирование экспрессии белка ApoC3 в настоящее время рассматривается как метод лечения гипертриглицеридемии, необходимо иметь в виду возможный риск развития НАЖБП и неалкогольного стеатогепатита в результате такой терапии [57].

Другой редкой семейной причиной цирроза печени в исходе неалкогольного стеатогепатита является дефицит лизосомной кислой липазы [58]. Лизосомная кислая липаза ответственна за гидролиз холестериновых эфиров, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в свободный холестерин и жирные кислоты [59]. Дефицит лизосомной кислой липазы — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с изменениями в гене *LIPA*, приводящими к резкому снижению активности фермента [60]. При этом возраст начала заболевания и темпы его прогрессирования переменны.

Выделяют две формы дефицита лизосомной кислой липазы — инфантильную (болезнь Вольмана) и позднюю (болезнь накопления эфиров холестерина). Инфантильная форма дефицита представляет собой тяжелое, быстро прогрессирующее заболевание, манифестирующее в период с первых недель до 3–6 мес жизни. Летальный исход наступает на фоне быстро прогрессирующей полиорганной недостаточности. Средний возраст смерти пациентов с инфантильной формой без

лечения составляет около 4 мес. Поздняя форма дефицита лизосомной кислой липазы манифестирует у детей более старшего возраста и взрослых, прогрессирует медленнее и проявляется гепатомегалией, синдромом цитолита (повышение активности трансаминаз до 3–4 норм), гиперхолестеринемией и дислипидемией. На фоне накопления в лизосомах гепатоцитов эфиров холестерина у пациента развивается стеатоз, затем фиброз и цирроз печени [61].

Белки-переносчики жирных кислот *FATP* представляют собой интегральные мембранные белки, которые опосредуют поглощение гепатоцитами свободных жирных кислот [62]. Подавление белка *FATP5* предотвращает развитие стеатоза у мышей с диетиндуцированным НАЖБП [62]. Вариант rs56225452 гена *FATP5*, регулирующий его экспрессию, напротив, связан с высоким риском стеатоза печени, более высокими уровнями аланинаминотрансферазы и повышенной резистентностью к инсулину в общей популяции [63].

Ген *LPIN1* кодирует фосфатидированную фосфатазу, представленную в жировой ткани и печени, где он действует как индуцибельный транскрипционный коактиватор для регулирования метаболизма жирных кислот. Вариант rs12412852 гена *LPIN1* ассоциирует с более низкой распространенностью неалкогольного стеатогепатита и фиброзом печени у детей с НАЖБП. Выявлено, что rs12412852 гена *LPIN1* приводит к снижению липолиза, уменьшая поступление свободных жирных кислот в печень [29].

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ВОСПАЛЕНИЕ

Образование реактивных форм кислорода в результате бета-окисления жирных кислот в митохондриях принято считать основным пусковым механизмом формирования неалкогольного стеатогепатита [64]. Клеточный «редокс-статус» поддерживается специализированными ферментами. Нарушение этого статуса вызывает повышение уровня токсичных реактивных форм кислорода, таких как пероксиды и свободные радикалы [65].

В прогрессию неалкогольного стеатогепатита посредством механизмов регуляции «редокс-статуса» митохондрий вовлечен ряд генетических вариантов. В частности, показано, что белок *UCP2* регулирует митохондриальный окислительно-восстановительный статус путем разъединения окисления и фосфорилирования [66]. Изменение в промоторной области гена *UCP2* (rs695366) увеличивает экспрессию белка *UCP2* и ассоциировано с относительно низким риском неалкогольного стеатогепатита у пациентов с нормальным тощачковым уровнем глюкозы [67]. Также было выявлено, что повышение фермента марганецзависимой супероксиддисмутазы *SOD2*, который локализуется в митохондриях и контролирует уровень свободных радикалов в клетке, ассоциирован с низким риском прогрессирования НАЖБП, а вариант rs4880 гена *MSOD2* приводит к увеличению активности фермента и ассоциирован с более низким риском развития неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени [68].

