



РОЛЬ АДИПОЦИТОКИНОВ, ГРЕЛИНА И ИНКРЕТИНОВ В ПРЕДИКЦИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ЕЕ ЛЕЧЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА

Бабенко А. Ю., Архипова А. Г., Байрашева В. К., Шляхто Е. В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства Здравоохранения России (Санкт-Петербург, Россия)

ROLE OF ADIPOCYTOKINES, GHRELIN AND INCRETINS IN PREDICATION OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND ITS TREATMENT IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Babenko A. Yu., Arhipova A. G., Bayrasheva V. K., Shlyakhto E. V.

Almazov National Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Для цитирования: Бабенко А. Ю., Архипова А. Г., Байрашева В. К., Шляхто Е. В. Роль адипоцитокинов, грелина и инкретин в предикции неалкогольной жировой болезни печени и ее лечении у пациентов с сд 2 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;150(2): 121–136.

For citation: Babenko A. Yu., Arhipova A. G., Bayrasheva V. K., Shlyakhto E. V. Role of adipocytokines, ghrelin and incretins in predication of non-alcoholic fatty liver disease and its treatment in patients with type2 diabetes. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;150(2): 121–136.

Бабенко А. Ю. — д.м.н., доцент, заведующая НИЛ диабетологии института эндокринологии НМИЦ им. В. А. Алмазова

Архипова А. Г. — лаборант исследователь института экспериментальной медицины НМИЦ им. В. А. Алмазова

Байрашева В. К. — н.с. НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии НМИЦ им. В. А. Алмазова

Шляхто Е. В. — д.м.н., академик РАН, Генеральный директор НМИЦ им. В. А. Алмазова

Babenko A. Yu. — MD, PhD, Head of the Research Laboratory of Diabetology at Institute of Endocrinology of Almazov National Medical Research Centre

Arhipova A. G. — laboratory research of Experimental Medicine Institute of Almazov National Medical Research Centre

Bayrasheva V. K. — researcher of the Research Laboratory of Metabolic Syndrome at Institute of Endocrinology of Almazov National Medical Research Centre

Shlyakhto E. V. — Academician of the Russian Academy of Science, Director General of the Almazov National Medical Research Centre

Бабенко Алина Юрьевна

Babenko Alina Yu.

alina_babenko@mail.ru

Резюме

Частота возникновения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) быстро растет во всем мире, став в настоящее время самой распространенной патологией печени. Ее объединяет с патологиями, входящими в состав метаболического синдрома (висцеральное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия и нарушения углеводного обмена) общая патогенетическая основа — инсулинрезистентность. С учетом высокой распространенности НАЖБП идентификация неинвазивных предикторов ее развития и, что особенно важно, ее прогрессии с развитием фиброза до цирроза, имеет ключевое значение. Уровень гормонов жировой ткани — адипоцитокинов, напрямую связан с выраженностью инсулинрезистентности и в высокой степени детерминирует процессы воспаления и фиброобразования в печени. Соответственно, данные гормоны являются хорошими кандидатами как на роль предикторов развития и прогрессии НАЖБП, так и на роль маркеров динамического контроля метаболических эффектов терапии. Гормоны, участвующие в регуляции пищевого поведения (лептин, грелин, глюкагоно-подобный пептид 1 типа) оказывают существенные эффекты на метаболизм жировой ткани и как ее чувствительность к инсулину, так и чувствительность к инсулину ткани печени. Их динамика в процессе терапии НАЖБП также может быть важным маркером ее эффективности.

Данный обзор посвящен роли адипоцитокинов и некоторых других гормонов, участвующих в регуляции чувствительности тканей к инсулину, процессов воспаления и фиброза в предикции развития, прогрессирования и ответе на терапию НАЖБП.

Ключевые слова. Неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа; ожирение; адипоцитокины; лептин; адипонектин; глюкагоноподобный пептид-1; грелин; инкретиномиметики; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Summary

Incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is growing rapidly throughout the world and has recently become the most common liver pathology. NAFLD's pathogenetic basis, which is insulin resistance, makes it similar to the metabolic syndrome diseases (visceral obesity, dyslipidemia, arterial hypertension and disorders of carbohydrate metabolism). High prevalence of NAFLD determines the importance of non-invasive predictors of its development and, particularly, of its progression to cirrhosis. Level of adipose tissue hormones (adipocytokines) is directly related to severity of insulin resistance and to high degree determines inflammation and fibrosis in liver. These hormones are good candidates both for predictors of NAFLD development and progression, and for markers of metabolic effects of therapy. Hormones involved in food behavior regulation (leptin, ghrelin, glucagon-like peptide type 1) have significant effects on adipose-tissue metabolism as well as adipose and liver tissue insulin sensitivity. Dynamics of these hormones in course of NAFLD treatment can also be an important marker of its effectiveness. This review explores the role of adipocytokines and other hormones in the insulin sensitivity, inflammation and fibrosis regulation in predicting development, progression and response to the therapy of NAFLD.

Key words. Non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus; obesity; adipocytokines; leptin; adiponectin; glucagon-like peptide-1; ghrelin; incretinomimetics; agonists of glucagon-like peptide-1 receptors

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является основной причиной хронической патологии печени как в РФ, так и в мире. Распространенность НАЖБП оценивают в среднем как 17–33% населения [1]. В РФ она составляет примерно 27% [2]. Понятие НАЖБП охватывает широкий спектр поражений печени от неалкогольной жировой дистрофии печени (НЖДП) – стеатогепатоза, трансформирующейся в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) примерно в 10–25% случаев, до прогрессирующего развития фиброза у 10–20% с исходом в цирроз и/или гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), которое происходит примерно у 5% пациентов с НАСГ [3,4,5].

Распространенность различных форм (стадий) НАЖБП зависит от интенсивности воздействия факторов риска. Факторы, детерминирующие риск развития и прогрессии НАЖБП, можно условно поделить на антропометрические (возраст, пол, раса), клинические (наличие ожирения, метаболического синдрома (МС), сахарного диабета 2 типа (СД2), другой патологии печени), биохимические (уровень триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), глюкозы, мочевой кислоты (МК)) гормональные (уровень инсулина, С-пептида, лептина, адипонектина) и расчетные индексы и шкалы (индекс НОМА-ИР, индекс QUICKI, шкала NAIR и др.). Идентификация факторов риска, которые в значимой степени являются и предикторами развития НАЖБП, и их коррекция в высокой степени определяет прогноз заболевания. Биопсия печени, хотя и остается общепринятым золотым стандартом диагностики НАЖБП, связана с рядом существенных проблем, таких как инвазивность процедуры и связанные с ней риски кровотечения, повреждения ткани и даже смерти; ограниченная информативность, так как биопсия оценивает только небольшую часть паренхимы печени, что снижает ее диагностическую ценность в диагностике, с учетом гетерогенности распределения и степени выраженности стеатогепатита/фиброза в печени. Кроме того, есть некоторый субъективизм в оценке и достаточно существенная вероятность получения недиагностичных

образцов. Принимая во внимание огромное число пациентов с НАЖБП, биопсия печени не может быть рутинным методом скрининга или диагностического исследования первой линии [5,6,7]. Соответственно, возможность точной предикции наличия НАЖБП и ее прогрессии в прогностически неблагоприятные стадии (развитие стеатогепатита, прогрессирующего фиброза) без выполнения биопсии печени является очень привлекательной опцией и задачей многих исследований.

Ожирение является одним из наиболее значимых клинических факторов риска НАЖБП [8]. В NICE guideline “Non-alcoholic fatty liver disease” 2016 [9], в 3-х исследованиях были представлены доказательства, что ИМТ является предиктором развития НАЖБП с отношением рисков (ОР) от 1,14 до 2,46. Даже при метаболически здоровом ожирении риск развития НАЖБП увеличен двукратно у пациентов с избыточным весом и в 3,55 раз – при ожирении [10]. В среднем НАЖБП обнаруживают у 70–80% тучных пациентов (ИМТ $\geq$ 30 кг/м²) и только у 16% людей с нормальным ИМТ и без факторов метаболического риска (дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), гиперурикемия и т.д.). Распространенность НАЖБП увеличивается по мере увеличения числа компонентов МС и тяжести ожирения [11]. В исследовании Machado M.V. и соавт. [12] гипертриглицеридемия (P=0.018) и метаболический синдром (P=0.040) были независимыми факторами, связанными с развитием НАСГ. При выраженном ожирении (ИМТ $\geq$ 35 кг/м²) распространенность НАЖБП достигает 90%. Важное значение имеет характер ожирения: с развитием НАЖБП ассоциировано висцеральное (центральное) ожирение, самым простым и доступным методом диагностики которого является либо оценка объема талии ($\geq$ 102 см у мужчин, $\geq$ 88 см у женщин для европеоидов), либо оценка отношения объема талии (ОТ) к объему бедер (ОБ). Для висцерального ожирения характерно отношение $>0,9$. По данным Dixon J.B. и соавт. [13] у пациентов с выраженным ожирением (ИМТ $\geq$ 35 кг/м²) этот показатель (ОТ/ОБ $>0,9$) оказался самым значимым клиническим

предиктором выявления НЖДП. В этом же исследовании сочетание трех факторов – индекс НОМА-IR > 5.0, уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) > 40 мМЕ/л и АГ – имели наибольшую предикторную ценность для развития НЖДП (стеатогепатоза). Сочетание этих трех показателей у пациентов предсказывало выявление НЖДП на биопсии в 100% случаев, а наличие 2-х из 3-х – обеспечивало чувствительность 80% и специфичность 89%. В этом исследовании из клинических предикторов только диагноз СД2 и отношение ОТ/ОБ выше нормы были независимыми предикторами стеатогепатоза, АГ независимым предиктором не являлась. Данные 2-х высококачественных исследований, анализировавших предикторы развития НАЖБП, обозначили ОТ как предиктор развития НАЖБП (А5-гайд) [9]. Stranges S. и соавт. [14] также пришли к заключению, что не ИМТ, а ОТ максимально коррелирует с уровнями АЛТ и γ -глутаминтранспептидазы (ГГТП) у пациентов с ранее недиагностированной НАЖБП. У пациентов с СД2 распространенность НАЖБП составляет 60–80% (80% при наличии ожирения) [15]. Следует отметить, что СД2 вносит очень значительный вклад в повышение риска развития таких проявлений НАЖБП как стеатогепатит, фиброз и цирроз, с более высоким риском развития ГЦК [16]. Так, имеется лишь 2–3-кратное увеличение риска стеатоза печени у пациентов с СД2 по сравнению с общей популяцией, а риск стеатогепатита (НАСГ) увеличен в 4–5 раз (3–5% в общей популяции и 12–40% – у пациентов с СД2 [17]. Интересен тот факт, что хотя наличие СД2 было достоверным предиктором как для НЖДП, так и для выявления воспаления и фиброза на биопсии печени, ни уровень глюкозы натощак, ни уровень HbA1c не вошли в число достоверных предикторов.

