

生活方式与非酒精性脂肪性肝炎

王巧娥^{1*}, 王戈琳¹, 马东瑞²

¹延安大学医学院内科学系, 陕西 延安

²陕西省人民医院全科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年10月21日; 录用日期: 2022年11月15日; 发布日期: 2022年11月24日

摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为全球肝病最常见的原因之一, 非酒精性脂肪性肝炎(lifestyle and nonalcoholic steatohepatitis, NASH)是非酒精性脂肪性肝病的一种形式, 已被公认为主要的健康负担。NAFLD是一种多因素疾病, 涉及遗传、饮食和生活方式的复杂相互作用。NAFLD的患病率随着肥胖、久坐的生活方式、不健康的饮食模式和代谢综合征的增加而成比例增长。因此, 早期发现和管理NAFLD是预防肝脏、肝外和代谢并发症的主要支柱, 且生活方式的改变在NAFLD的管理中已刻不容缓。

关键词

非酒精性脂肪性肝病, 流行病学, 病理生理, 生活方式

Lifestyle and Nonalcoholic Steatohepatitis

Qiao'e Wang^{1*}, Gelin Wang¹, Dongrui Ma²

¹The Department of Internal Medicine, School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of General Practice, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Oct. 21st, 2022; accepted: Nov. 15th, 2022; published: Nov. 24th, 2022

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become one of the most common causes of liver disease worldwide. Lifestyle and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a form of non-alcoholic fatty liver disease and has been recognized as a major health burden. NAFLD is a multifactorial disease involving complex interactions among heredity, diet and lifestyle. The prevalence of NAFLD increased with obesity, sedentary lifestyle, unhealthy dietary patterns and metabolic syndrome. Therefore,

*通讯作者。

early detection and management of NAFLD is the main pillar for the prevention of liver, extrahepatic and metabolic complications, and the change of lifestyle has become urgent in the management of NAFLD.

Keywords

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Epidemiology, Pathophysiology, Lifestyle

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为全球肝病最常见的原因之一,非酒精性脂肪性肝炎(lifestyle and nonalcoholic steatohepatitis, NASH)是非酒精性脂肪性肝病的一种形式,并已被公认为主要的健康负担。NAFLD 的患病率随着肥胖、久坐的生活方式、不健康的饮食模式和代谢综合征的增加而成比例增长。迄今为止,NAFLD 没有相应的药物疗法,饮食调整及体力活动的增加仍然是NAFLD 管理的主要支柱[1]。这种管理模式很难维持,但是,它似乎具有显著的长期利益。

非酒精性脂肪性肝病指的是一系列的肝脏组织学变化,从单纯性脂肪变性(NAFL)到伴有/不伴有纤维化的脂肪性肝炎(肥胖和炎症, NASH),再到脂肪相关(“隐源性”)肝硬化,以及肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)。然而,代谢异常的环境,没有过量饮酒和其他慢性肝病的竞争性病因,构成了非酒精性脂肪性肝病的基础[2]。当存在肝脏代谢性共病时,怀疑非酒精性脂肪性肝病是代谢综合征的肝脏表现。当氨基转移酶升高或腹部成像偶然发现脂肪肝时,通常考虑诊断为 NASH。在世界范围内,非酒精性脂肪性肝病在普通人群中的患病率约为 20%~30%,并且与心血管疾病、肿瘤和肝病本身导致的死亡率增加相关[3]。NASH 代表心血管死亡率的独立危险因素(危险比为 1.6 倍) [4]。肝外死亡原因在早期纤维化阶段(F1 期)占主导地位,而肝相关死亡率在晚期纤维化阶段,尤其是肝硬化阶段(F4) [5]。病理生理学上,NASH 的特征是肝细胞损伤、先天免疫细胞介导的炎症和进行性肝纤维化[6]。NASH 的机制似乎也与促炎微环境有关,促炎微环境主要由所谓的脂毒性诱导[7] [8]。

