

**МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА И  
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА. ВОЗМОЖНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ**

В.В. Салухов, М.С. Блэк, А.В. Барсуков, М.А. Харитонов, А.Б. Богомолов, Р.Т. Сардинов

*ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,*

*г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 6*

*E-mail: [ylasaluk@yandex.ru](mailto:ylasaluk@yandex.ru). Контактный телефон: 8-921-658-72-56*

Печень является ключевым звеном регуляции метаболических процессов, обеспечивающим взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обменов. Традиционно ожирение и инсулинорезистентность рассматриваются в качестве ведущих факторов патогенеза неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа. Подразумевается, что сахарный диабет 2 типа в значительной степени определяет вероятность формирования неалкогольного стеатогепатита. Интерес представляет предположение о возможности наличия обратной закономерности. В настоящем обзоре обсуждается вопрос первичности развития гепатопатологии и сахарного диабета, имеющий практический потенциал. Неоднозначность патогенеза данного коморбидного состояния диктует необходимость изучения эффективности методов лечения, таргетных для одной нозологии, в отношении другой.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет 2 типа

**MECHANISMS OF INTERRELATION OF NON-ALCOHOL STEATOHEPATITIS AND  
DIABETES TYPE 2 DIABETES. OPPORTUNITIES FOR TARGET TREATMENT**

V.V. Salukhov, M.S. Black, A.V. Barsukov, M.A. Kharitonov, A.B. Bogomolov

*S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia*

The liver is a key link in the regulation of metabolic processes, ensuring the interconnection of disorders of lipid and carbohydrate metabolism. Traditionally, obesity and insulin resistance are considered as leading factors in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. It is understood that type 2 diabetes substantially determines the probability of non-alcoholic steatohepatitis. It is interesting if there is a reverse pattern. This review discusses the issue of the primacy of the development of hepatopathology and diabetes mellitus, which has practical potential. The ambiguity of the pathogenesis of this comorbid state dictates the need to study the effectiveness of treatment methods targeted for one nosology in relation to another.

Keywords: insulin resistance, nonalcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus

**Введение.** Исследованиями последних лет убедительно демонстрируется неуклонный рост ожирения и ассоциированных с ним состояний. На сегодняшний день в нашей стране встречаемость ожирения и избыточной массы тела превосходит 24 и 59% соответственно. И если за последние 30 лет отмечен рост данного показателя на 30%, то согласно неутешительным экспертным оценкам, на 30-50% он составит уже в следующем десятилетии [1]. Ожирение и ассоциированные с ним состояния являются своего рода вызовом современной медицинской общественности вследствие распространенности и влияния на прогноз. Сочетание ожирения с дисметаболическими расстройствами и заболеваниями в 2 раза увеличивает риск коронарогенных заболеваний миокарда и ишемического инсульта, в 4 раза кардиоваскулярную смертность [2; 3]. Подобное положение дел определяет проблему ожирения в качестве приоритетной для мировой медицинской общественности.

Абдоминальное ожирение весьма часто ассоциировано с кластером нарушений различного вида обменов, прежде всего липидного и углеводного. Дислипидемия и гипергликемия у лиц с ожирением способствуют формированию таких заболеваний, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа).

По оценкам экспертов НАЖБП является одной из самых частых причин хронических болезней печени и распространяется на четвертую часть взрослого населения планеты [4]. Жировая дегенерация печени ассоциирована с повышением гепатобилиарной

и кардиоваскулярной смертности, онкопатологии. Некоторые исследователи рассматривают НАЖБП в качестве предиктора манифестации СД 2 типа [5]. НАЖБП предопределяет увеличение риска развития СД 2 типа в 2-5 раз [6]. В свою очередь согласно существующим научным данным в когорте лиц с СД 2 типа от одной до двух третей имеют НАЖБП [7]. Согласно мнению ряда исследователей неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) можно считать «диабетической гепатопатией». В Японии заболевания печени являются основной причиной смерти при СД 2 типа [8]. Помимо множественных патогенетических коммуникаций, НАЖБП и СД 2 типа характеризуются сходством эпидемиологии и факторов риска: ожирение и ассоциированные с ним состояния, малоподвижный образ жизни и особенности питания [5].