Помимо образования избыточных количеств реактивных форм кислорода, неалкогольный стеатогепатит сопровождается активацией механизмов врожденного иммунного ответа, вызванной асептическим воспалением и продуктами жизнедеятельности кишечной микробиоты [65]. Выявлено, что интерферон $\lambda 3/\lambda 4$, кодируемый геном *IL28B*, вовлечен в процесс иммунного ответа в печени, а вариант rs12979860 C>C гена *IL28B* связан с увеличением вероятности спонтанной элиминации вируса гепатита С [65]. Вместе с тем, вариант

rs12979860 C>C гена *IL28B* приводит к увеличению синтеза интерферона $\lambda 3$ и ассоциирован с развитием стеатогепатита и фиброза при НАЖБП [69]. В одном исследовании было показано, что вариант rs12979860 C>C гена *IL28B* вместе с клиническими факторами лучше прогнозировали развитие фиброза как при неалкогольном стеатогепатите, так и при хронических вирусных гепатитах, чем традиционные неинвазивные методы оценки (показатели клинического, биохимического анализа крови и коагулограммы — тромбоциты, альбумин, билирубин, международное стандартизированное отношение, протромбин) [70].

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Инсулинорезистентность тесно связана с патофизиологией НАЖБП и прогрессированием заболевания. Помимо факторов окружающей среды, которые способствуют возникновению инсулинорезистентности, генетические изменения, кодирующие молекулы сигнального пути инсулина, также были связаны с прогрессией НАЖБП и фиброзом [71]. В гепатоцитах инсулин связывается с рецептором инсулина, что приводит к активации субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS1) и снижению продукции глюкозы [72]. Вариант rs1801278 в гене *IRS1* ассоциирован с гипергликемией и развитием фиброза печени [73].

Белок *TRIB1* представляет собой протеинкиназу, участвующую в печеночном липогенезе и гликогенезе [74]. В экспериментальных исследованиях на мышах индукция экспрессии белка *TRIB1* приводила к повышению уровня глюкозы в плазме крови и способствовала депонированию триглицеридов в гепатоцитах [75]. Одновременно с этим при полномасштабном поиске была установлена ассоциация варианта rs2954021 гена *TRIB1* с повышением триглицеридов в плазме крови с последующим развитием НАЖБП [73].

ФИБРОГЕНЕЗ

Несколько генетических нарушений, участвующих в процессах клеточного старения, также были ассоциированы с фиброзом при НАЖБП. Например, процессы, обеспечивающие стабильность хромосом за счет компенсации укорочения теломер (расположенных на концах хромосом участков, содержащих уплотненную ДНК), обеспечиваются ферментом теломеразой. Это необходимо для предотвращения повреждений ДНК и клеточного старения в результате деления клеток. Изменения по типу «потери-функции» в гене *TERT* связаны с семейным заболеванием печени и быстрым развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы при НАЖБП и заболеваниях печени, вызванных другими этиологическими факторами [76].

p21 — ингибитор клеточного цикла и маркер клеточного старения — активируется при заболеваниях печени и является важным прогностическим маркером. Вариант rs762623 в гене *CDKN1A*, который кодирует p21, связан с прогрессией НАЖБП у пациентов со стеатозом. Это объясняется тем, что апоптоз гепатоцитов активирует пролиферацию клеток Купфера, тем самым запуская механизмы фиброгенеза [77].

Кьюрреп-подобный фактор 6 (*KLF6*) быстро индуцируется в процессе активации звездчатых клеток печени в ответ на повреждение тканей, а это в свою очередь приводит к транскрипции $\alpha 1$ коллагена [78]. Вариант rs3750861 гена *KLF6* посредством создания альтерна-

тивного сайта сплайсинга уменьшает активацию клеток Купфера, в результате чего предотвращает развитие фиброза печени при НАЖБП [79]. Более того, этот вариант гена *KLF6* связан с более низкой вероятностью развития инсулинорезистентности в печени [80].