非酒精性脂肪性肝炎的病理生理学:脂肪毒性、氧化应激和内质网应激。NASH 进展的分子机制目前对非酒精性脂肪性肝病/NASH 病理生理学的理解是,肥胖和代谢综合征导致脂肪组织功能障碍,导致脂肪细胞释放过量 FFA 进入门静脉循环,从而导致肝细胞中过量 TGs 的积累。除游离脂肪酸外,脂肪细胞释放的炎症介质、单核细胞趋化蛋白-1 和白细胞介素-6 水平升高,脂联素水平降低。此外,肠道释放细菌产物,如 LPS 和其他 PAMPs 和 DAMPs,它们进入肝脏并激活 KCs (和其他免疫细胞)、肝细胞和 HSCs 上的模式识别受体,如 TLR4 和 NLRP3 炎症体等,以产生炎症介质,如 ROS、IL-1b、TNF-a、Inos 和 IL-6,进而促进肝细胞损伤和肝免疫细胞中的 IR 和炎症,并激活星状细胞中的纤维化,从而加速 NASH 的进展。此外,肝脏铁超载导致氧化应激和 NF-kB 介导的炎症,促进非酒精性脂肪性肝病的进展。

2. 脂肪组织功能障碍和流向肝脏的游离脂肪酸增加

脂肪组织是以 TGs 形式储存能量的全身部位。[9]此外,它是一个重要的内分泌器官,参与激素、细胞因子和趋化因子的分泌,称为脂肪因子。[10]营养过剩和/或运动不足导致的肥胖通常会导致脂肪组织

功能障碍。[9]脂肪组织功能障碍被认为在代谢紊乱的发展中起着关键作用，如 IR 和 NAFLD。[11]在肥胖状态下，过量的游离脂肪酸(FFAs)可以通过门静脉循环进入肝脏。肝脏游离脂肪酸水平的增加会导致脂质合成和糖异生的增加。[12]来自动物模型和人类受试者的研究表明，循环游离脂肪酸水平的增加也会导致外周胰岛素抵抗。[12]此外，游离脂肪酸会导致炎症通过作为 Toll 样受体(TLR)的配体并诱导细胞因子产生，从而导致非酒精性脂肪性肝病[13]。

3. 脂肪因子的失调

在肥胖期间，增大的脂肪组织经历脂肪因子产生的失调。[14]炎症趋化因子和细胞因子，如单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6 和 IL-8 增加，并已被证明会引起 IR。[15]此外，脂肪组织的巨噬细胞含量与脂肪细胞大小和体重显著相关，并显著有助于炎症细胞因子的分泌。[16]肥胖还诱导巨噬细胞从抗炎 M2 极化向促炎 M1 极化的表型转换脂联素是一种脂肪细胞特异性脂肪因子，可调节 FAO 并减少脂肪组织和肝脏中的脂质积累。[17]此外，它还可调节全身葡萄糖稳态和肝脏胰岛素敏感性。瘦素是促成非酒精性脂肪性肝病的另一种重要脂肪因子。虽然瘦素对调节食欲和增加能量消耗很重要，但在肥胖中其水平会升高，[9]可能是由于瘦素抵抗。已证实循环瘦素水平与血清丙氨酸氨基转移酶或肝脂肪变性之间存在正相关。[18]此外，已证实瘦素通过刺激纤维化基因的产生和 T 细胞的炎症来促进星状细胞的纤维化。[19]

4. 肝脏对过量游离脂肪酸的摄取

血浆游离脂肪酸通常通过脂肪分解来自白色脂肪细胞。[20]研究报告了脂肪酸摄取在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的重要性，即人类受试者中约 60%的肝 TGs 来自血浆中的非酯化脂肪酸。[21]这些数据与非酯化脂肪酸浓度在非酒精性脂肪性肝病受试者中由于脂肪组织中脂肪酸释放速率的增加而增加的一致。[22]非酒精性脂肪性肝病与肥胖显著相关，脂肪量的增加显著促进了脂肪组织中更高的脂肪酸释放。[23]非酒精性脂肪性肝病患者的外周胰岛素抵抗也导致脂肪组织中更高的脂肪酸释放率。[24]据报道，非酒精性脂肪性肝病患者肝脏中脂肪转运蛋白 CD36 的表达水平增加，并被认为刺激了非酯化脂肪酸的吸收。[25]