Сочетание НАЖБП и СД 2 типа способствует прогрессированию патологии печени, осложнений сахарного диабета, усугубляет течение атеросклероз-ассоциированных заболеваний, а также повышает онкологический риск [5]. Одновременное наличие неалкогольного стеатогепатита и СД представляет собой своего рода порочный круг, поскольку каждое из заболеваний ухудшает течение другого, а также кардиоваскулярный и общий прогноз. В связи с этим, важным представляется скрининг пациентов с НАЖБП на наличие СД 2 типа, а также исключение патологии печени у лиц с диабетом.

Проблема взаимосвязи НАЖБП и СД 2 типа до настоящего времени содержит ряд нерешенных вопросов. Очевидно, что в инициации развития как НАЖБП, так и СД 2 типа, важнейшую роль играет снижение чувствительности тканей к инсулину. Однако потенциальная корреляция между печеночной и периферической инсулинорезистентностью (ИР) изучена недостаточно. Отсутствует единство взглядов на причинно-следственную последовательность, если таковая существует, у лиц с НАЖБП и СД 2 типа. При этом несомненным представляется взаимное отягощение данных заболеваний в отношении прогрессирования и реализации неблагоприятных последствий. Данные обстоятельства обосновывают необходимость изучения ключевых точек, воздействие на которые способно блокировать патогенез НАЖБП и СД 2 типа у лиц с ожирением.

**Неалкогольная жировая болезнь печени и нарушения углеводного обмена.** В соответствии с представлениями экспертов Европейских ассоциаций по изучению печени, СД, ожирения, НАЖБП определяется в случае чрезмерного накопления жиров более, чем в 5% гепатоцитов, у лиц, не имеющих других причин для развития стеатоза. Выделяют два прогностически гетерогенных патоморфологических варианта заболевания: неалкогольная жировая дистрофия печени и НАСГ [9]. НАСГ верифицируется в случае наличия стеатоза

в комбинации с лобулярным воспалением и баллонной дистрофией, что ассоциировано с риском развития фиброза, цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы и сердечно-сосудистой патологии.

Традиционно патогенез НАЖБП представляется гипотезой модели «двух последовательных ударов», первый из которых – усиление липолиза адипоцитов в условиях ИР и жировая инфильтрация печени. «Второй удар» включает множество факторов: окислительный стресс, дисфункция митохондрий и эндоплазматического ретикулума, влияние адипоцитокинов жировой ткани, липополисахаридов нарушенной кишечной микрофлоры, индуцирующих воспалительные процессы в печени. Данная концепция на сегодняшний день пересматривается. Помимо образа жизни и характера питания, важным фактором патогенеза являются гены-модификаторы НАЖБП. Принимая во внимание сложность многочисленных процессов, протекающих в гепатоцитах, жировой и мышечной тканях, желудочно-кишечном тракте, более оправданной может считаться «гипотеза множественных параллельных ударов» [10; 5], рис.1. Основная идея этой модели заключается в возможности одновременного существования факторов, способствующих развитию различных форм НАЖБП, без последовательности, предусмотренной теорией «двух ударов».

