

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Шиповская Анастасия Андреевна¹, Ларина Надежда Алексеевна¹, Курбатова Ирина Валерьевна², Дуданова Ольга Петровна¹

¹ ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

² ФГБУН Институт биологии Карельского научного центра РАН, Петрозаводск, Россия

Шиповская А.А.

185910 Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, пр. Ленина, 33

E-mail: nostrick@inbox.ru

Аннотация. Цель исследования - определить клинические особенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Материалы и методы. Обследовано 250 больных НАЖБП: 141 (56.4%) страдали СД2 (I группа), 109 (43.6%) не страдали СД2 (II группа). Среди больных I группы стеатоз печени (СП) выявлялся у 59 (41.8%) человек, стеатогепатит (СГ) – у 79 (56.0%) и цирроз печени (ЦП) – у 3 (2.1%). Среди больных II группы структура НАЖБП была схожей: СП отмечался у 47 (43.1%) больных, СГ – у 62 (57.9%), но ни у кого не был выявлен ЦП. Оценивались традиционные лабораторные тесты, а также туморнекротический фактор-альфа (ТНФ- α) методом ИФА. Результаты. У 235 (94.0%) пациентов СД2 развивался на фоне имеющейся НАЖБП. Среди больных НАЖБП с наличием СД2 преобладали женщины (59.6%), возраст данных пациентов был в среднем на 10 лет больше, чем пациентов НАЖБП без СД2, и среди них у троих (2.1%) был диагностирован ЦП. Среди пациентов с НАЖБП без СД2 не было пациентов, страдающих ЦП. Средний возраст пациентов в подгруппе СП+СД2 составил 61.8 ± 11.8 лет, в подгруппе СП без СД2 – 53.8 ± 10.1 года ($p < 0.05$), в подгруппе СГ+СД2 – 60.0 ± 10.9 лет, в подгруппе СГ без СД2 – 47.7 ± 10.2 года ($p < 0.05$). Уровни щелочной фосфатазы были достоверно выше в подгруппах пациентов с СД2: СП+СД2 – 248.50 ± 40.40 Ед/л, СП без СД2 – 210.85 ± 48.51 Ед/л ($p < 0.05$), СГ+СД2 – 232.94 ± 48.68 Ед/л, СГ без СД2 – 201.88 ± 36.44 Ед/л ($p < 0.05$). Уровень триглицеридов также был выше при СД2: СП+СД2 – 3.34 ± 1.30 ммоль/л, СП без СД2 – 2.10 ± 0.95 ммоль/л ($p < 0.05$), СГ+СД2 – 3.08 ± 2.13 ммоль/л, СГ без СД2 – 2.60 ± 1.43 ммоль/л ($p > 0.05$). Уровень ТНФ- α был выше при СД2: СП+СД2 – 5.61 ± 0.40 пг/мл, СП без СД2 – 5.14 ± 0.36 пг/мл ($p < 0.05$), СГ+СД2 – 6.34 ± 0.38 пг/мл, СГ без СД2 – 5.90 ± 0.43 пг/мл ($p < 0.05$). Число тромбоцитов было ниже в подгруппах с СД2: СП+СД2 – $227.00 \pm 58.05 \times 10^9$ /л, СП без СД2 – $246.15 \pm 54.85 \times 10^9$ /л ($p < 0.05$), СГ+СД2 – $228.36 \pm 40.26 \times 10^9$ /л, СГ без СД2 – $249.05 \pm 51.90 \times 10^9$ /л ($p < 0.05$). Выводы. 1) В структуре обследованных больных НАЖБП преобладали лица с наличием сахарного диабета 2 типа (56.4%), который возникал в 94.0% случаев позже, чем НАЖБП. 2) Женский пол и возраст являлись предикторами развития сахарного диабета 2 типа у больных НАЖБП. 3) НАЖБП, ассоциированная с сахарным диабетом 2 типа, по сравнению с НАЖБП без сахарного диабета, характеризовалась более выраженными клинико-лабораторными показателями печеночно-клеточного воспаления и холестаза, что свидетельствовало о ее прогрессирующем течении.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, воспаление, ТНФ- α .