Авторы NICE guideline «Non-alcoholic fatty liver disease» пришли к выводу, что факторами риска, которые заслуживают быть включенными в экономическое моделирование как прогнозирующие факторы НАЖБП для взрослых, являются (из клинических факторов): СД2, высокий ИМТ (≥ 30 кг/м² – ожирение), увеличение окружности талии (≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин – висцеральное ожирение) и присутствие МС (по критериям NCEP). Из биохимических факторов были включены высокий уровень триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л) и низкий – ХС-ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин, $1,3$ ммоль/л у женщин). Авторы этих рекомендаций не сочли убедительными данные ни одного из исследований по предикции развития стеатогепатита и фиброза у пациентов с НАЖБП. Однако ими не были проанализированы гормональные предикторы НАЖБП.

Как уже отмечено, висцеральное ожирение и связанный с ним МС (дислипидемия и СД2) являются самыми значимыми клиническими модифицируемыми факторами риска НАЖБП, ответственными как за развитие НЖДП, так и за ее прогрессию до НАСГ и печеночного фиброза и имеют с ней общую патогенетическую основу – инсулинрезистентность.

Многие авторы рассматривают НАЖБП либо как одно из проявлений, либо как осложнение МС, заболевания, в основе которого лежит висцеральное ожирение и инсулинрезистентность. Увеличение объема висцеральной (белой) жировой ткани (ВЖТ), которое происходит при висцеральном ожирении, характеризуется дисбалансом липидного метаболизма с растормаживанием липогенеза и повышением уровня жирных кислот (ЖК) в циркуляции. Установлено, что при ожирении антилипидитическая активность инсулина обратно коррелирует с количеством висцеральной, но не подкожной жировой ткани [18,19]. Эта особенность ВЖТ, также как особенности продукции в ней адипоцитокинов (значительно более высокая продукция провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли (TNF)- α и интерлейкина (IL)-6), делают ее ответственной за развитие многочисленных метаболических нарушений, ассоциированных с МС. Из гормональных изменений НАЖБП характеризуется адаптивной гиперинсулинемией и повышением уровня С-пептида вследствие инсулинрезистентности, снижением уровня адипонектина и повышением лептина [20,21], а также повышением уровня глюкагона с измененным отношением инсулин/глюкагон [22].

Гепатоциты непосредственно подвергаются избыточному поступлению ЖК и продуктов висцеральных адипоцитов (адипоцитокинов и провоспалительных цитокинов), поступающих в портальный кровоток. Хронический избыток ЖК ведет к усилению печеночного глюконеогенеза и формированию дефицита ферментов, участвующих в окислении ЖК, что ведет к их накоплению в печеночной ткани, вызывая развитие стеатоза и ИР. Таким образом, как печеночная, так и системная ИР является важнейшим фактором риска и достоверным предиктором НАЖБП. В ранее цитированной работе Dixon J.B. и соавт. качестве независимых биохимических предикторов наличия прогрессирования специфического для НАЖБП перикаллярного фиброза выступали АЛТ > 40 и уровень С-пептида: все пациенты с прогрессирующим фиброзом имели уровень С-пептида выше верхнего предела референсных значений – 1324 пмоль/л [23].

Адипокины и цитокины, продуцируемые висцеральной жировой тканью и поступающие в печень через портальную систему, играют ключевую роль в развитии инсулинрезистентности (ИР) и метаболических последствиях, таких как дислипидемия, гипергликемия и НАЖБП. Основные адипоцитокины, вовлеченные в развитие печеночной ИР, включают адипонектин, лептин, резистин, TNF- α и IL-6. Наиболее изучена в патогенезе НАЖБП роль адипонектина – сенситайзера инсулина и лептина. Они участвуют в различных биологических процессах, включая ангиогенез, вазомоторику и воспаление. Адипонектин – модулятор множества метаболических процессов, таких как регулирование метаболизма глюкозы и ЖК. Он считается антидиабетическим, антиатерогенным и противовоспалительным гормоном, уровень которого в циркуляции сильно положительно коррелирует с чувствительностью тканей

к инсулину [24]. В отличие от большинства адипокинов, продукция адипонектина и экспрессия его рецептора в печени обратно пропорционально связаны с массой ВЖТ и выраженностью воспаления в печени [25]. Уровень адипонектина в крови мало зависит от возраста, приема пищи [26], но существенно ингибируется TNF- α и IL-6 [27, 28, 29, 30]. Адипонектин увеличивает экспрессию генов, кодирующих белки, ответственные за транспорт ЖК и их окисление в печени [31], путем активации фактора транскрипции PPAR- α [32]. Адипонектин обладает протекторным действием в отношении печеночного воспаления и фиброгенеза [33]. Адипонектин подавляет развитие печеночного фиброза через множественные механизмы, как прямо влияя на звездчатые клетки Купфера (зКК), так и косвенно, через свои противовоспалительные эффекты [34,35]. Соответственно, низкий уровень адипонектина ассоциирован с печеночной ИР, увеличением содержания жира в печени и развитием НАЖБП. В своем исследовании Savvidou S. и соавт. [36], используя многофакторный регрессионный анализ, установили, что низкая концентрация адипонектина, отношение АЛТ/АСТ < 1 и отношение ОТ/ОБ > 1 являются независимыми предикторами прогрессирующего фиброза. Shimada M. и соавт. [37] отметили, что объединенная оценка уровня адипонектина, НОМА-IR и уровня коллагена типа IV сыворотки 7S может предсказать 90% случаев ранних стадий НАЖБП. Уровень адипонектина < 23 нг/мл прогнозирует развитие НАСГ (ОР 12.95, $P < 0.001$) и является признанным предиктором развития и прогрессии фиброза при НАЖБП [9].

Лептин обладает широким спектром биологических эффектов, участвует в регуляции энергетического баланса и аппетита, а также предотвращает накопление липидов в печени и улучшает чувствительность тканей к инсулину при нормальной массе тела, ингибируя активность стеарил-КоА десатуразы – ключевого фермента, катализирующего реакцию, лимитирующую синтез ЖК [38]. Экспрессия лептина в адипоцитах прямо зависит от количества депонированной энергии в белой жировой ткани и степени гипертрофии адипоцитов [39, 40, 41]. Однако при ожирении, которое характеризуется центральной и периферической резистентностью к лептину, как и при НАЖБП, несмотря на высокий уровень лептина в циркуляции, его эффекты снижены [42,43]. В тоже время лептин влияет на активность звездчатых клеток печени, усиливая развитие фиброза в печени путем индукции секреции TGF- β 1 и фактора роста соединительной ткани в клетках Купфера [44]. Таким образом, в отличие от адипонектина лептин является профиброгенным фактором, а его уровень прямо коррелирует как с ИМТ, так и с тяжестью фиброза ($p=0.053$) [9].

Как уже отмечено, ВЖТ характеризуется высокой продукцией TNF- α , который подавляет выработку адипонектина, снижение которого сопровождается усилением печеночной ИР и увеличением содержания жира в печени [45].

Другие адипоцитокнины, такие как резистин, висфатин, оментин, фетuin и адиполин также могут играть роль в патогенезе НАЖБП. Резистин

получил свое название именно благодаря способности вызывать ИР. Его роль в патогенезе НАЖБП менее изучена, однако негативные эффекты на чувствительность печени к инсулину, воспаление, атерогенез и фиброз хорошо установлены [46, 47, 48, 49, 50, 51]. В качестве возможных молекулярных мишеней резистина рассматривают АМФ-активируемую протеинкиназу (АМПК), фосфорилирование и активацию которой в печени и мышцах он ингибирует [52]. Кроме того, резистин индуцирует синтез белка-супрессора цитокинового сигнала (SOCS3) в жировой ткани и печени помимо ингибирования инсулинового сигнала [53]. Секретция резистина при повреждении печеночной ткани положительно коррелирует с такими гистологическими маркерами воспаления, как инфильтрация CD43-клетками. В целом резистин считается гормоном, вовлеченным в наибольшей степени в процессы воспаления, а не регуляции массы тела. Это подтверждается и отсутствием уменьшения уровня резистина при снижении массы тела [54]. Имеются единичные сообщения о повышении уровня резистина при НАЖБП по сравнению с пациентами с сопоставимой массой тела, но без НАЖБП [55]. Висфатин, белок, преимущественно продуцируемый именно в ВЖТ, по мнению Aller R. и соавт., может предсказать наличие портального воспаления у пациентов НАЖБП [56]. Висфатин усиливает глюконеогенез, воспаление и фиброз в печени, а повышение уровней оментина и адиполина при НАЖБП предсказывает баллонирование гепатоцитов [57]. Обсуждая эффекты адипоцитокнинов на печень, нельзя не упомянуть ретинол-связывающий белок (РСБ) – небольшой транспортный белок из семейства липокалинов, который продуцируется в основном гепатоцитами [58] и в меньшей степени – адипоцитами [59]. Его экспрессия адипоцитами дозозависимо индуцируется лептином [60]. РСБ расценен как перспективный маркер ИР и СД 2 типа [61, 62, 63]. Изменение концентрации в крови РСБ предсказывает ухудшение чувствительности к инсулину с большей специфичностью, чем лептин, адипонектин и интерлейкин-6 [64, 65]. Связывание РСБ с рецептором в печени индуцирует экспрессию печеночного глюконеогенного фермента фосфоинозитол-3-киназы (PI3K), нарушает передачу сигналов инсулина в мышцах и уменьшает стимулированное инсулином поглощение глюкозы [66]. Как уже отмечено ранее, из гормональных факторов существенное влияние на развитие НАЖБП оказывают гипергликемия и адаптивная гиперинсулинемия, являющаяся проявлением инсулинрезистентности [67]. Гиперинсулинемия приводит к ир-регуляции транскрипционных факторов, регулирующих липогенез и ингибирование β -окисления СЖК, усиливая накопление жира в печени [68]. Содержание жира в печени в свою очередь является главной детерминантой прогрессии НАЖБП в стеатогепатит, фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [69].