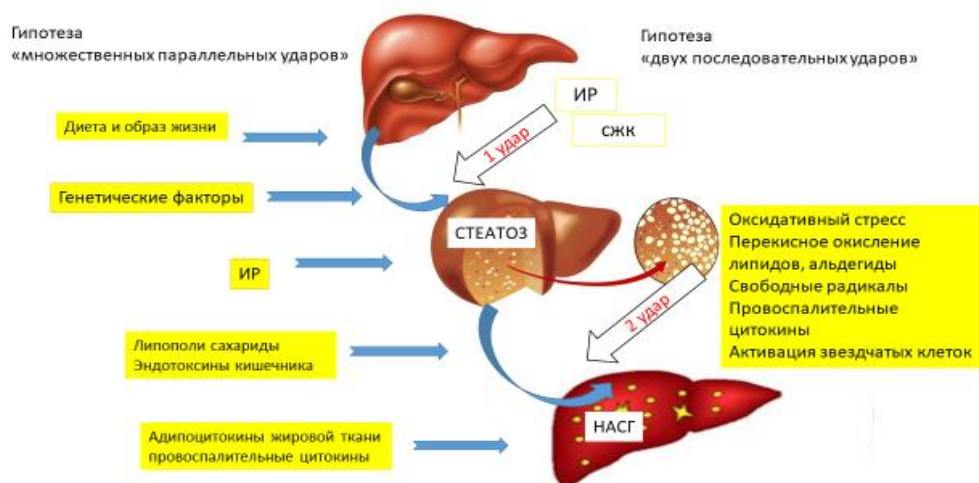


Рис. 1. Патогенетические концепции НАЖБП

Независимо от существующих теорий патогенеза, большинство исследователей признает инсулинорезистентность в качестве основного фактора формирования и прогрессирования патологических изменений в печени при ожирении. ИР модифицирует физиологические эффекты инсулина в отношении органов-мишеней, снижает возможность утилизации глюкозы, зависящую от глюкозного транспортера 4 типа (GLUT 4) [11].

Следствием альтернации реакции печеночной ткани на инсулин является стимуляция гликогенолиза и глюконеогенеза.

Эффекты инсулина в отношении углеводного обмена нельзя рассматривать абстрактно, без учета особенностей обмена липидов в условиях ИР. Дисфункция липопротеинлипазы и гормон-чувствительной липазы, специфика реакции висцеральной жировой ткани индуцируют липолиз и поступление свободных жирных кислот (СЖК) в печень. Печеночная ИР при НАЖБП ассоциирована с аккумуляцией липидов (диацилглицеролов), окислительным стрессом, воспалением. Диацилглицерол (ДАГ) индуцирует протеин киназу Сε (PKCε) и каскад киназ инсулинового сигнала, результатом чего является подавление субстрата инсулинового рецептора (IRS1) и активация фосфатидилинозитол-3-киназы (PI 3 киназы). Следствием этих процессов является подавление гликогенолиза и GLUT 4. Гиперинсулинемия изменяет активность сигнального стероидсвязывающего протеина, что сопряжено с липогенезом de novo в гепатоцитах и прогрессированием патологии печени [12; 13; 14], рис 2.

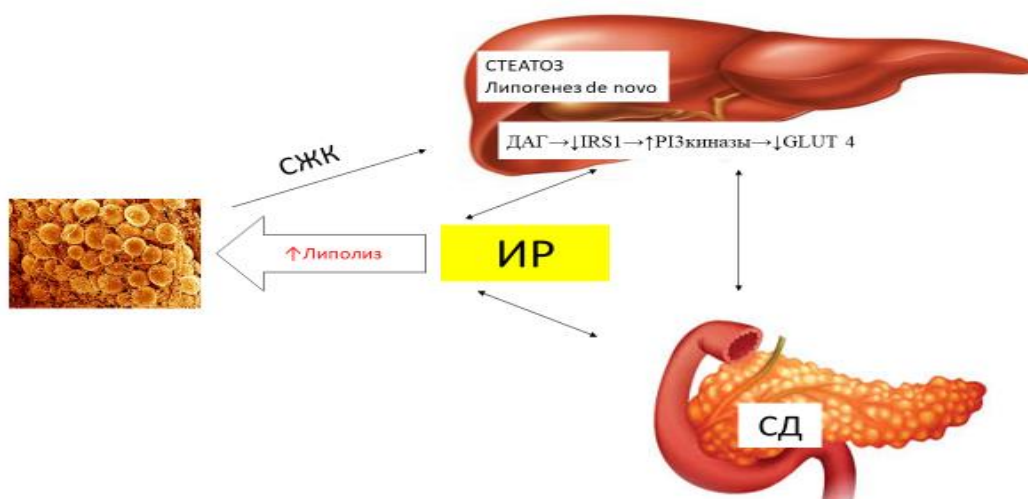


Рисунок 2. Печеночная инсулинорезистентность при НАЖБП

Тесная взаимосвязь углеводного и липидного обменов подтверждается также включением внутриклеточных сигнальных путей, реализуемых через рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом  $\gamma$ ,  $\alpha/\delta$  (PPAR $\gamma$ , PPAR $\alpha/\delta$ ), фарнезоид-X-рецепторы (FXR), аналоги рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R). Изучение механизмов функционирования этих систем может открыть потенциальные варианты преодоления ИР гепатоцитов и лечения НАЖБП [15].