CLINICAL FEATURES OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE ASSOCIATED WITH TYPE 2 DIABETES

Anastasiya A. Shipovskaya¹, Nadezhda A. Larina¹, Irina V. Kurbatova², Olga P. Dudanova¹

¹ Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

² Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia

A.A. Shipovskaya

33 Lenin str., Petrozavodsk, Russia 185910

E-mail: nostrick@inbox.ru

Abstract. The aim was to determine clinical features of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) associated with type 2 diabetes (T2D). Materials and methods. 250 NAFLD patients were examined: 141 (56.4%) with T2D (group I) and 109 (43.6%) without T2D (group II). In group I, liver steatosis (LS) was revealed in 59 (41.8%), steatohepatitis (SH) in 79 (56.0%) and liver cirrhosis (LC) in 3 (2.1%) patients. In group II, LS, SH, and LC were found in 47 (43.1%), 62 (57.9%), and 0 (0%) patients, respectively. Routine laboratory tests were performed, and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) was determined by ELISA. Results. 235 (94.0%) patients developed diabetes after NAFLD. Women accounted for 59.6% of NAFLD patients with T2D, the average age of this group was 10 years higher than that of NAFLD patients without T2D, and 3 (2.1%) patients of group I had cirrhosis. In NAFLD patients without T2D, nobody has LC. Mean age in LS+T2D subgroup was 61.80 \pm 11.80 years, in LS without T2D subgroup 53.81 \pm 10.06 (p <0.05), in SH+T2D subgroup 60.00 \pm 10.90 years, in SH without T2D subgroup 47.75 \pm 10.18 years (p <0.05). Alkaline phosphatase activity was higher in subgroups with T2D: 248.5 \pm 40.4 IU/l for LS+T2D, 210.85 \pm 48.51 IU/l for LS without T2D (p <0.05), 232.94 \pm 48.68 IU/l for SH+T2D, 201.88 \pm 36.44 IU/l for SH without T2D (p <0.05). Triglycerides were also higher in patients with T2D: 3.34 \pm 1.30 mmol/l for LS+T2D, 2.10 \pm 0.95 mmol/l for LS without T2D (p <0.05), 3.08 \pm 2.13 mmol/l for SH+T2D, 2.60 \pm 1.43 mmol/l for SH without T2D (p >0.05). TNF- α level was higher in patients with T2D: 5.61 \pm 0.40 pg/ml for LS+T2D, 5.14 \pm 0.36 pg/ml for LS without T2D (p <0.05), 6.34 \pm 0.38 pg/ml SH+T2D, 5.90 \pm 0.43 pg/ml SH without T2D (p <0.05). Platelet rates were lower in subgroups with T2D: 227.00 \pm 58.05 $\times 10^9$ /l for LS+T2D, 246.15 \pm 54.85 $\times 10^9$ /l for LS without T2D (p <0.05), 228.36 \pm 40.26 $\times 10^9$ /l for SH+T2D, 249.05 \pm 51.90 $\times 10^9$ /l for SH without T2D (p <0.05). Conclusions. 1) Patients with T2D (56.4%) predominated among examined patients. In 94% of cases, T2D developed later than NAFLD. 2) Female gender and age were predictors of T2D development in patients with NAFLD. 3) NAFLD associated with T2D was characterized by more pronounced changes of clinical and laboratory parameters of hepatocellular inflammation and cholestasis, thus confirming its progressive course.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes, inflammation, TNF- α .

Введение

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) достигает 70-100%, в 2-2.5 раза превышая частоту НАЖБП в общей популяции (Chalasanı, 2012; Лазебник, 2015). Такая высокая частота сочетанного существования этих заболеваний обусловлена единым патогенетическим механизмом их развития – избыточным накоплением эктопического – абдоминального жира и инсулинорезистентностью (ИР) (Lattuada, 2011). Дискутируется среди ученых вопрос, что первично – поражение печени с последующим развитием СД2 или наличие СД2 с последующим возникновением НАЖБП (Li, 2015). Взаимосвязь и взаимозависимость данных двух патологий настолько тесная, что ответить на этот вопрос однозначно трудно. Чаще все же у современных людей появляется избыточный вес и/или ожирение вследствие высококалорийного питания и низкой физической активности, накапливается эктопический жир в печени, в мышцах, в миокарде, брюшине, развивается НАЖБП, а затем присоединяется СД2, который может негативно влиять на течение НАЖБП (Sung, 2012, Ballestri, 2016) или не оказывать значимого действия на печень. Накопление в печени промежуточных продуктов обмена липидов (диацилглицерола и церамидов) вызывает нарушение функции инсулиновых рецепторов и развитие печеночной, а затем и системной ИР (Ткачук 2014). Гиперинсулинемию поддерживает нарушенная деградация инсулина пораженной печенью и натошковая гипергликемия, обусловленная печеночным глюконеогенезом. Промежуточные продукты обмена липидов активируют toll-подобные рецепторы и транскрипционный фактор NFκB, ответственный за синтез провоспалительных цитокинов. Провоспалительный статус способствует трансформации стеатоза в стеатогепатит.