Между тем, ВЖТ влияет на развитие НАЖБП, не только являясь источником ЖК и адипоцитокнинов, но и регулируя продукцию грелина. Несмотря на то, что к настоящему моменту известно более 40 биологически активных веществ, влияющих

на потребление пищи, только грелин проявил себя как орексигенный гормон, стимулирующий аппетит и чувство голода. Грелин синтезируется преимущественно в желудке и находится в циркуляции в двух различных формах – ацилированной и неацилированной, которые, похоже, имеют антагонистические действия [70]. Ацилированный грелин связывается с рецептором GHSR1a и обеспечивает стимуляцию секреции гормона роста из гипофиза, чувства голода и приема пищи и регулирование энергетического гомеостаза [71, 72, 73], играет роль в пищеварении, воспалении, метаболизме глюкозы и липидов, клеточной пролиферации [74, 75, 76]. У пациентов с ожирением имеет место грелин-резистентность и потребление пищи не снижает выработку грелина, как у здоровых людей, что приводит к гиперфагии и перееданию. При этом, у большинства пациентов с ожирением уровень грелина натощак существенно снижен и отрицательно коррелирует с индексом массы тела, количеством жира в организме (% жировой массы) и уровнями инсулина и лептина натощак, а в постпищевом статусе отмечено недостаточное его снижение, что может способствовать увеличенному потреблению пищи из-за отсутствия своевременного появления чувства насыщения. Роль грелина в развитии НАЖБП мало изучена, но по данным Machado M.V. и соавт., формула, включающая лептин, адипонектин и грелин, позволяет прогнозировать развитие НАСГ с чувствительностью 81.8%, и специфичностью 76.1% [77]. Учитывая способность грелина индуцировать секрецию TNF-α и IL-6, он может вносить вклад в прогрессию воспаления. [76]

В недавних исследованиях установлено, что рецепторы к продуцируемому в L-клетках дистального отдела кишечника инкретину (интестинальный регулятор секреции инсулина) глюкагоноподобному пептиду 1 типа (ГПП-1) [78] Активация печеночных рецепторов ГПП-1 связана с важными эффектами на метаболизм липидов в печени, включая улучшение β-окисления ЖК путем усиления экспрессии PPARα, оксидазы ацил-кофермента (ACOX) и карнитин пальмитоил-трансферазы 1A (CPT1A) – ключевых ферментов β-окисления ЖК. ГПП-1 увеличивает фосфорилирование AMPK в гепатоцитах, что полностью изменяет печеночный стеатоз, стимулируя окисление ЖК [79]. Активация рецепторов ГПП-1 также ведет к повышению чувствительности к инсулину в печени и уменьшает печеночную продукцию глюкозы в гиперинсулинемическом состоянии. В исследовании Bernsmeier C. и соавт. уровень ГПП-1 у пациентов с НЖДП или НАСГ и у здоровых людей в стандартном пероральном глюкозотолерантном тесте отличался [80]. Индуцированная глюкозой секреция ГПП-1 была резко снижена у пациентов с НАЖБП, предполагая наличие его дефицита. Активность дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), инактивирующей ГПП-1, напротив, повышена в печени при НАЖБП и коррелирует с маркерами повреждения печени, выраженностью гистологических изменений и инсулинрезистентности у пациентов с НАЖБП [81]. И, наконец, экспрессия рГПП-1 в печени у пациентов с НАСГ значительно ниже, чем у здоровых

[82]. Представленные данные свидетельствуют о существенной роли дефицита эффектов ГПП-1 в патогенезе НАЖБП.

Изучение механизмов позитивного влияния физической активности на течение НАЖБП выявило новую группу биологически активных веществ, вырабатываемых в мышцах – миокинов, роль одного из которых – иризина продемонстрирована при НАЖБП [22].

Таким образом, в настоящее время существует достаточно существенный выбор неинвазивных и достаточно доступных в реальной клинической практике методов выявления НАЖБП. Сочетание ожирения с ИМТ > 35 кг/м², СД2 и АГ позволяет предполагать наличие НАЖБП (стеатогепатоза) с близкой к 100% вероятностью. Гормональные предикторы изучены в меньшей степени, однако уже сейчас не вызывает сомнений высокая ценность в этом аспекте выявления гиперинсулинемии, инсулинрезистентности и изменение профиля адипоцитокинов. Так, индекс НОМА-IR > 5.0 делает еще более убедительным наличие стеатогепатоза без выполнения биопсии печени, а уровень С-пептида > 1324 пмоль/л и низкий уровень адипонектина (< 23 нг/мл) продемонстрировали высокую точность при оценке риска развития стеатогепатита и прогрессирующего фиброза. Оценка уровней лептина и грелина совместно с адипонектином также помогает в предикции развития НАСГ и фиброза.

Снижение риска прогрессирования НЖДП к стеатогепатиту и развитие фиброза является ведущей целью в лечении НАЖБП.

Лечение НАЖБП обязательно включает снижение веса путем изменения образа жизни, медикаментозного лечения и бариатрической хирургии.

Оптимальным методом снижения массы тела, несомненно, является изменение образа жизни, гипокалорийное питание и физическая активность. Многочисленные исследования продемонстрировали, что снижение массы тела на 5–10%, значительно уменьшает содержание триглицеридов в печени (ТгП) (~ на 40%) [8,83] и процент уменьшения ТгП пропорционален величине потери веса [84]. В исследовании Promrat K. и соавт. [85] помимо снижения содержания ТгП при сокращении массы тела ≥ 9% отмечалась существенная гистологическая положительная динамика стеатоза, некроза и воспаления у пациентов с НАЖБП без СД2 [85]. Физическая активность может улучшить эффект как снижения веса, так и позитивной динамики проявлений НАЖБП благодаря эффектам миокинов (иризина) [86]. Однако опыт многолетних наблюдений показал, что длительно поддерживать здоровый образ жизни и сохранять достигнутое снижение веса может лишь небольшой процент пациентов. Так, по данным мета-анализа, представленного Mann T. и соавт. около двух третей пациентов, успешно снизивших вес при соблюдении гипокалорийной диеты и изменении образа жизни, в последующие 4–7 лет набирали больший вес, чем имели до вмешательства [87]. Основной причиной такого «рикошета» является индукция физиологического ответа на снижение веса с повышением продукции

Таблица 1.
Препараты, имеющие потенциал в лечении неалкогольной жировой болезни печени и их основные эффекты (с изменениями и дополнениями из [89])

Примечания:
А – НАЖБП подтверждена при гистологическом исследовании;
В – НАЖБП подтверждена визуально (УЗИ, МРТ, КТ).
ГИП – глюкозозависимый инсулиотропный пептид.

Класс	Метаболический эффект	Эффекты на адипоцитокины и инкретины	Стеатоз	Воспаление	Фиброз	Доказанность РКИ
Бигуаниды (метформин)	↓ Продукции глюкозы печенью	↑ эндогенного ГПП-1	↓ а, в	↔	↔	нет
Глитазоны: пиоглитазон росиглитазон	↑ чувствительности жировой, печеночной и мышечной тканей к инсулину.	↑ адипонектина ↓ РСБ	↓ а, в	↓	↔	да
аГПП-1: эксенатид лираглутид	↑↑ активации рецепторов ГПП-1	↑↑ активации рецепторов ГПП-1	↓ в ↓ а, в	↓	↔	да
иДПП-4: ситаглиптин вилдаглиптин	↓ деградации эндогенного ГПП-1 и ГИП	↑ эндогенного ГПП-1 и ГИП	неизв ↓ в	неизв	неизв	нет
Глифлозины эмпаглифлозин дапаглифлозин канаглифлозин	↓ почечной реабсорбции глюкозы	↑ эндогенного ГПП-1	неизв	неизв	неизв	нет
Антиоксиданты Вит.Е	↓ пероксидации липидов ↓ продукции цитокинов	↓ TNF-а, IL-6	↓ а, в	↓	↔	да
Гиполипидемические: Статины, Фибраты Омега-3-ПНЖК	↓ синтеза ХС ↓ активности HMG CoA ре- дуктазы ↓ секреции ЛПОНП ↓ синтеза ЛПОНП Аро В	↓ TNF-а, IL-6	↔ а, в ↔ в ↔ а, в	↔ неизв ↔	↔ неизв ↔	нет
Неселективные PDE ингибиторы (пентоксифиллин)	↓ TNF α ↑ внутриклеточной цАМФ	↓ TNF α	↓	↓	↔	нет
Агонисты FXR рецепторов (обетихоловая кислота)	↑ печеночной чувствительности к инсулину	↓ инсулина	↓ а	↓	↓	II фаза

грелина и снижением выработки анорексигенных гормонов, в частности, лептина и ГПП-1 [88, 89] с развитием гиперфагии, характерной для пациентов с ожирением в процессе снижения веса. Действительно, большинство исследований демонстрируют снижение уровня лептина при уменьшении веса на диете и изменении образа жизни, так и после бариатрических вмешательств. Уровень адипонектина, наоборот, повышается на фоне диеты и повышения физической активности, но далеко не всегда после вес-снижающего хирургического вмешательства, что свидетельствует о зависимости его динамики от способа снижения веса. Согласно нашим данным, пациенты с крайне высоким риском НАЖБП, а именно, с ИМТ≥35 кг/м², НОМА-IR > 5.0, СД2, ДЛП и АГ, имели более низкий уровень грелина натощак и недостаточное его снижение в постпищевом статусе по сравнению со здоровыми людьми [90]. В исследовании Crujeiras с соавт., было отмечено, что у мужчин с ожирением низкий уровень грелина как до лечения, так и через 8 недель диетотерапии был связан с повышенным риском возврата потерянного веса [91].

Отсутствие стойкого снижения веса на изменении образа жизни у большинства пациентов

с ожирением поднимает вопрос о привлечении дополнительных лечебных опций, способных нивелировать описанные гормональные изменения и помочь пациенту удержать и усилить результат. Множество препаратов оценивались в лечении НАЖБП, включая препараты урсодехолиевой кислоты, антиоксиданты (витамин Е, селен, бетаин), пентоксифиллин, гиполипидемические препараты (статины, омега-3-ПНЖК, фибраты), гипотензивные препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ингибиторы АПФ, и антагонисты рецепторов ангиотензина II), α-блокаторы, орлистат, сенситайзеры инсулина, представленные двумя группами – глитазоны (приоритетно пиоглитазон) и бигуаниды (метформин) [92]. Сейчас пристальный интерес вызывают новые группы антидиабетических препаратов – инкретиномиметики, включающие агонисты рецепторов ГПП-1(аГПП1) и ингибиторы ДПП-4 (иДПП4) [93,94]. Убедительные доказательства в улучшении течения и прогноза НАЖБП получены для очень ограниченного числа препаратов: витамин Е – у пациентов без СД2, у глитазонов – вне зависимости от наличия СД2, и совсем недавно – у аГПП1 лираглутида [93].

Сравнительный анализ исследованных препаратов показал, что лишь 4 из них оказывают положительные эффекты на воспаление при НАЖБП (таблица 1) [92].

Из вес-снижающих препаратов только по орлистату (ингибитор панкреатической липазы) представлено одно рандомизированное клиническое исследование (РКИ) [95]. Его результаты продемонстрировали четкую зависимость эффекта на течение НАЖБП от потери веса: у пациентов, снизивших вес на 9% и более отмечалось уменьшение гистологических признаков НАСГ, баллонирования гепатоцитов и воспаления ($p < 0.001$) по сравнению с пациентами, не достигшими существенной потери веса, что свидетельствует об отсутствии собственных позитивных эффектов на НАЖБП. В РФ, кроме орлистата, для лечения ожирения зарегистрированы метформин и агонист ГПП-1 лираглутид в дозе 3 мг. Между тем, несколько недавних крупных метаанализов, включавших хорошо контролируемые РКИ, пришли к заключению, что метформин не эффективен для лечения НАЖБП [96,97]. Противоречивость более ранних результатов связана с тем, что потеря веса на метформине носит весьма вариабельный характер и положительный результат тоже отмечался в работах с более существенной потерей веса. Так, в исследовании Loomba R. и соавт., корреляция гистологической динамики с потерей веса была очень высока ($r = 0.79$, $p < 0.0001$) и значимое улучшение НАЖБП произошло у пациентов, которые потеряли $\geq 5\%$ массы тела [98]. Лираглутид в дозе 3 мг пока не оценен в крупных РКИ как препарат для лечения НАЖБП хотя перспективы его достаточно высоки, учитывая результаты по оценке данного препарата в дозе 1,8 мг (зарегистрирован для лечения СД2), которые будут обсуждены далее.