При гиперинсулинемии повышенное  $\beta$ -окисление СЖК усиливает оксидативный стресс, выработку свободных радикалов, воспаление с активацией апоптоза и развитием НАСГ. Воспалительный процесс в печени и висцеральной жировой ткани усиливает ИР. В

качестве вероятных механизмов обсуждаются активация фосфорилирования серина IRS1 окисленными ЖК, интерлейкином 6 (ИЛ 6) и фактором некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ). Воспалительный сигнал транслируется через ингибитор каппа-В-киназы  $\beta$  (IkB киназа  $\beta$ ), сериновую Jun N-концевую киназу 1 (JNK1) и протеинкиназу (PKC) [16], рис.3.

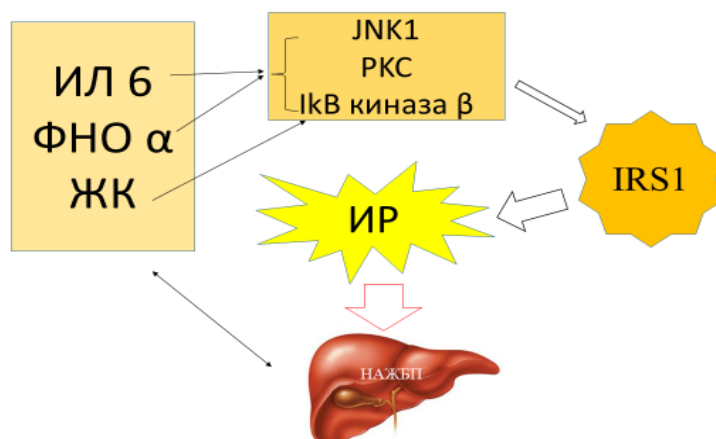


Рис 3. Механизмы трансляции сигнала провоспалительных цитокинов

По наблюдениям Haeusler R. A. и соавт. (2014) оксидативный стресс и воспаление ингибируют медиаторы трансляции инсулинового сигнала, в частности фосфорилированную протеинкиназу В (pAkt), транскрипционные факторы подкласса О (pFoxO1), что усиливает глюконеогенез. Следовательно, печеночная ИР с одной стороны поддерживает системное воспаление, а с другой – усугубляется под действием провоспалительных цитокинов, замыкая петлю положительной обратной связи [18]. Аккумуляция СЖК подавляет метаболический клиренс инсулина, что в свою очередь потенцирует ИР и демонстрирует взаимобратные отношения НАЖБП и нарушений углеводного обмена.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что при НАЖБП совокупность патофизиологических процессов, включая аккумуляцию эктопического жира, окислительный стресс, воспаление, снижает чувствительность печени к инсулину [19]. Печеночная ИР, сопровождающаяся повышенным синтезом глюкозы, во многом обуславливает нарушенную гликемию натощак, увеличивающую риск СД 2 типа [11]. Сниженная чувствительность гепатоцитов к инсулину признается в качестве отправной точки усугубления нарушений углеводного обмена, что объясняет случаи манифестации СД 2 типа у лиц с патологией печени. С этой точки зрения НАЖБП оценивается не как следствие, а как причина возникновения СД 2 типа [20; 21; 22]. Сочетание этих заболеваний является неслучайным, а обусловленным наличием комплекса взаимозависимых дисметаболических процессов. С учетом вышеизложенного, уместно предположить, что

снижение ИР и выраженности стеатоза может предотвратить прогрессирование не только НАЖБП, но и СД 2 типа.