5. 肝脏脂质生产和加工中的缺陷

肝 DNL 的最终产物是储存在脂滴中的三酰甘油(TAGs)。[21]非酒精性脂肪性肝病期间 TAG 的产生受多种因素影响，包括肝 IR、饮食、常驻肝巨噬细胞，甚至促进 DNL 增加的遗传因素，29~33 将在本节中讨论。相对于健康受试者，DNL 对转化生长因子的积累贡献 5%，非酒精性脂肪性肝病患者的 DNL 对转化生长因子的增加贡献 26%。

6. 胰岛素的作用

胰岛素通过刺激葡萄糖和脂质代谢在肝脏中发挥双重作用。胰岛素促进脂肪生成和糖生成，同时降低肝脏糖异生。[26]肝胰岛素抵抗表现为碳水化合物代谢的变化，而脂质代谢途径没有任何变化。[26]由此产生的高胰岛素血症克服了碳水化合物途径中的肝胰岛素抵抗，导致 DNL 增加。在高胰岛素血症的情况下，转录因子，固醇调节元件结合蛋白 1c(SREBP1c)被认为是主要驱动力。[27]这是因为 SREBP1c 控制许多参与 DNL 的下游脂肪生成基因，并且对胰岛素高度敏感。

7. 饮食

特定的饮食模式与肝脂肪变性增加有关。除了热量摄入增加之外，多种营养物质与非酒精性脂肪性

肝病的发展独立相关。[28]高热量饮食与肝脏脂肪变性相关，部分原因是脂肪组织肥大，特别是内脏脂肪组织的积累。[29]高热量饮食还与胰岛素抵抗的发展相关，进一步增加循环游离脂肪酸[30]。

8. 库普弗细胞

以前认为，被称为库普弗细胞(KCs)的常驻肝巨噬细胞在 NASH 的进展中起作用，但最近的研究报告称，它们可导致肝脂肪变性。[31] [32]当被激活时，KCs 被极化为具有 2 种表型：促炎性 M1 亚型或抗炎性 M2 亚型。巨噬细胞极化为 M1 表型可通过二酰基甘油转移酶的活性增加导致肝脂肪变性增加，该转移酶将二酰基甘油转化为 TAG。[32]

9. 脂质脂肪酸氧化的肝清除缺陷

肝脏可以通过肝细胞线粒体中的 FAO 或通过极低密度脂蛋白形式的 TGs 分泌清除 TGs。[33]有证据表明 FAO 减少和 TG 产生增加在非酒精性脂肪性肝病中起重要作用。

10. 甘油三酯分泌

脂蛋白来实现的。一旦颗粒形成，它被运输到高尔基体进行成熟，随后通过胞吐作用释放。[33]极低密度脂蛋白的形成和分泌部分由胰岛素介导，胰岛素已被证明可增加极低密度脂蛋白的产生。[34]在非酒精性脂肪性肝病中，极低密度脂蛋白的分泌被认为被增加的 FFA 摄取和增加的肝 DNL 所淹没，因此成为限速步骤，导致肝脂肪变性。[33]

11. 遗传因素

Patatin 样含磷脂酶结构域的蛋白 3 (PNP a3)是最早与肝脂肪变性增加相关的基因之一。[35] PNP a3 据报道由分解代谢和合成代谢酶功能组成，因为它可以作为 TG 水解酶或转酰基酶发挥作用。[36] PNP a3 的 L148 M 突变体与肝脂肪变性相关，但这是否是由于降低酶水解功能的功能缺失突变或导致酶过度表达的功能增加突变引起的尚不清楚。