Из группы антиоксидантов только витамин Е продемонстрировал позитивные эффекты на течение НАЖБП, благодаря снижению провоспалительных цитокинов (таблица).

Учитывая, что наличие и количество компонентов МС является одним из наиболее существенных факторов риска НАЖБП, их адекватное лечение рассматривается как опция для воздействия на НАЖБП.

Из антигипертензивных препаратов наибольший интерес вызывают блокаторы РААС, учитывая, что повышение уровня ангиотензина II, продемонстрированное при АГ [99,100], сопровождается усилением продукции профиброгенного цитокина TGF- β 1, который вносит вклад в активацию печеночных звездчатых клеток. Между тем, представленные в настоящее время результаты исследований обладают весьма скромной доказательностью. Так, в очень маленьком (7 пациентов) не контролируемом исследовании отмечено уменьшение биохимических маркеров печеночного фиброза, уровня TGF- β 1 в плазме и улучшение проявлений воспаления и фиброза в печени по данным биопсии у четырех пациентов на терапии лозартаном в течение 48 недель [101]. Тем не менее, в японских рекомендациях предлагается использовать антагонисты рецепторов ангиотензина II для лечения пациентов НАСГ с АГ [102].

Аналогичным образом, оценка различных групп гиполипидемических препаратов (омега-3-ПНЖК, статины, эзетимиб) не продемонстрировала существенных эффектов на течение НАЖБП. Фибраты, учитывая механизм их действия (активация рецепторов PPAR α) и доказанную способность снижать продукцию провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , вызывали наибольшие надежды. В исследованиях на животных они показали способность уменьшать выраженность стеатогепатита и фиброза [103], однако несмотря на существенные позитивные эффекты на типичные для МС липидные нарушения (снижение ТГ, повышение уровня ХС-ЛПВП) и сердечно-сосудистые исходы у пациентов СД2 с уровнем ТГ выше 2,26 ммоль/л, данные препараты не смогли продемонстрировать улучшения печеночной инсулинрезистентности и проявлений НАЖБП [104].

При очень значимом количестве проведенных исследований по воздействию различных препаратов на течение НАЖБП, лишь несколько исследований сосредоточились на подходах к лечению пациентов с СД2. В настоящий момент в РКИ продемонстрировали способность значительно улучшить гистологию печени у пациентов с СД2 и НАЖБП лишь пиоглитазон и лираглутид [105].

Хотя метформин не смог улучшить гистологическую картину при НАЖБП, наличие у него позитивных эффектов на ИР, уровень гликемии, трансаминаз, безопасность его использования даже у пациентов с циррозом печени, а также способность снижать риск развития ГЦК у пациентов СД2, обеспечило ему место в лечении пациентов с СД2 или НТГ с НАЖБП [106].

В тоже время, пиоглитазон, несмотря на отрицательный эффект на массу тела, продемонстрировал значимое улучшение гистологических проявлений НАЖБП у пациентов как с СД2 ($p = 0.001$ против плацебо), так и без него [107, 108], в отличие от витамина Е, эффективность которого доказана только на пациентах без СД2 [107]. Обращает на себя внимание тот факт, что эффекты глитазонов ассоциированы не только с улучшением чувствительности к инсулину во всех тканях, но и с существенным повышением уровня адипонектина и снижением РСБ [109, 110, 111]. При этом значимого изменения уровней лептина, грелина, резистина и провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6) не происходит [109, 110, 111]. Однако широкое использование глитазонов в лечении пациентов с СД2 типа 1 и НАЖБП существенно ограничено из-за негативных эффектов этой группы препаратов на вес (прибавка в среднем на 3–4 кг/год), задержку жидкости с декомпенсацией сердечной недостаточности и потерей костной массы у постменопаузальных женщин.

Новой привлекательной терапевтической опцией для лечения пациентов с СД2 и НАЖБП могут стать агПП1, благодаря своим многочисленным позитивным метаболическим эффектам: глюкозомедиатируемая секреция инсулина, ингибирование секреции глюкагона (нормализация отношения глюкагона к инсулину) снижение систолического АД, ингибирование печеночной

продукции глюкозы, снижение содержания жира в печени и ВЖТ, снижение аппетита и массы тела, улучшение липидных параметров. В многочисленных исследованиях на животных показано, что агППП-1 улучшают печеночную чувствительность к инсулину и уменьшают стеатоз [112, 113] и даже фиброз [114] в печени.

В настоящее время идет накопление данных о влиянии данной группы препаратов на течение НАЖБП у пациентов с СД2 типа и первые позитивные результаты уже представлены. Так, метаанализ исследований LEADER продемонстрировал существенное уменьшение уровня аминотрансфераз в плазме и печеночного стеатоза по данным КТ на наиболее высокой дозе лираглутида (1.8 мг) [115]. Однако, это различие не было значимым после поправки на вес ($p = 0.25$) или НвА1с ($p = 0.93$), предполагая, что эффект опосредован этими факторами. В более раннем исследовании Cuthbertson D. J. и соавт. [116] найдено, что 6 месячная терапия агППП-1 (19 пациентов получали эксенатид и 6 лираглутид) сопровождалась существенной потерей веса (-5.0 кг), снижением НвА1с на 1.6% и уменьшением ТгП на 42% (для всех $p < 0.001$). Между тем, сокращение ТгП, коррелировало с НвА1с ($r = 0.49$; $p = 0.01$), но не с изменением массы тела и/или висцеральной или подкожной жировой ткани. Наконец, наиболее крупное на данный момент времени исследование LEAN (Liraglutide Efficacy and Action in Non-alcoholic steatohepatitis) продемонстрировало значимое улучшение гистологических признаков в группе из 52 пациентов с доказанной биопсией НАЖБП, получавших в течение 48 недель лираглутид в дозе 1.8 мг в день [117]. При этом, у 39% пациентов, получавших лираглутид, отмечалось разрешение НАЖБП (определено как исчезновение гепатоцитов с баллонированием, без прогрессии фиброза) по сравнению с только 9% в группе плацебо. Хотя проявления фиброза не улучшались на лираглутиде, его прогрессирование отмечалось значительно реже, чем в группе плацебо ($p = 0.04$). По нашим данным, на терапии агППП-1 (как лираглутидом, так и эксенатидом) отмечалось значимое улучшение чувствительности тканей к инсулину (снижение НОМА-IR с 5,9 до 3,9, $p = 0,02$) и отсутствие существенной динамики уровня грелина натощак [118]. Отсутствие адекватного снижения уровня грелина в постпищевом статусе и низкий уровень ГПП-1 натощак выступали в качестве отрицательных предикторов эффективности вес-снижающей терапии. Недавние исследования показали, что ГПП-1 ингибирует аппетит частично путем регуляции количества растворимых рецепторов лептина (soluble leptin receptors) [119]. Так, введение агППП-1 ингибировало увеличение растворимых рецепторов лептина, индуцированное снижением массы тела, тем самым сохраняя уровень свободного лептина и предотвращая набор массы тела, что было показано в работе Iepson E. W. с соавт. [120]. Введение 1,2 мг лираглутида в течение 1 года пациентам, предварительно потерявшим более 12% массы тела на фоне низкокалорийной диеты, позволило удерживать массу тела за счет уменьшения лептинрезистентности в отличие от

группы плацебо [120]. Однако предикторная роль в отношении эффективности лечения уровня этих гормонов до вмешательства не установлена.

Пациенты, перенесшие бариатрические вмешательства, характеризуются выраженной потерей веса и существенной позитивной динамикой проявлений НАЖБП, ассоциированной с выраженными изменениями уровня адипоцитокинов (таблица). Противоречивыми остаются данные по динамике фиброза после бариатрических вмешательств [121, 122].

Ингибиторы ДПП-4 обладают однонаправленными, хотя и более слабыми эффектами на активность ГПП1. Однако их потенциал НАЖБП пока не изучен, хотя положительные эффекты отмечены в экспериментальных исследованиях. Снижение уровня АЛТ было отмечено в некоторых, но не во всех исследованиях с ситаглиптином. Терапия вилдаглиптином в течение 6 месяцев сопровождалась не только уменьшением концентрации АЛТ в плазме, но и выраженности НАСГ оцененного по содержанию триглицерида печени (с 7.3 до 5.3% (норма $<5.5\%$) по МРТ. Уменьшение ТгП коррелировало с уровнем глюкозы натощак, но не с потерей веса. [92]. Небольшое РКИ позволяет предположить наличие у некоторых иДПП-4 собственных эффектов на уровень адипоцитокинов. В этом исследовании пациенты с СД2, получавшие комбинацию пиоглитазона с ситаглиптином затем переводились на комбинацию пиоглитазона в прежней дозе с алоглиптином, что сопровождалось дополнительным повышением уровня адипонектина с $6,9 \pm 3,6$ мкг/мл до $8,2 \pm 4,0$ мкг/мл ($P = 0,0045$) [123]. Однако дизайн исследования не дает полной уверенности, что это было вызвано изменением иДПП-4, а не пролонгацией терапии пиоглитазоном. РКИ, исследующие гистологию печени на терапии иДПП-4 пока не представлены.

Ингибиторы натрий-глюкозных ко-транспортеров 2 (иНГКТ2, глифлозины) – самая новая по времени регистрации в РФ группа антидиабетических препаратов. Эти препараты подавляют реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почки, снижая уровни глюкозы в крови. Их использование приводит к снижению веса из-за потери калорий с мочой. Дополнительные метаболические эффекты включают умеренное снижение АД и уровня мочевой кислоты, а также повышение β -окисления в печени ЖК с повышением образования β -гидроксibuтирата. Несмотря на малый срок их изучения, уже имеются данные о снижении сердечно-сосудистой смертности. Эта группа препаратов представляет интерес для изучения эффектов на НАЖБП, так как в исследованиях на животных уже отмечены позитивные эффекты на НАСГ. На терапии кана- или дапаглифлозином отмечено снижение уровня АЛТ, но исследований с оценкой гистологических изменений пока не представлено [92]. Канаглифлозин увеличивает концентрации ГПП-1 в ранней фазе его постпрандиальной секреции как у здоровых людей [124], так и у пациентов с диабетом тип 2 [125]. Аналогичные данные были получены на эмпаглифлозине [126].

Заключение

Представленные данные позволяют утверждать, что изменение уровня адипоцитокинов у пациентов с НАЖБП может использоваться в качестве неинвазивного маркера развития прогрессии фиброза. В наибольшей степени на роль такого маркера претендует адипонектин, низкий уровень которого очень значимо связан с прогрессией воспаления и фиброза в печени. Из используемых для лечения НАЖБП препаратов, в частности антидиабетических средств, наиболее успешно позволяют уменьшить не только стеатогепатоз, но и воспалительные

изменения те из них, что оказывают позитивное влияние на уровень адипонектина и или провоспалительных цитокинов. Такие эффекты отмечены у витамина Е (снижает уровень TNF-α, IL-6), глитазонов (повышают уровень адипонектина, с незначительным снижением TNF-α, IL-6). Новые препараты, повышающие активность ГПП-1, представляют собой очень привлекательную перспективу в лечении НАЖБП с учетом их способности улучшать и метаболические параметры (вес, АД, липиды) и уровень адипоцитокинов.