**Терапевтические возможности при НАЖБП и СД 2 типа.** Модификация образа жизни, включающая регулярную физическую нагрузку и низкокалорийную диету, являются обязательными рекомендациями для лиц с НАЖБП и СД 2 типа [9]. Заслуживают внимания данные ряда исследователей, отметивших снижение заболеваемости СД 2 типа при улучшении течения НАЖБП [23; 24]. Десятилетнее ретроспективное исследование, включившее более 3000 человек с НАЖБП из североамериканской популяции, исходно показало отчетливую корреляцию состояния печени и заболеваемость СД 2 типа. Эти данные согласуются с другими работами, демонстрирующими у лиц с НАЖБП повышенный риск развития СД 2 типа, причем независимо от ИМТ, возраста, наследственной предрасположенности, уровня физической активности [23; 25]. В качестве причин положительной связи улучшения НАЖБП и метаболизма глюкозы, выявленных в ходе наблюдения, авторы выделяют: тесные патогенетические связи патологии печени и поджелудочной железы, влияние на факторы риска (образ жизни), общие для обоих заболеваний. В данном контексте метаболическая хирургия подтверждает взаимозависимость НАЖБП и СД 2 типа. Методы бариатрической хирургии позволяют эффективно снижать все проявления НАСГ, от стеатоза и воспаления до фиброза. Одновременно удается достигать улучшения и даже ремиссии СД 2 типа [26; 27]. Подобным образом иллюстрируется результативность воздействия на ключевые точки патогенеза, в частности, ИР, у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа.

Пациенты с НАЖБП, имеющие СД 2 типа относятся к категории высокого риска прогрессирования печеночной патологии, что подразумевает назначение фармакотерапии [9]. Отсутствие широкой доказательной базы при НАЖБП лимитирует применение зарегистрированных по показаниям медикаментозных препаратов. Согласно текущим рекомендациям в качестве терапии НАСГ применяется пиоглитазон и витамин Е. Однако потенциально эффективными могут оказаться различные направления воздействия на патогенез НАЖБП. Более того, исходя из научных сведений о взаимозависимости и взаимосвязи НАЖБП и СД 2 типа, перспективными для обоих заболеваний могут оказаться препараты, влияющие на липидный, углеводный обмен, ИР.

**Потенциальные фармакологические направления воздействия на НАЖБП.** FXR весьма широко представлены в печени и кишечнике, опосредуют эффекты желчных кислот на метаболизм глюкозы и липидов. Липофильные желчные кислоты, связываясь с FXR уменьшают ИР, глюконеогенез, синтез липидов в печени [28; 29]. Tully DC и соавт.

(2017) установили эффекты агонистов FXR в отношении всех патофизиологических проявлений НАЖБП. Во II фазе клинических исследований агонист FXR обетихоловая кислота зарекомендовал себя как препарат со значимым антифибротическим и противовоспалительным воздействием у лиц с НАСГ [31]. Озабоченность вызывает возможность атерогенного влияния на липидный профиль крови с повышением уровня холестерина ЛПНП. Так же дальнейшего изучения требует потенциал применения препаратов этой группы у лиц с НАЖБП, имеющих СД 2 типа.

PPAR- $\gamma$  экспрессируются в жировой ткани, отличительными особенностями являются участие в дифференцировке адипоцитов и накоплении триглицеридов, регуляции гомеостаза глюкозы. Агонисты PPAR- $\gamma$  (тиазолдиндионы) уменьшают выраженность гепатостеатоза, окислительного стресса в печени и поджелудочной железы, что способствует снижению инсулинорезистентности и повышению выработки инсулина. Позитивные метаболические сдвиги и улучшение гистологических признаков НАСГ, связанные с активацией PPAR- $\gamma$ -рецепторов, продемонстрировано в ряде клинических исследований. Результаты проекта PIVENS позволили рекомендовать применение пиоглитазона у лиц с НАСГ, особенно при наличии СД 2 типа [32; 9].

Двойные агонисты PPAR $\alpha/\delta$  вовлечены в метаболизм митохондрий и  $\beta$ -окисление СЖК, обеспечивают уменьшение *de novo* липогенеза, воспаления и фиброза, повышают печеночную и периферическую чувствительность к инсулину при НАЖБП. На фоне применения агониста PPAR $\alpha/\delta$  элафибранор у лиц с НАСГ были отмечены инсулин-сенсibiliзирующий и антифибротический эффекты, но отсутствие влияния на стеатоз и баллонирование гепатоцитов [33; 34]. Другой препарат данной группы, сароглитазар, продемонстрировал позитивные влияния на все гистологические проявления НАСГ, включая фиброз в доклинических исследованиях [35].