非酒精性脂肪性肝病的治疗目标是降低胰岛素抵抗，减少心血管终末器官损伤、相关临床事件和延长生存期。生活方式干预对非酒精性脂肪性肝病患者非常有用。在单纯性脂肪变性中，减肥可以降低心血管/糖尿病风险，在脂肪性肝炎/纤维化患者中，这种干预也可以导致肝病消退。然而，为了提高这种干预的成功率，我们需要探索营养的作用(微量和大量营养以及饮食和卡路里的类型)，增加体育活动和锻炼的临床益处，以及最终基于证据的行为改变模型和长期维持生活方式改变的技术。

1) 饮食结构

传统地中海饮食的特点是摄入大量橄榄油(富含单不饱和脂肪-MUFA)、坚果、水果和蔬菜、豆类和鱼类，摄入少量红肉、加工肉类和甜食(适量葡萄酒)，与低脂肪饮食(脂肪含量高达 30%)相反，地中海饮食含有 40%的脂肪热量，主要是 MUFA 和 omega-3 (n-3) PUFA。MUFA 对血脂谱有有利影响[37]。此外，地中海饮食在人类代谢概况中发挥着重要的有益作用[38]，并已被证明可降低心血管疾病和糖尿病的风险，这两个终点与非酒精性脂肪性肝病患者高度相关。需要注意的是，虽然地中海饮食提倡适量饮酒，但目前尚不清楚非酒精性脂肪性肝病患者是否应该采纳这一建议。NASH-肝硬化患者应该避免饮酒，因为经常饮酒会使 HCC 面临更大的风险[39]。地中海饮食即使不减肥也能减少肝脏脂肪，是非酒精性脂肪性肝病中最推荐的饮食模式。

2) 果糖消耗与肠道微生物群的改变、肠道通透性增加、内毒素血症、肝脏肿瘤坏死因子生成增加以及促进肝脏脂肪变性和非酒精性脂肪性肝病的脂质过氧化有关。

3) 咖啡

喝咖啡可以降低 HCC 风险。咖啡的保肝作用可能不仅与咖啡因有关,还与其多酚成分有关[40] [41]。根据研究,咖啡可以减少肝脏脂肪堆积、全身和肝脏氧化应激、肝脏炎症以及与炎症相关的蛋白质和细胞因子的表达和浓度[40]。此外,证明了绿原酸,一种主要的咖啡多酚,在体外抑制肝星状细胞活化[42]。

4) 微量营养素的作用

维生素 C 以及蔬菜、豆类和水果的摄入与 MRS 诊断的非酒精性脂肪性肝病呈负相关,这些食物的联合食用产生了饮食质量指数,与非酒精性脂肪性肝病呈负相关,无论体重指数和其他风险因素如何[43]。胆碱是细胞膜的基本成分,是合成磷脂所必需的。胆碱摄入不足时纤维化趋势更加严重。胆碱在蛋黄和动物来源的蛋白质中特别丰富。新的证据表明,维生素 D 缺乏可能在人类非酒精性脂肪性肝病的发病机制中起作用。维生素 D 补充剂在肝脂肪变性、肝酶或胰岛素抵抗方面对非酒精性脂肪性肝病有益[44]。