Фиброгенезу способствует и депонирование железа в клетках печени, которое приводит к избыточному окислительному стрессу, последующей митохондриальной дисфункции и прямой активации звездчатых клеток [81, 82]. Генетические варианты генов наследственного гемохроматоза (*HFE*), бета-глобина и *TMPRSS6* предрасполагают к депонированию железа в печени и связаны с развитием фиброза печени у пациентов с НАЖБП [83].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних десятилетий демонстрируют зависимость НАЖБП как от приобретенных, так и генетических факторов. Основные генетические детерминанты стеатоза печени — *PNPLA3* p.I148M, *TM6SF2* p.E167K и *GCKR* p.P446L, а также менее распространенные генетические варианты, связанные с НАЖБП, подчеркивают важность липопротеиновой сборки, обмена липидов и метаболизма глюкозы в патогенезе НАЖБП. Генетическая природа воспаления и фиброза при НАЖБП менее четко определена, в основном по причине отсутствия больших когортных исследований с фенотипированием. При этом важно учитывать, что генетические факторы не могут быть единственной причиной развития болезни, а наличие генетической дисперсии указывает на то, что НАЖБП не является гомогенным заболеванием. Понимание генетических основ НАЖБП дает перспективные возможности усовершенствовать наши подходы к лечению заболевания. Дальнейшее изучение приобретает новый вектор для модификации профилактики и лечения НАЖБП в направлении персонализации мониторинга пациентов с учетом риска прогрессирования заболевания и проведения терапии, нацеленной на основополагающие механизмы болезни.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Обзор литературы подготовлен в рамках реализации научной программы, поддержанной грантом Российского научного фонда (проект № 17-15-01475).

FINANCING SOURCE

The literature review has been prepared as part of the research program supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 17-15-01475).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