Глюкагоноподобный пептид 1 (GLP1) представляет собой эндогенный гормон, синтезирующийся в кишечнике и головном мозге. Одна из основных точек приложения GLP1 – усиление секреторной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [36]. Реализация воздействия GLP1 происходит через G-белок-связанный рецептор, который экспрессируется в различных тканях, включая гепатоциты. Деактивация GLP1 осуществляется дипептидилпептидазой 4 [DPP4]). В доклинических и предмаркетинговых работах агонисты GLP1 показали снижение стеатоза и уровня печеночно-клеточных индикаторных ферментов [37, 38, 39]. Эксенатид и лираглутид находятся в различных фазах клинических исследований у лиц с НАСГ. Лираглутид способствовал достижению ремиссии без усиления фиброза в 48-недельном пилотном проекте. Благоприятное



воздействие на метаболический профиль открывает перспективы для назначения этой группы препаратов у лиц с сочетанием НАЖБП и СД 2 типа и требует дальнейших уточнений.

Ингибиторы диацилглицерол-ацилтрансферазы (DGAT) подавляют ацилирование диацилглицерола в триглицериды. Важным обстоятельством воздействия препаратов на кишечник является снижение всасывания липидов за счет усиления окисления ЖК и секреции GLP-1. У мышей ингибиторы (DGAT) снижали стеатоз, фиброз гепатоцитов, инсулинорезистентность и набор веса [40; 41]. Примечательно, что применение ингибиторов DGAT1 ассоциировалось с диареей, а ингибиторов DGAT2 с повреждением печени, несмотря на снижение стеатоза [42]. Указанные обстоятельства диктуют необходимость последующих исследований.

Ингибиторы моноацилглицеринов (MGAT1) предотвращают превращение MGAT1 в DAG. По данным литературы применение препаратов этой группы сопровождается улучшением чувствительности гепатоцитов к инсулину, а также снижением стеатоза печени [43; 44].

Натрий-глюкозный котранспортер 2 типа (SGLT2) экспрессируется в почках и участвует в реабсорбции глюкозы. У пациентов с СД под действием ингибиторов SGLT2 усиливается глюкозурия и снижается уровень гликемии. В работах последних лет изучается эффективность ингибиторов SGLT2 в отношении НАСГ. Канаглифлозин и ипраглифлозин показали впечатляющие результаты по уменьшению стеатоза и фиброза печени у грызунов с НАЖБП [26; 45].

Известно, что стимуляция митохондриального окислительного метаболизма в печени приводит к катаболизму жиров, уменьшению инфильтрации триглицеридами и выраженности стеатоза. Подавление активности DAGs-ПКCε, пируваттранспортера в печени и содержания ацетил-КоА вследствие модификации процессов окисления в митохондриях благоприятно влияет на чувствительность к инсулину и снижает продукцию глюкозы. Существуют данные, подтверждающие уменьшение активности звездчатых клеток печени на фоне блокады митохондриального переносчика пирувата, что может вносить определенный вклад в остановку прогрессирования НАСГ [46; 47; 48].

Очевидно, что до настоящего времени не существует ясного понимания сложных патофизиологических путей, объединяющих НАЖБП и СД 2 типа. Многообещающими считаются клинические направления, изучающие воздействие на чувствительность к инсулину, липогенез в печени, оксидативный, митохондриальный стресс и другие.

**Заключение.** НАЖБП и СД 2 типа являются актуальнейшей междисциплинарная проблемой современной медицины. Несмотря на широкую встречаемость, прогностическую, социальную значимость, определенную озабоченность вызывает отсутствие сформулированной стратегии фармакотерапии, подкрепленной серьезной доказательной базой. Предполагается, что коррекция общих ключевых точек патогенеза НАЖБП и СД 2 типа может не только позитивно влиять на прогрессирование каждого из этих заболеваний, но и предотвратить имеющиеся расстройства до формирования нозологической формы. Особую значимость приобретает поиск оптимальных с точки зрения эффективности и безопасности препаратов, позитивно влияющих на оба заболевания и прогностический риск.