5) 体力活动

我们的身体被编程为会移动。因此,身体运动或缺乏运动在非酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪性肝病的发展和管理中起着重要作用并不奇怪。1) 久坐行为, 2) 低体力活动和 3) 不良饮食的“三重行为表型”已经被定义为非酒精性脂肪性肝病的独立危险因素[45]。尽管运动对肝脏脂质有显著且有临床意义的影响,但与体重减轻相比,其影响并不大,体重减轻可使肝脏脂肪减少 80%以上[46]。这一点很重要,因为在临床上,通过饮食方法支持人们控制体重会比单独运动产生更大的肝脏脂肪变化。然而,完全分离运动和饮食可能没有益处,因为数据表明心肺健康是非酒精性脂肪性肝病患者对饮食干预反应的决定因素,心肺健康程度越高的人对饮食干预的反应越大。这就产生了一个困难的悖论,那些心肺功能最差的人,他们发现锻炼最困难,对饮食诱导的生活方式干预的反应也最低。此外,高水平的体力活动(即 200~300 分钟/周)对于保持体重减轻至关重要[47],并且由于体力活动在非酒精性脂肪性肝病治疗中具有独立的作用,它为那些体重减轻有困难的人提供了另一种治疗选择。

6) 减肥

治疗非酒精性脂肪性肝病的主要方法集中在控制潜在的危险因素,如糖尿病、高脂血症、肥胖和其他共病。通过饮食和体育活动改变生活方式是糖尿病和心血管疾病等疾病的既定治疗策略[48]。减肥可以降低心血管疾病和糖尿病的风险,还可以减少肝脏疾病。至少在一个阶段内,需要减重 $\geq 10\%$ 才能诱导接近普遍的 NASH 缓解或纤维化改善。如:体重减轻 3%~5%可减少脂肪变性,而体重减轻 $\geq 5\%$ ~7%已被证明可以解决 NASH。更大幅度地减轻体重(即, $\geq 10\%$)也可以改善肝纤维化。减肥主要是由于饮食调整和运动。然而,这种方法的缺点是缺乏依从性和不遵守时间[49]。应该注意的是,体重减轻应该是渐进的,因为非常快速的体重减轻与脂肪性肝炎的恶化以及肝功能衰竭[50]和胆结石[51]的风险增加有关。

7) 改变生活方式的行为方面

毫无疑问,生活方式的改变和减肥对患者和照顾者都是一个巨大的挑战。生活方式干预后,老年人、2 型糖尿病患者和肝活检组织学活性较高的患者的 NASH 解决率似乎降低(NAS > 5);并且在达到 ALT 正常化(<女性 19 或<男性 30)和体重减轻百分比 > 10%的患者中增加。

8) 5 A 模型

5 A 模型(询问、建议、评估、协助和安排)可以作为一种工具来帮助临床医生建议非酒精性脂肪性肝病患者改变他们的行为,评估他们这样做的兴趣,协助他们努力改变,并安排适当的后续行动。几项研究表明,医生的减肥建议对保持饮食和运动建议的可能性[52]以及患者减肥的动机都有积极的影响。

12. 总结

非酒精性脂肪性肝病是最常见的慢性肝病,其特征是广泛的脂肪-肝病疾病,可导致严重的肝病和肝硬化。生活方式干预,包括饮食调整及运动治疗,应该是 NAFLD 的一线治疗方法。研究表明,减肥

不仅能够有效减少内脏脂肪,还能改善胰岛素抵抗、降低转氨酶水平和B超指标。体重持续稳定地减轻可以明显改善NAFLD的组织学改变,包括脂肪变性减轻、炎症反应减弱、纤维化减少等。同时,任何患者所接受的健康饮食(低脂肪或低碳水化合物或地中海饮食)都应予以鼓励,而对于热量限制困难的人来说,改变饮食结构可能会是一个更可行的替代方案,尽管对肝脏的好处不如减肥那么明显。