П. О. Богомолов

<http://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

К. Ю. Кокина

<http://orcid.org/0000-0003-4864-1483>

А. Ю. Майоров

<http://orcid.org/0000-0001-5825-3287>

Е. Е. Мишина

<http://orcid.org/0000-0002-5371-8708>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sanyal AJ. NASH: A global health problem. *Hepatology*. 2011; 41(7):670–674. doi: 10.1111/j.1872-034X.2011.00824.
2. Chalasani N, Younossi Y, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005–2023. doi: 10.1002/hep.25762.
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431. Epub 2016 Feb 22.
4. Drapkina OM, Ivashkin VT. Liver disease structure explored in Russian Federation: national-wide DIREG-L-01903 study for non-alcoholic fatty liver disease screening. *J Hepatol*. 2011;54 Suppl 1:332. doi: 10.1016/s0168-8278(11)60832-5.
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2015. — Т. 25. — № 6 — С. 31–41. [Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2015;25(6):31–41. (In Russ).]
6. Drapkina O, Evsytina Y, Ivashkin V. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Russian Federation: the open, multicenter, prospective study, DIREG 1. *American Journal of Clinical Medicine Research*. 2015;3(2):31–36. doi: 10.12691/ajcmr-3-2-3.
7. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547–555. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.039.
8. Dongiovanni P, Anstee QM, Valenti L. Genetic predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment. *Curr Pharm Des*. 2013;19(29):5219–5238. doi: 10.2174/13816128113199990381.
9. Guerrero R, Vega GL, Grundy SM, et al. Ethnic differences in hepatic steatosis: an insulin resistance paradox. *Hepatology*. 2009; 49(3):791–801. doi: 10.1002/hep.22726.
10. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387–1395. doi: 10.1002/hep.20466.
11. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136(5): 1585–1592. doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.050.
12. Makkonen J, Pietilainen KH, Rissanen A, et al. Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: a study in monozygotic and dizygotic twins. *J Hepatol*. 2009;50(5):1035–1042. doi: 10.1016/j.jhep.2008.12.025.
13. Loomba R, Schork N, Chen CH, et al. Heritability of hepatic fibrosis and steatosis based on a prospective twin study. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1784–1793. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.011.
14. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008;40(12):1461–1465. doi: 10.1038/ng.257.
15. Singal AG, Manjunath H, Yopp AC, et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(3):325–334. doi: 10.1038/ajg.2013.476.
16. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(4):1209–1217. doi: 10.1002/hep.23622.
17. Huang Y, He S, Li JZ, et al. A feed-forward loop amplifies nutritional regulation of PNPLA3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(17): 7892–7897. doi: 10.1073/pnas.1003585107.
18. Basantani MK, Sitnick MT, Cai L, et al. Pnpla3/Adiponutrin deficiency in mice does not contribute to fatty liver disease or metabolic syndrome. *Lipid Res*. 2011;52(2):318–329. doi: 10.1194/jlr.M011205.
19. Kumari M, Schoiswohl G, Chitruja C, et al. Adiponutrin functions as a nutritionally regulated lysophosphatidic acid acyltransferase. *Cell Metab*. 2012;15(5):691–702. doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.008.
20. Pingitore P, Pirazzi C, Mancina RM, et al. Recombinant PNPLA3 protein shows triglyceride hydrolase activity and its I148M mutation results in loss of function. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(4): 574–580. doi: 10.1016/j.bbali.2013.12.006.
21. Chen W, Chang B, Li L, Chan L. Patatin-like phospholipase domain-containing 3/adiponutrin deficiency in mice is not associated with fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(3):1134–1142. doi: 10.1002/hep.23812.
22. He S, McPhaul C, Li JZ, et al. A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem*. 2010;285(9):6706–6715. doi: 10.1074/jbc.M109.064501.
23. Smagris E, BasuRay S, Li J, et al. Pnpla3 I148M knockin mice accumulate PNPLA3 on lipid droplets and develop hepatic steatosis. *Hepatology*. 2015;61(1):108–118. doi: 10.1002/hep.27242.
24. Donati B, Motta BM, Pingitore P, et al. The rs2294918 E434K variant modulates patatin-like phospholipase domain-containing 3 expression and liver damage. *Hepatology*. 2016;63(3):787–798. doi: 10.1002/hep.28370.
25. Bruschi FV, Claudel T, Tardelli M, et al. The PNPLA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2017;65(6):1875–1890. doi: 10.1002/hep.29041.
26. Trepo E, Nahon P, Bontempi G, et al. Association between the PNPLA3 (rs738409 C>G) variant and hepatocellular carcinoma: evidence from a meta-analysis of individual participant data. *Hepatology*. 2014;59(6):2170–2177. doi: 10.1002/hep.26767.
27. Hyysalo J, Mannisto VT, Zhou Y, et al. A population-based study on the prevalence of NASH using scores validated against liver histology. *J Hepatol*. 2014;60(4):839–846. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.009.
28. Valenti L, Rumi M, Galmozzi E, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011;53(3):791–799. doi: 10.1002/hep.24123.
29. Valenti L, Motta BM, Soardo G, et al. PNPLA3 I148M polymorphism, clinical presentation, and survival in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2013;8(10):e75982. doi: 10.1371/journal.pone.0075982.
30. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2014;46(4):352–356. doi: 10.1038/ng.2901.
31. Petta S, Miele L, Bugianesi E, et al. Glucokinase regulatory protein gene polymorphism affects liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2014;9(2):e87523. doi: 10.1371/journal.pone.0087523.
32. Mahdessian H, Taxiarchis A, Popov S, et al. TM6SF2 is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(24): 8913–8918. doi: 10.1073/pnas.1323785111.
33. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014;5:4309. doi: 10.1038/ncomms5309.
34. Milano M, Aghemo A, Mancina RM, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene E167K variant impacts on steatosis and liver damage in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*. 2015;62(1): 111–117. doi: 10.1002/hep.27811.
35. Raimondo A, Rees MG, Gloy AL. Glucokinase regulatory protein: complexity at the crossroads of triglyceride and glucose metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(2):88–95. doi: 10.1097/MOL.000000000000155.
36. Speliotes EK, Yerges-Armstrong LM, Wu J, et al. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet*. 2011;7(3):e1001324. doi: 10.1371/journal.pgen.1001324.
37. Beer NL, Tribble ND, McCulloch LJ, et al. The P446L variant in GCKR associated with fasting plasma glucose and triglyceride levels exerts its effect through increased glucokinase activity in liver. *Hum Mol Genet*. 2009;18(21):4081–4088. doi: 10.1093/hmg/ddp357.
38. Santoro N, Zhang CK, Zhao H, et al. Variant in the glucokinase regulatory protein (GCKR) gene is associated with fatty liver in obese children and adolescents. *Hepatology*. 2012;55(3):781–789. doi: 10.1002/hep.24806.
39. Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S, et al. The MBOAT7-TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent. *Gastroenterology*. 2016;150(5): 1219–1230. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.032.