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках реализации научного проекта, поддержанного грантом Российского научного фонда (соглашение № 17-75-30052).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанного с написанием рукописи.

Литература

1. *Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. et al.* Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos Nutrition and Liver Study. *Hepatology*, 2005, vol. 4, pp. 44–52.
2. *Drapkina O.M., Ivashkin V.T.* Epidemiological features of nonalcoholic fatty liver disease in Russia (the results of an open, multicentre prospective observational study DI-REGL 01903). *Russian Journal gastroenterology, Hepatology, coloproctology*, 2014, vol. 24, no. 4, pp. 32–38.
3. *Vanni E., Bugianesi E., Kotronen A. et al.* From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis*, 2010, vol. 42, pp. 320–330.
4. *Bataller R., Rombouts K., Altamirano J., Marra F.* Fibrosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011, vol. 25, pp. 231–244.
5. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение / Л. Б. Лазебник и соавт. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;119(7):85–96.
6. *Cheah M.C.C., McCullough A.J., Goh G.B.B.* Current modalities of fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Transl Hepatol*, 2017, vol. 5, no. 3, pp. 261–271.
7. *Селивёрстов П.В.* Неалкогольная жировая болезнь печени: от теории к практике // Архив внутренней медицины. 2015. № 1 (21). С. 19–26.
8. *Селивёрстов П.В.* Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне неалкогольной жировой болезни печени. Медицинский альманах. 2016;1(41):61–3.
9. NICE guideline Non-alcoholic fatty liver disease. National Institute for Health and Care Excellence, 2016, pp. 51–65.
10. *Chang Y., Jung H.S., Cho J., et al.* Metabolically Healthy Obesity and the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol*, 2016, vol. 111, no. 8, pp. 1133–1140.
11. *Caballería L.L., Auladell A.M., Torán P., et al.* Prevalence and factors associated with the presence of non alcoholic fatty liver disease in an apparently healthy adult population in primary care units. *BMC Gastroenterology*, 2007, vol. 7, p. 41.
12. *Machado M.V., Coutinho J., Carepa F., et al.* How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, vol. 24, no. 10, pp. 1166–1172.
13. *Dixon J.B., Bhatal P.S., O'Brien P.E.* Nonalcoholic fatty liver disease: Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*, 2001, vol. 121, pp. 91–100.
14. *Stranges S., Dorn J.M., Muti P., et al.* Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study. *Hepatology*, 2004, vol. 39, pp. 754–763.
15. *Abd El-Kader S.M., El-Den Ashmawy E.M.* Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J Hepatol*, 2015, vol. 7, no. 6, pp. 846–858.
16. *Pappachan J.M., Antonio F.A., Edavalath M., Mukherjee A.* Non-alcoholic fatty liver disease: a diabetologist's perspective. *Endocrine*, 2014, vol. 45, pp. 344–353.
17. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*, 2012, vol. 142, pp. 1592–1609.
18. *Gentile C.L., Weir T.L., Cox-York K.A., et al.* The role of visceral and subcutaneous adipose tissue fatty acid composition in liver pathophysiology associated with NAFLD. *Adipocyte*, 2015, vol. 4, no. 2, pp. 101–112.
19. *Foster M.T., Pagliassotti M.J.* Metabolic alterations following visceral fat removal and expansion. *Adipocyte*, 2012, vol. 1, no. 4, pp. 192–199.
20. *Bugianesi E., Pagotto U., Manini R., et al.* Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, vol. 90, pp. 3498–3504.
21. *Polyzos S.A., Aronis K.N., Kountouras J., et al.* Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 2016, vol. 59, pp. 30–43.
22. *Petta S., Gastaldelli A., Rebelos E., et al.* Pathophysiology of non alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*, 2016, vol. 1712, p. 2082.
23. *Dixon J.B., Bhatal P.S., O'Brien P.E.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis in the Severely Obese. *Gastroenterology*, 2001, vol. 121, pp. 91–100.
24. *Mollard R.C., Senechal M., Macintosh A.C., et al.* Dietary determinants of hepatic steatosis and visceral adiposity in overweight and obese youth at risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 2014, vol. 99, pp. 804–812.

25. Gentile C.L., Nivala A.M., Gonzales J.C., et al. Experimental evidence for therapeutic potential of taurine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, vol. 301, pp. 1710–1722.
26. Sattar N., Gaw A., Scherbakova O. et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2003, vol. 108, pp. 414–419.
27. Fallo F., Scarda A., Sonino N. et al. Effect of glucocorticoids on adiponectin: a study in healthy subjects and in Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol*, 2004, vol. 150, pp. 339–344.
28. Mohlig M., Wegewitz U., Osterhoff M. et al. Insulin decreases human adiponectin plasma levels. *Horm Metab Res*, 2002, vol. 34, pp. 655–658.
29. Delporte M.L., Funahashi T., Takahashi M. et al. Pre- and post-translational negative effect of adrenoreceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem J*, 2002, vol. 367, pp. 677–685.
30. Yang W.S., Jeng C.Y., Wu T.J. et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2002, vol. 25, pp. 376–380.
31. Maeda N., Takahashi M., Funahashi T. et al. PPAR gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin an adipose derived protein. *Diabetes*, 2001, vol. 50, pp. 2094–2099.
32. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D.L. et al. Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease. *Physiol. Rev*, 2010, vol. 90, pp. 207–258.
33. Buechler C., Haberl E.M., Rein-Fischboeck L., Aslanidis C. Adipokines in Liver Cirrhosis. *Int J Mol Sci*, 2017, vol. 18, no.7, p. 1392.
34. Koehler E., Swain J., Sanderson S., et al. Growth hormone, dehydroepiandrosterone and adiponectin levels in non-alcoholic steatohepatitis: an endocrine signature for advanced fibrosis in obese patients. *Liver Int*, 2012, vol. 32, pp. 279–286.
35. Correnti J.M., Cook D., Aksamitiene E., et al. Adiponectin fine-tuning of liver regeneration dynamics revealed through cellular network modelling. *J Physiol*, 2015, vol. 593, pp. 365–383.
36. Savvidou S., Hytioglou P., Orfanou-Koumerkidou H. et al. Low serum adiponectin levels are predictive of advanced hepatic fibrosis in patients with NAFLD. *J Clin Gastroenterol*, 2009, vol. 43, no. 8, pp. 765–772.
37. Shimada M., Kawahara H., Ozaki K., et al. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 2007, vol. 102, no. 9, pp. 1931–1938.
38. Biddinger S.B., Miyazaki M., Boucher J. et al. Leptin suppresses stearoyl-CoA desaturase 1 by mechanisms independent of insulin and sterol regulatory element-binding protein-1c. *Diabetes*, 2006, vol. 55, pp. 2032–2041.
39. Koerner A., Kratzsch J., Kiess W. Adipocytokines: leptin – the classical, resistin – the controversial, adiponectin – the promising, and more to come. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*, 2005, vol. 19, pp. 525–546.
40. Haas V., Onur S., Paul T. et al. Leptin and body weight regulation in patients with anorexia nervosa before and during weight recovery. *Am. J. Clin. Nutr*, 2005, vol. 81, no.4, pp. 889–896.
41. Singh P., Peterson T.E., Sert-Kunoyoshi F.H. et al. Leptin signaling in adipose tissue: role in lipid accumulation and weight gain. *Circ. Res*, 2012, vol.111. no. 5, pp. 599–603.
42. Chitturi S., Farrell G., Frost L. et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology*, 2002, vol. 36, pp. 403–409.
43. Huang X.D., Fan Y., Zhang H. et al. Serum leptin and soluble leptin receptor in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 2008, vol. 14, pp. 2888–2893.
44. Wang J., Leclercq I., Brymora J.M. et al. Kupffer cells mediate leptin-induced liver fibrosis. *Gastroenterology*, 2009, vol. 137, pp. 713–723.
45. Bugianesi E., Pagotto U., Manini R. et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, vol. 90, pp. 3498–3504.
46. Krecki R., Krzeminska-Pakula M., Peruga J.Z. et al. Elevated resistin opposed to adiponectin or angiogenin plasma levels as a strong, independent predictive factor for the occurrence of major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with stable multivessel coronary artery disease over 1-year follow-up. *Med. Sci. Monit*, 2011, vol. 17, no.1, pp. CR26–CR32.
47. Reilly M.P., Lehrke M., Wolfe M.L. et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*, 2005, vol. 111, no.7, pp. 932–939.
48. Jung H.S., Park K.H., Cho Y.M. et al. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.*, 2006, vol. 69, no. 1, pp. 76–85.
49. Verma S., Li S.H., Wang C.H. et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*, 2003, vol. 108, no. 6, pp. 736–740.
50. Vendrell J., Broch M., Vilarrasa N. et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes. Res*, 2004, vol. 12, no. 6, pp. 962–971.
51. Bokarewa M., Nagaev I., Dahlberg L. et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J. Immunol*, 2005, vol. 174, no. 9, pp. 5789–5795.
52. Rajala M.W., Obici S., Scherer P.E. et al. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J. Clin. Invest*, 2003, vol. 111, no. 2, pp. 225–230.
53. Emanuelli B., Peraldi P., Filloux C. et al. SOCS-3 inhibits insulin signaling and is up-regulated in response to tumor necrosis factor- α in the adipose tissue of obese mice. *Journal of Biological Chemistry*, 2001, vol. 276, pp. 47944–47949.
54. Fujinami A., Obayashi H., Ohta K. et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin. Chim. Acta*, 2004, vol. 339, no. 1, pp. 57–63.
55. Pagano C., Soardo G., Pilon C. et al. Increased serum resistin in nonalcoholic fat-ty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, vol. 91, pp. 1081–1086.
56. Aller R., de Luis D.A., Izaola O. et al. Influence of visfatin on histopathological changes of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*, 2009, vol. 54, pp. 1772–1777.
57. Yilmaz Y., Yonal O., Kurt R. et al. Serum levels of omentin, chemerin and adiponin in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 2011, vol. 46, pp. 91–97.
58. Newcomer M.E., Ong D.E. Plasma retinol binding protein: structure and function of the prototypic lipocalin. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2000, vol. 1482, pp. 57–64.
59. Kos K., Wong S., Tan B. et al. Human RBP4 adipose tissue expression is gender specific and influenced by leptin. *Clinical Endocrinology*, 2010. vol. 74, pp. 197–205.