参考文献

- [1] Bass, M. (2007) Medical Treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease*, **11**, 119-140.
- [2] Welsh, J.A., Karpen, S. and Vos, M.B. (2013) Increasing Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease among United States Adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *The Journal of Pediatrics*, **162**, 496-500.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.08.043>
- [3] Kojima, S., Watanabe, N., Numata, M., Ogawa, T. and Matsuzaki, S. (2003) Increase in the Prevalence of Fatty Liver in Japan over the Past 12 Years: Analysis of Clinical Background. *Journal of Gastroenterology*, **38**, 954-961. <https://doi.org/10.1007/s00535-003-1178-8>
- [4] Szczepaniak, L.S., et al. (2005) Magnetic Resonance Spectroscopy to Measure Hepatic Triglyceride Content: Prevalence of Hepatic Steatosis in the General Population. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **288**, E462-E468. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00064.2004>
- [5] Williams, C.D., et al. (2011) Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis among a Largely Middle-Aged Population Utilizing Ultrasound and Liver Biopsy: A Prospective Study. *Gastroenterology*, **140**, 124-131. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.09.038>
- [6] Zhang, X.Q., Xu, C.F., Yu, C.H., Chen, W.X. and Li, Y.M. (2014) Role of Endoplasmic Reticulum Stress in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *World Journal of Gastroenterology* **20**, 1768-1776. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i7.1768>
- [7] Hui, A.Y., et al. (2005) Histological Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Chinese Patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **21**, 407-413. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02334.x>
- [8] Harrison, S.A., Torgerson, S. and Hayashi, P.H. (2003) The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Histopathological Study. *The American Journal of Gastroenterology*, **98**, 2042-2047. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07659.x>
- [9] Jung, U.J. and Choi, M.S. (2014) Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**, 6184-6223. <https://doi.org/10.3390/ijms15046184>
- [10] Kershaw, E.E. and Flier, J.S. (2004) Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **89**, 2548-2556. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
- [11] Wang, Y., Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Willett, W.C. and Hu, F.B. (2005) Comparison of Abdominal Adiposity and Overall Obesity in Predicting Risk of Type 2 Diabetes among Men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **81**, 555-563. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.3.555>
- [12] Boden, G. (1997) Role of Fatty Acids in the Pathogenesis of Insulin Resistance and NIDDM. *Diabetes*, **46**, 3-10. <https://doi.org/10.2337/diab.46.1.3>
- [13] Suganami, T., Nishida, J. and Ogawa, Y. (2005) A Paracrine Loop between Adipocytes and Macrophages Aggravates Inflammatory Changes: Role of Free Fatty Acids and Tumor Necrosis Factor Alpha. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **25**, 2062-2068. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000183883.72263.13>
- [14] Skurk, T., Alberti-Huber, C., Herder, C. and Hauner, H. (2007) Relationship between Adipocyte Size and Adipokine Expression and Secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 1023-1033. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1055>
- [15] Rotter, V., Nagaev, I. and Smith, U. (2003) Interleukin-6 (IL-6) Induces Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes and Is, like IL-8 and Tumor Necrosis Factor-Alpha, Overexpressed in Human Fat Cells from Insulin-Resistant Subjects. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 45777-45784. <https://doi.org/10.1074/jbc.M301977200>
- [16] Weisberg, S.P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R.L. and Ferrante Jr., A.W. (2003) Obesity Is Associated with Macrophage Accumulation in Adipose Tissue. *Journal of Clinical Investigation*, **112**, 1796-1808. <https://doi.org/10.1172/JCI200319246>
- [17] Angulo, P. (2006) NAFLD, Obesity, and Bariatric Surgery. *Gastroenterology*, **130**, 1848-1852. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.03.041>
- [18] Poordad, F.F. (2004) The Role of Leptin in NAFLD: Contender or Pretender? *Journal of Clinical Gastroenterology*, **38**,