40. Buch S, Stickel F, Trepo E, et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet.* 2015;47(12):1443–1448. doi: 10.1038/ng.3417.
41. Dongiovanni P, Valenti L. Genetics of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2016;65(8):1026–1037. doi: 10.1016/j.metabol.2015.08.018.
42. Gijon MA, Riekhof WR, Zarini S, et al. Lysophospholipid acyltransferases and arachidonate recycling in human neutrophils. *Biol Chem.* 2008;283(44):30235–30245. doi: 10.1074/jbc.M806194200.
43. Serini S, Piccioni E, Merendino N, et al. Dietary polyunsaturated fatty acids as inducers of apoptosis: implications for cancer. *Apoptosis.* 2009;14(2):135–152. doi: 10.1007/s10495-008-0298-2.
44. Luukkonen PK, Zhou Y, Hyotylainen T, et al. The MBOAT7 variant rs641738 alters hepatic phosphatidylinositols and increases severity of non-alcoholic fatty liver disease in humans. *J Hepatol.* 2016;65(6):1263–1265. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.045.
45. Donati B, Dongiovanni P, Romeo S, et al. MBOAT7 rs641738 variant and hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic individuals. *Sci Rep.* 2017;7(1):4492. doi: 10.1038/s41598-017-04991-0.
46. Abul-Husn NS, Cheng X, Li AH, et al. A protein-truncating HSD17B13 variant and protection from chronic liver disease. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1096–1106. doi: 10.1056/NEJMoa1712191.
47. Su W, Wang Y, Jia X, et al. Comparative proteomic study reveals 17-HSD13 as a pathogenic protein in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(31):11437–11442. doi: 10.1073/pnas.1410741111.
48. Kneeman JM, Misraji J, Corey KE. Secondary causes of non-alcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012;5(3):199–207. doi: 10.1177/1756283X11430859.
49. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol.* 2014;25(3):161–168. doi: 10.1097/MOL.0000000000000072.
50. Cefalu AB, Pirruccello JP, Noto D, et al. A novel APOB mutation identified by exome sequencing cosegregates with steatosis, liver cancer, and hypocholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(8):2021–2025. doi: 10.1161/atvaha.112.301101.
51. Kotowski IK, Pertsemilidis A, Luke A, et al. A spectrum of PCSK9 alleles contributes to plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Hum Genet.* 2006;78(3):410–422. doi: 10.1086/500615.
52. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1809–1819. doi: 10.1056/NEJMoa1316222.
53. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1489–1499. doi: 10.1056/NEJMoa1501031.
54. Collins JC, Scheinberg IH, Gibling DR, et al. Hepatic peroxisomal abnormalities in abetalipoproteinemia. *Gastroenterology.* 1989;97(3):766–770. doi: 10.1016/0016-5085(89)90651-3.
55. Sacks FM, Stanesa M, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia with pancreatitis: thirteen years' treatment with lomitapide. *JAMA Intern Med.* 2014;174(3):443–447. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.13309.
56. Olivieri O, Stranieri C, Bassi A, et al. ApoC-III gene polymorphisms and risk of coronary artery disease. *J Lipid Res.* 2002;43(9):1450–1457. doi: 10.1194/jlr.M200145-JLR200.
57. Bell TA, Graham MJ, Baker BF, Crooke RM. Therapeutic inhibition of apoC-III for the treatment of hypertriglyceridemia. *Clin Lipidol.* 2015;10(2):191–203. doi: 10.2217/clp.15.7.
58. Pisciotto L, Fresa R, Bellocchio A, et al. Cholesteryl Ester Storage Disease (CESD) due to novel mutations in the LIPA gene. *Mol Genet Metab.* 2009;97(2):143–148. doi: 10.1016/j.jmgme.2009.02.007.
59. Bernstein DL, Hulkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol.* 2013;58(6):1230–1243. doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.014.
60. Jones SA, Bernstein DL, Bialer MG, et al. Severe and rapid disease course in the natural history of infants with lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2014;111(2):57–58. doi: 10.1016/j.jmgme.2013.12.125.
61. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, et al. Lysosomal acid lipase deficiency — an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis.* 2014;235(1):21–30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003.
62. Hubbard B, Doege H, Punreddy S, et al. Mice deleted for fatty acid transport protein 5 have defective bile acid conjugation and are protected from obesity. *Gastroenterology.* 2006;130(4):1259–1269. doi: 10.1053/j.gastro.2006.02.012.