60. Sell H., Eckel J. Regulation of retinol binding protein 4 production in primary human adipocytes by adiponectin, troglitazone and TNF- α . *Diabetologia*, 2007, vol. 50, pp. 2221–2223.
61. Qi Q., Yu Z., Ye X. *et al.* Elevated retinol binding protein-4 levels are associated with metabolic syndrome in Chinese people. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 2007, vol. 92, pp. 4827–4834.
62. Fernandez-Real J. M., Moreno J. M., Ricart W. Circulating retinolbinding protein-4 concentration might reflect insulin resistance-associated iron overload. *Diabetes*, 2008, vol. 57, pp. 1918–1925.
63. Erikstrup C., Mortensen O. H., Nielsen A. R. *et al.* RBP-to-retinol ratio, but not total RBP, is elevated in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2009, vol. 11, pp. 204–212.
64. Zugaro A., Pandolfi C., Barbonetti A. *et al.* Retinol binding protein 4, low birth weight-related insulin resistance and hormonal contraception. *Endocrine*, 2007, vol. 32, pp. 166–169.
65. Mallat Z., Simon T., Benessiano J. *et al.* Retinol-binding protein 4 and prediction of incident coronary events in healthy men and women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009, vol. 94, pp. 255–260.
66. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. *et al.* Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.*, 2006, vol. 116, no. 7, pp. 1784–1792.
67. Asaoka Y., Terai S., Sakaida I., Nishina H. The expanding role of fish models in understanding non-alcoholic fatty liver disease. *Dis Model Mech*, 2013, vol. 6, pp. 905–914.
68. Stefan N., Kantartzis K., Häring H. U. Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr Rev*, 2008, vol. 29, pp. 939–960.
69. Loria P., Lonardo A., Anania F. Liver and diabetes. A vicious circle. *Hepatol Res*, 2013, vol. 43, pp. 51–64.
70. Foster-Schubert K. E., Overduin J., Prudom C. E. *et al.* Acyl and total ghrelin are suppressed strongly by ingested proteins, weakly by lipids, and biphasically by carbohydrates. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008, vol. 93, pp. 1971–1979.
71. Lawrence C. B., Snape A. C., Baudoin F. M. *et al.* Acute central ghrelin and GH secretagogues induce feeding and activate brain appetite centres. *Endocrinology*, 2002, vol. 143, pp. 155–162.
72. Date Y., Kojima M., Hosoda H. *et al.* Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*, 2000, vol. 141, pp. 4255–4261.
73. Arvat E., Maccario M., Di Vitro L. *et al.* Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J. Clin. Endocrin. Met.*, 2001, vol. 86, pp. 1169–1174.
74. Theander-Carrillo C., Wiedmer P., Cettour-Rose P. *et al.* Ghrelin action in brain controls adipocyte metabolism. *J Clin Invest*, 2006, vol. 116, pp. 1983–1993.
75. Cowley M. A. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*, 2003, vol. 37, pp. 649–661.
76. Waseem T., Duxbury M., Ito H. *et al.* Exogenous ghrelin modulates release of pro-inflammatory cytokines in LPS-stimulated macrophages through distinct signalling pathways. *Surgery*, 2008, vol. 143, pp. 334–342.
77. Machado M.V., Coutinho J., Carepa F. *et al.* How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, vol. 24, no. 10, pp. 166–172.
78. Blom W. A., Stafleu A., de Graaf C. *et al.* Ghrelin response to carbohydrate-enriched breakfast is related to insulin. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, vol. 81, pp. 367–375.
79. Hou X., Xu S., Maitland-Toolan K. A. *et al.* SIRT1 regulates hepatocyte lipid metabolism through activating AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem*, 2008, vol. 283, pp. 20015–20026.
80. Bernsmeier C., Meyer-Gerspach A.C., Blaser L. S. *et al.* Glucose-induced glucagon-like Peptide 1 secretion is deficient in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2014, p. 9: e87488
81. Firneisz G., Varga T., Lengyel G. *et al.* Serum dipeptidyl peptidase-4 activity in insulin resistant patients with non-alcoholic fatty liver disease: a novel liver disease biomarker. *PLoS One*. 2010, p. 5: e12226
82. Svegliati-Baroni G., Saccomanno S., Rychlicki C. *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2011, vol. 31, pp. 1285–1297.
83. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*, 2012, vol. 142, pp. 711–725.
84. Portillo-Sanchez P., Cusi K. Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2016, vol. 2, p. 9.
85. Promrat K., Kleiner D. E., Niemeier H. M. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2010, vol. 51, pp. 121–129.
86. Arias-Loste MT, Ranchal I, Romero-Gómez M, Crespo J. Irisin, a link among fatty liver disease, physical inactivity and insulin resistance. *Int J Mol Sci*. 2014;15:23163–23178. 10.3390/ijms151223163.
87. Mann T., Tomiyama A. J., Westling E. *et al.* Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *Am Psychol*, 2007, vol. 62, no. 3, pp. 220–233.
88. Schwartz A., Doucet E. Relative changes in resting energy expenditure during weight loss: a systematic review. *Obes Rev*, 2010, vol. 11, no. 7, pp. 531–547.
89. Sumithran p., Prendergast L. A., Delbridge E. *et al.* Long-Term Persistence of Hormonal Adaptations to Weight Loss. *N Engl J Med*, 2011, vol. 365, pp. 1597–1604.
90. Бабенко А.Ю., Тихоненко Е. В. и соавт. Ожирение и метаболизм (в печати)
91. Crujeiras A.B., Goyenechea E., Abete I. *et al.* Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels. *Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism*, 2010, vol. 95, no. 11, pp. 5037–5044.
92. Barb D., Portillo-Sanchez P., Cusi K. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2016, vol. 65, pp. 1183–1195.
93. Abdul-Ghani M., DeFronzo R. A. Is It Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm? Yes! GLP-1 ras Should Replace Metformin in the Type 2 Diabetes Algorithm. *Diabetes Care*, 2017, vol. 40, pp. 1121–1127.
94. Pappachan J.M., Babu S., Krishnan B., Ravindran M. Non-alcoholic fatty liver disease: a clinical update. *J Clin Transl Hepatol*, 2017, vol. 5, no. 4, pp. 384–393.
95. Harrison S.A., Fecht W., Brunt E. M., Neuschwander-Tetri B. A. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology*, 2009, vol. 49, no. 1, pp. 80–86.

96. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2010, vol. 52, pp. 79–104.
97. Ratzliff V., Caldwell S., Neuschwander-Tetri B. A. Therapeutic trials in nonalcoholic steatohepatitis: insulin sensitizers and related methodological issues. *Hepatology*, 2010, vol. 52, pp. 2206–2215.
98. Loomba R., Lutchman G., Kleiner D. E. et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, vol. 29, pp. 172–182.
99. Kim S., Ohta K., Hamaguchi A. et al. Angiotensin II type I receptor antagonist inhibits the gene expression of transforming growth factor-beta 1 and extracellular matrix in cardiac and vascular tissues of hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, vol. 273, pp. 509–515.
100. Friedman S. L. Cytokines and fibrogenesis. *Semin Liver Dis*, 1999, vol. 19, pp. 129–140.
101. Yokohama S., Yoneda M., Haneda M., et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2004, vol. 40, no. 5, pp. 1222–1225.
102. Watanabe S., Hashimoto E., Ikejima K. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*, 2015, vol. 50, no. 4, 364–377.
103. Pawlak M., Lefebvre P., Staels B. Molecular mechanism of PPARalpha action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2015, vol. 62, no. 3, pp. 720–733.
104. Fabbrini E., Mohammed B. S., Korenblat K. M., et al. Effect of fenofibrate and niacin on intrahepatic triglyceride content, very low-density lipoprotein kinetics, and insulin action in obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, vol. 95, no. 6, pp. 2727–2735.
105. Portillo-Sanchez P., Cusi K. Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2016, vol. 2, pp. 9.
106. Bhat A., Sebastiani G., Bhat M. Systematic review: Preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. *World J Hepatol*, 2015, vol. 7, pp. 1652–1659.
107. Sanyal A. J., Chalasani N., Kowdley K. V., et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 2010, vol. 362, pp. 1675–85.
108. Cusi K., Orsak B., Lomonaco R., et al. Extended treatment with pioglitazone improves liver histology in patients with prediabetes or type 2 diabetes mellitus and NASH. *Hepatology*, 2013, vol. 58, Abstract #82.
109. Oz O., Tuncel E., Eryilmaz S. et al. Arterial elasticity and plasma levels of adiponectin and leptin in type 2 diabetic patients treated with thiazolidinediones. *Endocr*, 2008, vol. 33, pp. 101–105.
110. Combs T. P., Wagner J. A., Berger J. et al. Induction of adipocyte complement related protein of 30 kilodaltons by PPAR gamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology*, 2002, vol. 143, pp. 998–1007.
111. Kishore P., Li W. J., Weaver C., et al. Rapid in vivo Effects of Pioglitazone on Adipose Tissue Gene Expression and Insulin Action in Humans with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM).
112. Ding X., Saxena N. K., Lin S., et al. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology*, 2006, vol. 43, pp. 173–181.
113. Lee J., Hong S. W., Chae S. W. et al. Exendin-4 improves steatohepatitis by increasing sirt1 expression in high-fat diet-induced obese C57BL/6 J mice. *PLoS One*, 2012, vol. 7, p. e31394.
114. Trevaskis J. L., Griffin P. S., Wittmer C. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonism improves metabolic, biochemical, and histopathological indices of nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, vol. 302, pp. G762–72.
115. Armstrong M. J., Houlihan D. D., Rowe I. A. et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, vol. 37, pp. 234–242.
116. Cuthbertson D. J., Irwin A., Gardner C. J. et al. Improved glycaemia correlates with liver fat reduction in obese, type 2 diabetes, patients given glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. *PLoS One*, 2012, vol. 7, p. e50117.
117. Armstrong M. J., Gaunt P., Aithal G. P. et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*, 2016, vol. 387, pp. 679–90.
118. Тихоненко Е. В., Бабенко А. Ю. Предикторы ответа на терапию агППП-1. В книге: Сахарный диабет – 2017: от мониторинга к управлению. Материалы II Российской мультидисциплинарной конференции с международным участием. 2017. С. 17–21.
119. Clemmensen C., Chabenne J., Finan B. et al. GLP-1/glucagon coagonism restores leptin responsiveness in obese mice chronically maintained on an obesogenic diet. *Diabetes*. 2014;63:1422–1427.
120. Iepsen E. W., Lundgren J., Dirksen C. et al. Treatment with a GLP-1 receptor agonist diminishes the decrease in free plasma leptin during maintenance of weight loss. *International Journal of Obesity (London)*. 2015;39(5):834–841. doi: 10.1038/ijo.2014.177.
121. Moretto M., Kupski C., da Silva V. D. et al. Effect of bariatric surgery on liver fibrosis. *Obes Surg*, 2012, vol. 22, pp. 1044–1049.
122. de Almeida S. R., Rocha P. R., Sanches M. D. et al. Roux-Y gastric bypass improves the nonalcoholic steatohepatitis (NASH) of morbid obesity. *Obes Surg*, 2006, vol. 16, pp. 270–278.
123. Tokito A., Koriyama N., Ijuin A. et al. Switching from Sitagliptin To Alogliptin under Treatment with Pioglitazone Increases High Molecular Weight Adiponectin in Type 2 Diabetes: A Prospective Observational Study. *Journal of Diabetes Mellitus*, 2015, vol. 5, pp. 258–266.
124. Polidori D., Sha S., Mudaliar S. et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 2013, vol. 36, no. 8, pp. 2154–2161.
125. Takebayashi K., Hara K., Terasawa T. et al. Effect of canagliflozin on circulating active GLP-1 levels in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Endocr J*, 2017, vol. 64, no. 9, pp. 923–931.
126. Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S. et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*, 2014, vol. 124, pp. 499–508.