**Список литературы**

1. World Health Organization: Obesity and overweight fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed 04 Nov 2016.
2. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome / A. Engin // *Adv Exp Med Biol.* – 2017. – № 960. – P. 1-17.
3. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). – СПб., - 2017. – 164 с.
4. Younossi Z.M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z.M. Younossi, A.B. Koenig, D. Abdelatif // *Hepatology.* – 2016. – Vol. 64. – P. 73–84.
5. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms / A. Lonardo [et al.] // *World J Gastroenterol.* - 2017. – Vol. 23, № 36. – P. 6571-6592.
6. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases / L.A. Adams [et al.] // *Gut.* – 2017. - Vol. 66. – P. 1138-53.
7. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases / N. Chalasani [at al.] // *J. Hepatology.* – 2018. – Vol. 67, № 1. – P. 328-357.
8. Causes of death in Japanese patients with diabetes based on the results of a survey of 45,708 cases during 2001–2010: report of the committee on causes of death in diabetes mellitus / J. Nakamura [at al.] // *J Diabetes Invest.* – 2017. - № 8. – P. 397–410.
9. Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Journal of Hepatology.* – 2016. - vol. 64. P. 1388–1402.
10. Caligiuri A. Molecular Pathogenesis of NASH / A. Caligiuri, A. Gentilini, F. Marra // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17, № 9. – P. 1575.
11. Potential Nexus of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Insulin Resistance Between Hepatic and Peripheral Tissues / W. Mu [at al.] // *Front Pharmacol.* - 2019. – Vol. 14, № 9. – P. 1566.
12. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases / L. P. Bechmann, R. A. [at al.] // *Journal of Hepatology.* - 2012. - Vol. 56, № 4. - P. 952-964.
13. Czech M.P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes / M.P. Czech // *Nat. Med.* – 2017. – Vol. 23. – P. 804–814.
14. Samuel V.T. Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases / V.T. Samuel, G.I. Shulman // *Cell Metab.* – 2018. - № 27. – P. 22–41.

15. The Role of Nuclear Receptors in the Pathophysiology, Natural Course, and Drug Treatment of NAFLD in Humans / S. Ballestri [et al.] // *Adv Ther.* – 2016. – № 33. – P. 291–319.
16. Johnson A.M. The origins and drivers of insulin resistance / A.M. Johnson, J. M. Olefsky // *Cell.* – 2013. – № 152. – P. 673–684.
17. Haeusler R. A. Integrated control of hepatic lipogenesis versus glucose production requires FoxO transcription factors / R.A. Haeusler // *Nat. Commun.* – 2014. – № 5. – P. 5190.
18. Catrysse L. Inflammation and the metabolic syndrome: the tissue-specific functions of NF-kappaB / L. Catrysse, van Loo G. // *Trends Cell Biol.* – 2017. – № 27. – P. 417–429.
19. Haas J.T. Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease / J.T. Haas, S. Francque, B. Staels // *Annu. Rev. Physiol.* – 2016. – № 78. – P. 181–205.
20. Lallukka S. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes / S. Lallukka, H. Yki-Jarvinen // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – № 30. P. 385–395.
21. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome / A. Lonardo [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2015. – № 47. № 181–190.
22. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of liver biochemistry and histology / G. Bower [et al.] // *Obes Surg.* – 2015. – Vol. 25, № 12. – P. 2280–2289.
23. Independent Association Between Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Reduced Incidence of Type 2 Diabetes / H. Yamazaki [et al.] // *H. Diabetes Care.* – 2015. – № 38. – P. 1673–1679.
24. Transient remission of nonalcoholic fatty liver disease decreases the risk of incident type 2 diabetes mellitus in Japanese men / T. Fukuda T [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – № 28. – P. 1443–1449.
25. Clinical availability of nonalcoholic fatty liver disease as an early predictor of type 2 diabetes mellitus in Korean men: 5-year prospective cohort study / S.K. Park [et al.] // *Hepatology.* – 2013. – № 57. P. 1378–1383.
26. Canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, attenuates the development of hepatocellular carcinoma in a mouse model of human NASH / K. Shiba [et al.] // *Sci Rep.* – 2018. – № 8. – P. 2362.
27. The Effect of Bariatric Surgery on the Spectrum of Fatty Liver Disease / J. Can [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – PMID: PMC5061986.
28. Karpen S.J. Do therapeutic bile acids hit the sweet spot of glucose metabolism in NAFLD? / S.J. Karpen // *Gastroenterology.* – 2013. – № 145. – P. 508–10.

29. Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease / G. Porez et al. // *J Lipid Res.* – 2012. - № 53. – P. 1723–37.
30. Discovery of tropifexor (ljn452), a highly potent non-bile acid FXR agonist for the treatment of cholestatic liver diseases and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) / D.C. Tully [et al.] // *J Med Chem.* – 2017. № 60. – P. 9960–9973.
31. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease / S. Mudaliar [et al.] // *Gastroenterology.* – 2013. - № 145. – P. 574–582.
32. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis / A.J. Sanyal [et al.] // *N Engl J Med.* – 2010. - № 362. – P. 1675–1685.
33. Molecular mechanism of PPAR alpha action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease / M. Pawlak, P. Lefebvre, B. Staels // *J. Hepatol.* – 2015. - № 62. – P. 720–733.
34. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -delta, induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening / V. Ratziu // *Gastroenterology.* – 2015. - № 150. – P. 1147–1159.
35. Dual PPARa/g agonist saroglitazar improves liver histopathology and biochemistry in experimental NASH models / M.R. Jain [et al.] // *Liver Int.* – 2018. - № 38. – P. 1084–1094.
36. Drucker D.J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagonlike peptide-1 / D.J. Drucker // *Cell Metab.* – 2018. - № 27. – P. 740–756.
37. Glucagon-like peptide-1 receptor agonism improves metabolic, biochemical, and histopathological indices of nonalcoholic steatohepatitis in mice / J.L. Trevaskis [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2012. - № 302. – P. G762–G772.
38. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials / T. Vilsboll [et al.] // *BMJ.* – 2012. - № 344:d7771.
39. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study / M.J. Armstrong [et al.] // *Lancet.* – 2015. - [ePub Nov 19].
40. Pharmacological inhibition to examine the role of DGAT1 in dietary lipid absorption in rodents and humans / B.S. Maciejewski [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2013. - № 304ю –P. G958–G969.

41. Coenzyme A: diacylglycerol acyltransferase 1 inhibitor ameliorates obesity, liver steatosis, and lipid metabolism abnormality in KKAy mice fed high-fat or high-carbohydrate diets / T. Yamamoto [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2010. - № 640. – P. 243–249.

42. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis / K. Yamaguchi [et al.] // *Hepatology.* – 2007. - № 45. – P. 1366–1374.

43. Yang M. MOGAT2: a new therapeutic target for metabolic syndrome / M. Yang, J.T. Nickels // *Diseases.* – 2015. - № 3. – P. 176–192.

44. (2015). JTP-103237, a novel monoacylglycerol acyltransferase inhibitor, modulates fat absorption and prevents diet-induced obesity / C. Okuma [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2015. - № 758. – P. 72–81.

45. Ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, exhibits a prophylactic effect on hepatic steatosis and fibrosis induced by choline-deficient l-amino acid-defined diet in rats / Y. Hayashizaki-Someya [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2015. - № 754. – P. 19–24.

46. Finck B.N. Targeting Metabolism, Insulin Resistance, and Diabetes to Treat Nonalcoholic Steatohepatitis / B.N. Finck // *Diabetes.* – 2018. – Vol. 67, № 12ю – P. 2485-2493.

47. Loss of mitochondrial pyruvate carrier 2 in the liver leads to defects in gluconeogenesis and compensation via pyruvatealanine cycling / K.S. McCommis [et al.] // *Cell Metab.* – 2015. - № 22. – P. 682–694.

48. Targeting the mitochondrial pyruvate carrier attenuates fibrosis in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis / K.S. McCommis [et al.] // *Hepatology.* – 2017. - № 65. – P. 1543–1556.