63. Auinger A, Valenti L, Pfeuffer M, et al. A promoter polymorphism in the liver-specific fatty acid transport protein 5 is associated with features of the metabolic syndrome and steatosis. *Horm Metab Res.* 2010;42(12):854–859. doi: 10.1055/s-0030-1267186.
64. Caldwell SH, Swerdlow RH, Khan EM, et al. Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 1999;31(3):430–434. doi: 10.1016/S0168-8278(99)80033-6.
65. Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009;49(6):1877–1887. doi: 10.1002/hep.22848.
66. Berardi MJ, Chou JJ. Fatty acid flippase activity of UCP2 is essential for its proton transport in mitochondria. *Cell Metab.* 2014;20(3):541–552. doi: 10.1016/j.cmet.2014.07.004.
67. Fares R, Petta S, Lombardi R, et al. The UCP2-866 G>A promoter region polymorphism is associated with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2015;35(5):1574–1580. doi: 10.1111/liv.12707.
68. Al-Serri A, Anstee QM, Valenti L, et al. The SOD2 C47T polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intra-familial allele association studies. *J Hepatol.* 2012;56(2):448–454. doi: 10.1016/j.jhep.2011.05.029.
69. Petta S, Grimaudo S, Camma C, et al. IL28B and PNPLA3 polymorphisms affect histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2012;56(6):1356–1362. doi: 10.1016/j.jhep.2012.01.007.
70. Eslam B, Hashem AM, Romero-Gomez M, et al. FibroGENE: a gene-based model for staging liver fibrosis. *J Hepatol.* 2016;64(2):390–398. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.008.
71. Musso G, Cassader M, De Michieli F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis versus steatosis: adipose tissue insulin resistance and dysfunctional response to fat ingestion predict liver injury and altered glucose and lipoprotein metabolism. *Hepatology.* 2012;56(3):933–942. doi: 10.1002/hep.25739.
72. Dongiovanni P, Valenti L, Rametta R, et al. Genetic variants regulating insulin receptor signaling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010;59(2):267–273. doi: 10.1136/gut.2009.190801.
73. Ishizuka Y, Nakayama K, Ogawa A, et al. TRIB1 downregulates hepatic lipogenesis and glycogenesis via multiple molecular interactions. *J Mol Endocrinol.* 2014;52(2):145–158. doi: 10.1530/JME-13-0243.
74. Bauer RC, Sasaki M, Cohen DM, et al. Tribbles-1 regulates hepatic lipogenesis through posttranscriptional regulation of C/EBP α . *J Clin Invest.* 2015;125(10):3809–3818. doi: 10.1172/JCI77095.
75. Kitamoto A, Kitamoto T, Nakamura T, et al. Association of polymorphisms in GSKR and TRIB1 with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome traits. *Endocr J.* 2014;61(7):683–689. doi: 10.1507/endocrj.ej14-0052.
76. Calado RT, Regal JA, Kleiner DE, et al. A spectrum of severe familial liver disorders associate with telomerase mutations. *PLoS One.* 2009;4(11):e7926. doi: 10.1371/journal.pone.0007926.
77. Aravinthan A, Scarpini C, Tachtatzis P, et al. Hepatocyte senescence predicts progression in non-alcohol-related fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013;58(3):549–556. doi: 10.1016/j.jhep.2012.10.031.
78. Ratziu V, Lalazar A, Wong L, et al. Zfp9, a Kruppel-like transcription factor up-regulated in vivo during early hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(16):9500–9505. doi: 10.1073/pnas.95.16.9500.
79. Bechmann LP, Gastaldelli A, Vetter D, et al. Glucokinase links Kruppel-like factor 6 to the regulation of hepatic insulin sensitivity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012;55(4):1083–1093. doi: 10.1002/hep.24793.
80. Miele L, Beale G, Patman G, et al. The Kruppel-like factor 6 genotype is associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2008;135(1):282–291.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2008.04.004.
81. Lee HJ, Choi JS, Lee HJ, et al. Effect of excess iron on oxidative stress and gluconeogenesis through hepcidin during mitochondrial dysfunction. *J Nutr Biochem.* 2015;26(12):1414–1423. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.07.008.
82. Ruddell RG, Hoang-le D, Barwood JM, et al. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells. *Hepatology.* 2009;49(3):887–900. doi: 10.1002/hep.22716.
83. Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, et al. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2010;138(3):905–912. doi: 10.1053/j.gastro.2009.11.013.