- 841-843. <https://doi.org/10.1097/00004836-200411000-00002>
- [19] Cao, Q., Mak, K.M., Ren, C. and Lieber, C.S. (2004) Leptin Stimulates Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 in Human Hepatic Stellate Cells: Respective Roles of the JAK/STAT and JAK-Mediated H₂O₂-Dependant MAPK Pathways. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 4292-4304. <https://doi.org/10.1074/jbc.M308351200>
- [20] Arner, P. (2005) Human Fat Cell Lipolysis: Biochemistry, Regulation and Clinical Role. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **19**, 471-482. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2005.07.004>
- [21] Donnelly, K.L., Smith, C.I., Schwarzenberg, S.J., Jessurun, J., Boldt, M.D. and Parks, E.J. (2005) Sources of Fatty Acids Stored in Liver and Secreted via Lipoproteins in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **115**, 1343-1351. <https://doi.org/10.1172/JCI23621>
- [22] Holt, H.B., et al. (2006) Non-Esterified Fatty Acid Concentrations Are Independently Associated with Hepatic Steatosis in Obese Subjects. *Diabetologia*, **49**, 141-148. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0070-x>
- [23] Fabbrini, E., Sullivan, S. and Klein, S. (2010) Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Biochemical, Metabolic, and Clinical Implications. *Hepatology*, **51**, 679-689. <https://doi.org/10.1002/hep.23280>
- [24] Hwang, J.H., Stein, D.T., et al. (2007) Increased Intrahepatic Triglyceride Is Associated with Peripheral Insulin Resistance: *In Vivo* MR Imaging and Spectroscopy Studies. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **293**, E1663-E1669. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00590.2006>
- [25] Miquilena-Colina, M.E., et al. (2011) Hepatic Fatty Acid Translocase CD36 Upregulation Is Associated with Insulin Resistance, Hyperinsulinaemia and Increased Steatosis in Non-Alcoholic Steatohepatitis and Chronic Hepatitis C. *Gut*, **60**, 1394-1402. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.222844>
- [26] Sanders, F.W. and Griffin, J.L. (2016) De Novo Lipogenesis in the Liver in Health and Disease: More than Just a Shunting Yard for Glucose. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, **91**, 452-468. <https://doi.org/10.1111/brv.12178>
- [27] Lin, J., et al. (2005) Hyperlipidemic Effects of Dietary Saturated Fats Mediated through PGC-1beta Coactivation of SREBP. *Cell*, **120**, 261-273. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.11.043>
- [28] Yu, J., Marsh, S., Hu, J., Feng, W. and Wu, C. (2016) The Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Interplay between Diet, Gut Microbiota, and Genetic Background. *Gastroenterology Research and Practice*, **2016**, Article ID: 2862173. <https://doi.org/10.1155/2016/2862173>
- [29] Bays, H.E., et al. (2008) Pathogenic Potential of Adipose Tissue and Metabolic Consequences of Adipocyte Hypertrophy and Increased Visceral Adiposity. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, **6**, 343-368. <https://doi.org/10.1586/14779072.6.3.343>
- [30] Fan, J.G. and Cao, H.X. (2013) Role of Diet and Nutritional Management in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **28**, 81-87. <https://doi.org/10.1111/jgh.12244>
- [31] Stienstra, R., et al. (2010) Kupffer Cells Promote Hepatic Steatosis via Interleukin-1beta-Dependent Suppression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha Activity. *Hepatology*, **51**, 511-522. <https://doi.org/10.1002/hep.23337>
- [32] Miura, K., et al. (2010) Toll-Like Receptor 9 Promotes Steatohepatitis by Induction of Interleukin-1beta in Mice. *Gastroenterology*, **139**, 323-334.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.03.052>
- [33] Koo, S.H. (2013) Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Molecular Mechanisms for the Hepatic Steatosis. *Clinical and Molecular Hepatology*, **19**, 210-215. <https://doi.org/10.3350/cmh.2013.19.3.210>
- [34] Ginsberg, H.N. and Fisher, E.A. (2009) The Ever-Expanding Role of Degradation in the Regulation of Apolipoprotein B Metabolism. *Journal of Lipid Research*, **50**, S162-S166. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800090-JLR200>
- [35] Browning, J.D., Cohen, J.C. and Hobbs, H.H. (2010) Patatin-Like Phospholipase Domain-Containing 3 and the Pathogenesis and Progression of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, **52**, 1189-1192. <https://doi.org/10.1002/hep.23946>
- [36] Jenkins, C.M., Mancuso, D.J., Yan, W., Sims, H.F., Gibson, B. and Gross, R.W. (2004) Identification, Cloning, Expression, and Purification of Three Novel Human Calcium-Independent Phospholipase A2 Family Members Possessing Triacylglycerol Lipase and Acylglycerol Transacylase Activities. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 48968-48975. <https://doi.org/10.1074/jbc.M407841200>
- [37] Mensink, R.P., Zock, P.L., Kester, A.D. and Katan, M.B. (2003) Effects of Dietary Fatty Acids and Carbohydrates on the Ratio of Serum Total to HDL Cholesterol and on Serum Lipids and Apolipoproteins: A Meta-Analysis of 60 Controlled Trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **77**, 1146-1155. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.5.1146>
- [38] Grosso, G., et al. (2014) Mediterranean Diet and Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **54**, 593-610. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.596955>
- [39] Ascha, M.S., Hanouneh, I.A., Lopez, R., Tamimi, T.A., Feldstein, A.F. and Zein, N.N. (2010) The Incidence and Risk