Цель исследования состояла в определении клинических особенностей НАЖБП, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы

Обследовано 250 больных НАЖБП: 141 (56.4%) страдали СД2 (I группа), 109 (43.6%) не страдали СД2 (II группа). Среди больных I группы стеатоз печени (СП) выявлялся у 59 (41.8%) человек, стеатогепатит (СГ) – у 79 (56.0%) и цирроз печени (ЦП) – у 3 (2.1%). Среди больных II группы структура НАЖБП была схожей: СП отмечался у 47 (43.1%) больных, СГ – у 62 (57.9%), но ни у кого не был выявлен ЦП.

Оценивались антропометрические данные: индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ); проведены традиционные лабораторные тесты: определены уровни аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АСАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), альбумина, протромбина, холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), глюкозы. Проанализированы показатели воспаления – С-реактивный протеин (СРП), фибриноген, СОЭ. Определялся уровень туморнекротического фактора-альфа (ТНФ-α) методом иммуноферментного анализа (тест-системы «Human TNFα Platinum ELISA» («eBioscience», Австрия)).

Из исследования были исключены пациенты, имеющие анамнестические и клинические признаки алкогольной болезни печени, страдающие вирусными, аутоиммунными и лекарственными гепатитами. Работа выполнялась согласно требованиям Хельсинкской декларации. Все пациенты подписывали информированное согласие на обследование. Работа была одобрена этическим комитетом ПетрГУ. Статистический анализ выполнялся с помощью программы «StatGraphics 2.1». Рассчитывались средние значения показателей и стандартные ошибки, достоверность различий между показателями в разных группах определялась с помощью теста Манна-Уитни. Значимыми считались различия при $p < 0.05$.

Результаты

По анамнестическим данным у подавляющего большинства пациентов (n=235, 94.0%) появление избыточного веса и ожирения предшествовало развитию СД2. Среди больных НАЖБП с наличием СД2 преобладали женщины (59.6%), возраст пациентов был в среднем на 10 лет больше, чем пациентов НАЖБП без СД2, у троих из них (2.1%) был диагностирован цирроз печени. Среди пациентов НАЖБП без СД2 преобладали мужчины (84.4%), возраст больных этой группы был достоверно меньше, чем больных с СД2, и среди них не было обнаружено ЦП. Соотношение больных СП и СГ у пациентов обеих групп было практически одинаковым (Таблица 1).

Таблица 1. Клинические данные больных НАЖБП с наличием и отсутствием СД2

Показатели	НАЖБП, СД2 есть	НАЖБП, СД2 нет
Число больных, n (%)	141 (56.4)	109 (43.6)
Женщины, n (%)	84 (59.6)	17 (15.6)*
Мужчины, n (%)	57 (40.4)	92 (84.4)*
Возраст, годы	60.9±10.5	50.8±9.6*
ИМТ, кг/м ²	34.2±7.5	33.4±4.1
ОТ, см	110.38±8.90	109.37±9.92
Стеатоз печени, n (%)	59 (41.8)	47 (43.1)
Стеатогепатит, n (%)	80 (56.7)	62 (56.9)
Цирроз печени, n (%)	3 (2.1)	0 (0)

Примечание: * – различия достоверны

Для того, чтобы сравнить, как СД2 влияет на клиническое течение разных форм НАЖБП, нами были выделены две большие группы: I группа – пациенты со СП и II группа – пациенты со СГ. Внутри этих групп были выделены подгруппы: А – пациенты с наличием СД2 и В – пациенты, у которых отсутствует СД2 (Таблица 2).