Reference

1. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. *et al.* Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos Nutrition and Liver Study. *Hepatology*, 2005, vol. 4, pp. 44–52.
2. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiological features of nonalcoholic fatty liver disease in Russia (the results of an open, multicentre prospective observational study DI-REGL 01903). *Russian Journal gastroenterology, Hepatology, coloproctology*, 2014, vol. 24, no. 4, pp. 32–38.
3. Vanni E., Bugianesi E., Kotronen A. *et al.* From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis*, 2010, vol. 42, pp. 320–330.
4. Bataller R., Rombouts K., Altamirano J., Marra F. Fibrosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011, vol. 25, pp. 231–244.
5. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V., *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic, symptoms, treatment guidelines were approved by the XV Gastroenterological Scientific Society of Russia in 2015. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015; 119(7): 85–96
6. Cheah M.C.C., McCullough A.J., Goh G.B.B. Current modalities of fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Transl Hepatol*, 2017, vol. 5, no. 3, pp. 261–271.
7. Selivyorstov P.V. Nealkogolnaya zhirovaya bolezni pecheni ot teorii k praktike. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2015, vol. 1, no. 21, pp. 19–26.
8. Selivyorstov P.V. Ozhirenie kak faktor riska razvitiya serdechno sosudistyh oslozhenij na fone nealkogolnoj zhirovoy bolezni pecheni. *Medicinskij almanah*, 2016, vol. 1, no. 41, pp. 61–63.
9. NICE guideline Non-alcoholic fatty liver disease. National Institute for Health and Care Excellence, 2016, pp. 51–65.
10. Chang Y., Jung H.S., Cho J., *et al.* Metabolically Healthy Obesity and the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol*, 2016, vol. 111, no. 8, pp. 1133–1140.
11. Caballería L.L., Auladell A.M., Torán P., *et al.* Prevalence and factors associated with the presence of non alcoholic fatty liver disease in an apparently healthy adult population in primary care units. *BMC Gastroenterology*, 2007, vol. 7, p. 41.
12. Machado M.V., Coutinho J., Carepa F., *et al.* How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, vol. 24, no. 10, pp. 1166–1172.
13. Dixon J.B., Bhatal P.S., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severity obese. *Gastroenterology*, 2001, vol. 121, pp. 91–100.
14. Stranges S., Dorn J.M., Muti P., *et al.* Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study. *Hepatology*, 2004, vol. 39, pp. 754–763.
15. Abd El-Kader S.M., El-Den Ashmawy E.M. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J Hepatol*, 2015, vol. 7, no. 6, pp. 846–858.
16. Pappachan J.M., Antonio F.A., Edavalath M., Mukherjee A. Non-alcoholic fatty liver disease: a diabetologist's perspective. *Endocrine*, 2014, vol. 45, pp. 344–353.
17. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*, 2012, vol. 142, pp. 1592–1609.
18. Gentile C.L., Weir T.L., Cox-York K.A., *et al.* The role of visceral and subcutaneous adipose tissue fatty acid composition in liver pathophysiology associated with NAFLD. *Adipocyte*, 2015, vol. 4, no. 2, pp. 101–112.
19. Foster M.T., Pagliassotti M.J. Metabolic alterations following visceral fat removal and expansion. *Adipocyte*, 2012, vol. 1, no. 4, pp. 192–199.
20. Bugianesi E., Pagotto U., Manini R., *et al.* Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, vol. 90, pp. 3498–3504.
21. Polyzos S.A., Aronis K.N., Kountouras J., *et al.* Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 2016, vol. 59, pp. 30–43.
22. Petta S., Gastaldelli A., Rebelos E., *et al.* Pathophysiology of non alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*, 2016, vol. 1712, p. 2082.
23. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis in the Severely Obese. *Gastroenterology*, 2001, vol. 121, pp. 91–100.
24. Mollard R.C., Senechal M., Macintosh A.C., *et al.* Dietary determinants of hepatic steatosis and visceral adiposity in overweight and obese youth at risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 2014, vol. 99, pp. 804–812.
25. Gentile C.L., Nivala A.M., Gonzales J.C., *et al.* Experimental evidence for therapeutic potential of taurine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, vol. 301, pp. 1710–1722.
26. Sattar N., Gaw A., Scherbakova O., *et al.* Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2003, vol. 108, pp. 414–419.
27. Fallo F., Scarda A., Sonino N., *et al.* Effect of glucocorticoids on adiponectin: a study in healthy subjects and in Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol*, 2004, vol. 150, pp. 339–344.
28. Mohlig M., Wegewitz U., Osterhoff M., *et al.* Insulin decreases human adiponectin plasma levels. *Horm Metab Res*, 2002, vol. 34, pp. 655–658.
29. Delporte M.L., Funahashi T., Takahashi M., *et al.* Pre- and post-translational negative effect of adrenoreceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem J*, 2002, vol. 367, pp. 677–685.
30. Yang W.S., Jeng C.Y., Wu T.J., *et al.* Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2002, vol. 25, pp. 376–380.
31. Maeda N., Takahashi M., Funahashi T., *et al.* PPAR gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin an adipose derived protein. *Diabetes*, 2001, vol. 50, pp. 2094–2099.
32. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D.L., *et al.* Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease. *Physiol. Rev*, 2010, vol. 90, pp. 207–258.
33. Buechler C., Haberl E.M., Rein-Fischboeck L., Aslanidis C. Adipokines in Liver Cirrhosis. *Int J Mol Sci*, 2017, vol. 18, no. 7, p. 1392.
34. Koehler E., Swain J., Sanderson S., *et al.* Growth hormone, dehydroepiandrosterone and adiponectin levels

- in non-alcoholic steatohepatitis: an endocrine signature for advanced fibrosis in obese patients. *Liver Int*, 2012, vol. 32, pp. 279–286.
35. Correnti J.M., Cook D., Aksamitiene E., et al. Adiponectin fine-tuning of liver regeneration dynamics revealed through cellular network modelling. *J Physiol*, 2015, vol. 593, pp. 365–383.
 36. Savvidou S., Hytioglou P., Orfanou-Koumerkeridou H. et al. Low serum adi-ponectin levels are predictive of advanced hepatic fibrosis in patients with NAFLD. *J Clin Gastroenterol*, 2009, vol. 43, no. 8, pp. 765–772.
 37. Shimada M., Kawahara H., Ozaki K., et al. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 2007, vol. 102, no. 9, pp. 1931–1938.
 38. Biddinger S.B., Miyazaki M., Boucher J. et al. Leptin suppresses stearoyl-CoA desaturase 1 by mechanisms independent of insulin and sterol regulatory element-binding protein-1c. *Diabetes*, 2006, vol. 55, pp. 2032–2041.
 39. Koerner A., Kratzsch J., Kiess W. Adipocytokines: leptin – the classical, resistin – the controversial, adiponectin – the promising, and more to come. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*, 2005, vol. 19, pp. 525–546.
 40. Haas V., Onur S., Paul T. et al. Leptin and body weight regulation in patients with anorexia nervosa before and during weight recovery. *Am. J. Clin. Nutr*, 2005, vol. 81, no. 4, pp. 889–896.
 41. Singh P., Peterson T.E., Sert-Kuniyoshi F. H. et al. Leptin signaling in adipose tissue: role in lipid accumulation and weight gain. *Circ. Res*, 2012, vol. 111, no. 5, pp. 599–603.
 42. Chitturi S., Farrell G., Frost L. et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology*, 2002, vol. 36, pp. 403–409.
 43. Huang X.D., Fan Y., Zhang H. et al. Serum leptin and soluble leptin receptor in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 2008, vol. 14, pp. 2888–2893.
 44. Wang J., Leclercq I., Brymora J. M. et al. Kupffer cells mediate leptin-induced liver fibrosis. *Gastroenterology*, 2009, vol. 137, pp. 713–723.
 45. Bugianesi E., Pagotto U., Manini R. et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, vol. 90, pp. 3498–3504.
 46. Krecki R., Krzeminska-Pakula M., Peruga J. Z. et al. Elevated resistin opposed to adiponectin or angiogenin plasma levels as a strong, independent predictive factor for the occurrence of major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with stable multivessel coronary artery disease over 1-year follow-up. *Med. Sci. Monit*, 2011, vol. 17, no. 1, pp. CR26–CR32.
 47. Reilly M. P., Lehrke M., Wolfe M. L. et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*, 2005, vol. 111, no. 7, pp. 932–939.
 48. Jung H. S., Park K. H., Cho Y. M. et al. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.*, 2006, vol. 69, no. 1, pp. 76–85.
 49. Verma S., Li S. H., Wang C. H. et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*, 2003, vol. 108, no. 6, pp. 736–740.
 50. Vendrell J., Broch M., Vilarrasa N. et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes. Res*, 2004, vol. 12, no. 6, pp. 962–971.
 51. Bokarewa M., Nagaev I., Dahlberg L. et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J. Immunol*, 2005, vol. 174, no. 9, pp. 5789–5795.
 52. Rajala M. W., Obici S., Scherer P. E. et al. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J. Clin. Invest*, 2003, vol. 111, no. 2, pp. 225–230.
 53. Emanuelli B., Peraldi P., Filloux C. et al. SOCS-3 inhibits insulin signaling and is up-regulated in response to tumor necrosis factor- α in the adipose tissue of obese mice. *Journal of Biological Chemistry*, 2001, vol. 276, pp. 47944–47949.
 54. Fujinami A., Obayashi H., Ohta K. et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin. Chim. Acta*, 2004, vol. 339, no. 1, pp. 57–63.
 55. Pagano C., Soardo G., Pilon C. et al. Increased serum resistin in nonalcoholic fat-ty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, vol. 91, pp. 1081–1086.
 56. Aller R., de Luis D. A., Izaola O. et al. Influence of visfatin on histopathological changes of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*, 2009, vol. 54, pp. 1772–1777.
 57. Yilmaz Y., Yonal O., Kurt R. et al. Serum levels of omentin, chemerin and adipisin in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 2011, vol. 46, pp. 91–97.
 58. Newcomer M. E., Ong D. E. Plasma retinol binding protein: structure and function of the prototypic lipocalin. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2000, vol. 1482, pp. 57–64.
 59. Kos K., Wong S., Tan B. et al. Human RBP4 adipose tissue expression is gender specific and influenced by leptin. *Clinical Endocrinology*, 2010, vol. 74, pp. 197–205.
 60. Sell H., Eckel J. Regulation of retinol binding protein 4 production in primary human adipocytes by adiponectin, troglitazone and TNF- α . *Diabetologia*, 2007, vol. 50, pp. 2221–2223.
 61. Qi Q., Yu Z., Ye X. et al. Elevated retinol binding protein-4 levels are associated with metabolic syndrome in Chinese people. *J. Clin. Endocrin. Metab*, 2007, vol. 92, pp. 4827–4834.
 62. Fernandez-Real J. M., Moreno J. M., Ricart W. Circulating retinolbinding protein-4 concentration might reflect insulin resistance-associated iron overload. *Diabetes*, 2008, vol. 57, pp. 1918–1925.
 63. Erikstrup C., Mortensen O. H., Nielsen A. R. et al. RBP-to-retinol ratio, but not total RBP, is elevated in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2009, vol. 11, pp. 204–212.
 64. Zugaro A., Pandolfi C., Barbonetti A. et al. Retinol binding protein 4, low birth weight-related insulin resistance and hormonal contraception. *Endocrine*, 2007, vol. 32, pp. 166–169.
 65. Mallat Z., Simon T., Benessiano J. et al. Retinol-binding protein 4 and prediction of incident coronary events in healthy men and women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009, vol. 94, pp. 255–260.
 66. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest*, 2006, vol. 116, no. 7, pp. 1784–1792.
 67. Asaoka Y., Terai S., Sakaida I., Nishina H. The expanding role of fish models in understanding non-alcoholic fatty liver disease. *Dis Model Mech*, 2013, vol. 6, pp. 905–914.
 68. Stefan N., Kantartzis K., Häring H. U. Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr Rev*, 2008, vol. 29, pp. 939–960.
 69. Loria P., Lonardo A., Anania F. Liver and diabetes. A vicious circle. *Hepatol Res*, 2013, vol. 43, pp. 51–64.
 70. Foster-Schubert K. E., Overduin J., Prudom C. E. et al. Acyl and total ghrelin are suppressed strongly by ingested