- Factors of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*, **51**, 1972-1978. <https://doi.org/10.1002/hep.23527>
- [40] Vitaglione, P., *et al.* (2010) Coffee Reduces Liver Damage in a Rat Model of Steatohepatitis: The Underlying Mechanisms and the Role of Polyphenols and Melanoidins. *Hepatology*, **52**, 1652-1661. <https://doi.org/10.1002/hep.23902>
- [41] Salomone, F., *et al.* (2014) Coffee Enhances the Expression of Chaperones and Antioxidant Proteins in Rats with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Translational Research*, **163**, 593-602. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2013.12.001>
- [42] Shi, H., *et al.* (2013) Effect of Chlorogenic Acid on LPS-Induced Proinflammatory Signaling in Hepatic Stellate Cells. *Inflammation Research*, **62**, 581-587. <https://doi.org/10.1007/s00011-013-0610-7>
- [43] Chan, R., *et al.* (2015) Diet-Quality Scores and Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population Study Using Proton-Magnetic Resonance Spectroscopy. *PLOS ONE*, **10**, e0139310. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139310>
- [44] Kitson, M.T., Pham, A., Gordon, A., Kemp, W. and Roberts, S.K. (2016) High-Dose Vitamin D Supplementation and Liver Histology in NASH. *Gut*, **65**, 717-718. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310417>
- [45] Ryu, S., *et al.* (2015) Relationship of Sitting Time and Physical Activity with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Hepatology*, **63**, 1229-1237. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.010>
- [46] Thoma, C., Day, C.P. and Trenell, M.I. (2012) Lifestyle Interventions for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Adults: A Systematic Review. *Journal of Hepatology*, **56**, 255-266. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.06.010>
- [47] Jensen, M.D., *et al.* (2014) 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Journal of the American College of Cardiology*, **63**, 2985-3023. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.004>
- [48] Uusitupa, M. (2016) Lifestyle Changes and Cardiovascular Risk Reduction in Diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **4**, 877-878. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30185-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30185-1)
- [49] Hannah Jr., W.N. and Harrison, S.A. (2016) Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive Diseases and Sciences*, **61**, 1365-1374. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4153-y>
- [50] Luyckx, F.H., *et al.* (1998) Liver Abnormalities in Severely Obese Subjects: Effect of Drastic Weight Loss after Gastroplasty. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, **22**, 222-226. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800571>
- [51] Weinsier, R.L., Wilson, L.J. and Lee, J. (1995) Medically Safe Rate of Weight Loss for the Treatment of Obesity: A Guideline Based on Risk of Gallstone Formation. *The American Journal of Medicine*, **98**, 115-117. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80394-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80394-5)
- [52] Loureiro, M.L. and Nayga Jr., R.M. (2006) Obesity, Weight Loss, and Physician's Advice. *Social Science & Medicine*, **62**, 2458-2468. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2005.11.011>