Таблица 2. Лабораторные показатели для больных НАЖБП с отсутствием или наличием СД2 (M±m)

Показатели	I группа – стеатоз печени, n =108		II группа – стеатогепатит, n = 142	
	Подгруппа А СД2 есть	Подгруппа В СД2 нет	Подгруппа А СД2 есть	Подгруппа В СД2 нет
Число больных, n (%)	61 (56.5)	47 (43.5)	80 (56.3)	62 (43.7)
Мужчины, n (%)	29 (47.5)	39 (83.0)	28 (35.0)	53 (85.5)°
Женщины, n (%)	32 (52.5)	8 (17.0)*	52 (65.0)	9 (14.5)°
Возраст, годы	61.80±11.80	53.81±10.06*	60.00±10.90	47.75±10.18°
ИМТ, кг/м ²	32.86±4.10	32.91±4.59	35.54±5.80	33.82±5.40
ОТ, см	108.12±11.75	109.37±9.92	112.64±14.00	108.76±10.42

АЛАТ, Ед/л	15.56±7.68	18.96±7.46*	55.65±31.75	48.12±26.86°
АСАТ, Ед/л	19.87±7.66	22.25±5.70*	37.88±18.56	35.62±16.76
Билирубин, мкмоль/л	16.36±8.45	17.25±9.62	14.90±7.80	17.35±8.34
ЩФ, Ед/л	248.50±40.40	210.85±48.51*	232.94±48.68	201.88±36.44°
Холестерин, ммоль/л	5.60±1.35	5.62±1.19	5.92±1.46	6.14±1.22
ЛПВП, ммоль/л	1.40±0.54	1.26±0.30	1.33±0.02	1.50±1.12
ЛПНП, ммоль/л	3.57±1.06	3.68±1.11	3.88±1.27	3.95±1.04
Триглицериды, ммоль/л	3.34±1.30	2.10±0.95*	3.08±2.13	2.60±1.43
Глюкоза, ммоль/л	6.85±2.32	5.46±0.63*	7.97±2.38	5.56±0.45°
Альбумин, г/л	41.34±3.33	39.68±3.09	38.98±2.57	38.97±2.35
СРП, мг/л	1.17±2.00	0.47±1.50	2.48±2.60	2.30±2.73
Фибриноген, г/л	3.71±1.23	2.93±0.62	3.62±0.71	3.19±0.82°
СОЭ, мм/час	12.1±5.99	9.96±6.22*	18.03±11.25	9.26±7.86°
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	227.00±58.05	246.15±54.85*	228.36±40.26	249.05±51.90°
ТНФ-а, пг/мл	5.61±0.4	5.14±0.36*	6.34±0.38	5.90±0.43°

Примечание: * – различия достоверны между подгруппами в I группе; ° – различия достоверны между подгруппами во II группе.

Среди больных I группы подгруппы А (с СП и наличием СД2), по сравнению с подгруппой В (СП без СД2), было больше женщин, возраст пациентов был выше в среднем на 8 лет, детектировались более высокие уровни ЩФ, ТГ, ТНФ- α и более низкое число тромбоцитов (Таблица 2).

Среди больных СГ отмечалась такая же закономерность: в подгруппе А, по сравнению с подгруппой В, также преобладали женщины, возраст пациентов с СД2 был больше, чем таковой у пациентов без СД2, в среднем, на 13 лет, отмечались более высокие уровни АЛАТ, ЩФ, ТГ, ТНФ- α (Таблица 2). Таким образом, при НАЖБП, ассоциированной с СД2, по сравнению с НАЖБП без СД2, заболевание протекало с более высокой активностью.

Обсуждение

Среди обследованных больных НАЖБП у большинства (56.4%) выявлялся ассоциированный сахарный диабет 2 типа, и у 94.0% из них диабет развивался на фоне имеющих признаков абдоминального ожирения и/или наличия НАЖБП. Следовательно, эктопическое накопление висцерального жира, в том числе в печени, являлось первопричиной возникновения ИР и СД2.

Выявленное преобладание женщин более старшего возраста среди больных НАЖБП с наличием СД2, по сравнению с группой больных НАЖБП без СД2, где преобладали мужчины более молодого возраста, свидетельствовало о том, что возраст и женский пол являются важными немодифицируемыми факторами, участвующими в формировании СД2 при НАЖБП. Известно, что в постменопаузальный период у женщин снижается протективное действие эстрогенов на липидный гомеостаз и происходит перераспределение жира из подкожных слоев в абдоминальную область. Таким образом, именно висцеральный жир является главной причиной развития ИР и провоспалительного статуса (Toth, 2000). В то же время, японские исследователи нашли противоположную закономерность – более частое

развитие СД2 у мужчин среднего возраста, страдающих НАЖБП (Shibata, 2007). Возраст и НАЖБП в качестве предиктора развития СД2 рассматривают и другие авторы (Zou, 2016).