- proteins, weakly by lipids, and biphasically by carbohydrates. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008, vol. 93, pp. 1971–1979.
71. Lawrence C. B., Snape A. C., Baudoin F. M. *et al.* Acute central ghrelin and GH secretagogues induce feeding and activate brain appetite centres. *Endocrinology*, 2002, vol. 143, pp. 155–162.
 72. Date Y., Kojima M., Hosoda H. *et al.* Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*, 2000, vol. 141, pp. 4255–4261.
 73. Arvat E., Maccario M., Di Vitro L. *et al.* Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J. Clin. Endocrin. Met.*, 2001, vol. 86, pp. 1169–1174.
 74. Theander-Carrillo C., Wiedmer P., Cettour-Rose P. *et al.* Ghrelin action in brain controls adipocytine metabolism. *J Clin Invest*, 2006, vol. 116, pp. 1983–1993.
 75. Cowley M. A. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*, 2003, vol. 37, pp. 649–661.
 76. Waseem T., Duxbury M., Ito H. *et al.* Exogenous ghrelin modulates release of pro-inflammatory cytokines in LPS-stimulated macrophages through distinct signalling pathways. *Surgery*, 2008, vol. 143, pp. 334–342.
 77. Machado M.V., Coutinho J., Carepa F. *et al.* How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, vol. 24, no. 10, pp. 166–172.
 78. Blom W. A., Stafleu A., de Graaf C. *et al.* Ghrelin response to carbohydrate-enriched breakfast is related to insulin. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, vol. 81, pp. 367–375.
 79. Hou X., Xu S., Maitland-Toolan K. A. *et al.* SIRT1 regulates hepatocyte lipid metabolism through activating AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem*, 2008, vol. 283, pp. 20015–20026.
 80. Bernsmeier C., Meyer-Gerspach A.C., Blaser L. S. *et al.* Glucose-induced glucagon-like Peptide 1 secretion is deficient in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2014, p. 9: e87488
 81. Firneisz G., Varga T., Lengyel G. *et al.* Serum dipeptidyl peptidase-4 activity in insulin resistant patients with non-alcoholic fatty liver disease: a novel liver disease biomarker. *PLoS One*. 2010, p. 5: e12226
 82. Sveglia-Baroni G., Saccomanno S., Rychlicki C. *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2011, vol. 31, pp. 1285–1297.
 83. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*, 2012, vol. 142, pp. 711–725.
 84. Portillo-Sanchez P., Cusi K. Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2016, vol. 2, p. 9.
 85. Promrat K., Kleiner D. E., Niemeier H. M. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2010, vol. 51, pp. 121–129.
 86. Arias-Loste MT, Ranchal I, Romero-Gómez M, Crespo J. Irisin, a link among fatty liver disease, physical inactivity and insulin resistance. *Int J Mol Sci*. 2014;15:23163–23178. 10.3390/ijms151223163.
 87. Mann T., Tomiyama A. J., Westling E. *et al.* Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *Am Psychol*, 2007, vol. 62, no. 3, pp. 220–233.
 88. Schwartz A., Doucet E. Relative changes in resting energy expenditure during weight loss: a systematic review. *Obes Rev*, 2010, vol. 11, no. 7, pp. 531–547.
 89. Sumithran P., Prendergast L. A., Delbridge E. *et al.* Long-Term Persistence of Hormonal Adaptations to Weight Loss. *N Engl J Med*, 2011, vol. 365, pp. 1597–1604.
 90. Бабенко А.Ю., Тихоненко Е. В. и соавт. Ожирение и метаболизм (в печати)
 91. Crujeiras A.B., Goyenechea E., Abete I. *et al.* Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels. *Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism*, 2010, vol. 95, no. 11, pp. 5037–5044.
 92. Barb D., Portillo-Sanchez P., Cusi K. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2016, vol. 65, pp. 1183–1195.
 93. Abdul-Ghani M., DeFronzo R. A. Is It Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm? Yes! GLP-1 ras Should Replace Metformin in the Type 2 Diabetes Algorithm. *Diabetes Care*, 2017, vol. 40, pp. 1121–1127.
 94. Pappachan J.M., Babu S., Krishnan B., Ravindran M. Non-alcoholic fatty liver disease: a clinical update. *J Clin Transl Hepatol*, 2017, vol. 5, no. 4, pp. 384–393.
 95. Harrison S.A., Fecht W., Brunt E.M., Neuschwander-Tetri B. A. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology*, 2009, vol. 49, no.1, pp. 80–86.
 96. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2010, vol. 52, pp. 79–104.
 97. Ratziu V., Caldwell S., Neuschwander-Tetri B. A. Therapeutic trials in nonalcoholic steatohepatitis: insulin sensitizers and related methodological issues. *Hepatology*, 2010, vol. 52, pp. 2206–2215.
 98. Loomba R., Lutchman G., Kleiner D. E. *et al.* Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, vol. 29, pp. 172–182.
 99. Kim S., Ohta K., Hamaguchi A. *et al.* Angiotensin II type I receptor antagonist inhibits the gene expression of transforming growth factor-beta 1 and extracellular matrix in cardiac and vascular tissues of hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, vol. 273, pp. 509–515.
 100. Friedman S. L. Cytokines and fibrogenesis. *Semin Liver Dis*, 1999, vol. 19, pp. 129–140.
 101. Yokohama S., Yoneda M., Haneda M., *et al.* Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2004, vol. 40, no.5, pp. 1222–1225.
 102. Watanabe S., Hashimoto E., Ikejima K. *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*, 2015, vol. 50, no. 4, 364–377.
 103. Pawlak M., Lefebvre P., Staels B. Molecular mechanism of PPARalpha action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2015, vol. 62, no. 3, pp. 720–733.
 104. Fabbrini E., Mohammed B. S., Korenblat K. M., *et al.* Effect of fenofibrate and niacin on intrahepatic triglyceride content, very low-density lipoprotein kinetics, and insulin action in obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, vol. 95, no.6, pp. 2727–2735.

105. *Portillo-Sanchez P., Cusi K.* Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2016, vol. 2, pp. 9.
106. *Bhat A., Sebastiani G., Bhat M.* Systematic review: Preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. *World J Hepatol*, 2015, vol. 7, pp. 1652–1659.
107. *Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K. V., et al.* Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 2010, vol. 362, pp. 1675–85.
108. *Cusi K., Orsak B., Lomonaco R., et al.* Extended treatment with pioglitazone improves liver histology in patients with prediabetes or type 2 diabetes mellitus and NASH. *Hepatology*, 2013, vol. 58, Abstract #82.
109. *Oz O., Tuncel E., Eryilmaz S. et al.* Arterial elasticity and plasma levels of adiponectin and leptin in type 2 diabetic patients treated with thiazolidinediones. *Endocr*, 2008, vol. 33, pp.101–105.
110. *Combs T. P., Wagner J. A., Berger J. et al.* Induction of adipocyte complement related protein of 30 kilodaltons by PPAR gamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology*, 2002, vol. 143, pp. 998–1007.
111. *Kishore P., Li W. J., Weaver C., et al.* Rapid in vivo Effects of Pioglitazone on Adipose Tissue Gene Expression and Insulin Action in Humans with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). <http://slideplayer.com/slide/7941392>
112. *Ding X., Saxena N. K., Lin S., et al.* Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology*, 2006, vol. 43, pp. 173–181.
113. *Lee J., Hong S. W., Chae S. W. et al.* Exendin-4 improves steatohepatitis by increasing sirt1 expression in high-fat diet-induced obese C57BL/6 J mice. *PLoS One*, 2012, vol. 7, p. e31394.
114. *Trevaskis J.L., Griffin P. S., Wittmer C. et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonism improves metabolic, biochemical, and histopathological indices of nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, vol. 302, pp. G762–72.
115. *Armstrong M.J., Houlihan D. D., Rowe I. A. et al.* Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, vol. 37, pp. 234–242.
116. *Cuthbertson D.J., Irwin A., Gardner C. J. et al.* Improved glycaemia correlates with liver fat reduction in obese, type 2 diabetes, patients given glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. *PLoS One*, 2012, vol. 7, p. e50117.
117. *Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G. P. et al.* Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*, 2016, vol. 387, pp. 679–90.
118. *Tihonenko E. V., Babenko A. Yu.* Prediktory otveta na terapiyu aGLP-1. V knige: *Saharnyj diabet-2017: ot monitoring k upravleniyu*. Materialy II rossijskoj multidisciplinarnoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem-2017, pp. 17–21.
119. *Clemmensen C, Chabenne J, Finan B. et al.* GLP-1/glucagon coagonism restores leptin responsiveness in obese mice chronically maintained on an obesogenic diet. *Diabetes*. 2014;63:1422–1427.
120. *Iepsen EW, Lundgren J, Dirksen C. et al.* Treatment with a GLP-1 receptor agonist diminishes the decrease in free plasma leptin during maintenance of weight loss. *International Journal of Obesity (London)*. 2015;39(5):834–841. doi: 10.1038/ijo.2014.177.
121. *Moretto M., Kupski C., da Silva V. D. et al.* Effect of bariatric surgery on liver fibrosis. *Obes Surg*, 2012, vol. 22, pp. 1044–1049.
122. *de Almeida S. R., Rocha P. R., Sanches M. D. et al.* Roux-en Y gastric bypass improves the nonalcoholic steatohepatitis (NASH) of morbid obesity. *Obes Surg*, 2006, vol. 16, pp. 270–278.
123. *Tokito A., Koriyama N., Ijuin A. et al.* Switching from Sitagliptin To Alogliptin under Treatment with Pioglitazone Increases High Molecular Weight Adiponectin in Type 2 Diabetes: A Prospective Observational Study. *Journal of Diabetes Mellitus*, 2015, vol. 5, pp. 258–266.
124. *Polidori D., Sha S., Mudaliar S. et al.* Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 2013, vol. 36, no.8, pp. 2154–2161.
125. *Takebayashi K., Hara K., Terasawa T. et al.* Effect of canagliflozin on circulating active GLP-1 levels in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Endocr J*, 2017, vol. 64, no. 9, pp. 923–931.
126. *Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S. et al.* Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*, 2014, vol. 124, no. 2, pp. 499–508.