Достоверных изменений в составе атерогенных липидов у больных подгрупп А и В не наблюдалось, но тенденция к росту уровня ТГ и ЛПНП у больных НАЖБП с диабетом по сравнению с больными НАЖБП без диабета имела. У больных стеатозом и стеатогепатитом с наличием СД2 по сравнению с пациентами без СД2 были достоверно более высокие уровни ЩФ. Данный фермент является не только маркером внутрипеченочного холестаза, но и некротически-воспалительного процесса в печени. Другие показатели воспаления (ТНФ- α , СРП, фибриноген, СОЭ) также имели более высокие уровни у больных СП и СГ с наличием диабета, чем без такового. Таким образом, наличие СД2 способствовало более активной реализации печеночно-клеточного воспаления при НАЖБП. О прогностической роли такого традиционного маркера воспаления, как СРП, при СД2 и НАЖБП сообщают и другие исследователи (Vi, 2015). Естественно, что уровень гликемии у пациентов СП и СГ при наличии СД2 был выше, чем при его отсутствии.

В условиях значительно нарушенного липидного траффика, гипергликемии и высокого уровня системного воспалительного статуса у больных НАЖБП с СД2 отмечалось более интенсивное коллагенообразование, о чем свидетельствовало формирование у 3 (2.1%) пациентов цирроза печени. Звездчатые клетки печени в ответ на окислительный стресс и воспаление при НАЖБП трансформируются в миофибробласты, которые продуцируют коллаген и другие компоненты внеклеточного матрикса, нарушая паренхиматозную структуру печени. Значительный фиброз при НАЖБП и СД2 отмечают и другие авторы (Doycheva, 2016). При воспалении активируется неоангиогенез, перестраивается сосудистая архитектура печени (Kitade, 2009; Gill, 2011). Данные процессы ответственны за формирование портальной гипертензии при НАЖБП. Число тромбоцитов у обследованных нами больных НАЖБП с СД2, по сравнению с больными без СД2, достоверно уменьшалось, подтверждая факт формирования портальной гипертензии при НАЖБП с наличием сахарного диабета.

Выводы

1. В структуре обследованных больных НАЖБП преобладали лица с наличием сахарного диабета 2 типа (56.4%), который в 94% случаев возникал позже, чем НАЖБП.
2. Женский пол и возраст являлись предикторами развития сахарного диабета 2 типа у больных НАЖБП.
3. НАЖБП, ассоциированная с сахарным диабетом 2 типа, по сравнению с НАЖБП без сахарного диабета, характеризовалась более выраженными клинико-лабораторными показателями печеночно-клеточного воспаления, холестаза и фиброза, что свидетельствовало о ее прогрессирующем течении.

Библиография

1. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, Roverato A, Guaraldi G, Lonardo A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016, 31(5):936-944.
2. Bi Y, Min M, Shen W, Deng P, Du Q, Dong M, Liu Y. Prognostic value of high sensitivity C-reactive protein in non-insulin dependent diabetes mellitus patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Exp Pathol* 2015, 8(7):8494-8499.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012, 55:2005-2023.

4. Doycheva I, Cui J, Nguyen P, Costa EA, Hooker J, Hofflich H, Bettencourt R, Brouha S, Sirlin CB, Loomba R. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Aliment Pharmacol Ther* 2016, 43(1):83-95.
5. Gill RM, Belt P, Wilson L, Bass NM, Ferrell LD. Centrizonal arteries and microvessels in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Surg Pathol* 2011, 35(9):1400-1404.
6. Kitade M, Yoshiji H, Noguchi R, Ikenaka Y, Kaji K, Shirai Y, Yamazaki M, Uemura M, Yamao J, Fujimoto M, Mitoro A, Toyohara M, Sawai M, Yoshida M, Morioka C, Tsujimoto T, Kawaratani H, Fukui H. Crosstalk between angiogenesis, cytokeratin-18, and insulin resistance in the progression of non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2009, 15(41):5193-5199.
7. Lattuada G, Ragogna F, Perseghin G. Why does NAFLD predict type 2 diabetes? *Curr Diab Rep* 2011, 11(3):167-172.
8. Li WD, Fu KF, Li GM, Lian YS, Ren AM, Chen YJ, Xia JR. Comparison of effects of obesity and non-alcoholic fatty liver disease on incidence of type 2 diabetes mellitus. *World J Gastroenterol* 2015, 21(32):9607-9613.
9. Shibata M, Kihara Y, Tagushi M, Tashiro M, Otsuki M. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2007; 30(11):2940-2944.
10. Sung KC, Jeons WS, Wild SH, Byrne CD. Combined influence of insulin resistance, overweight/obesity, and fatty liver as risk factors for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012, 35(4):717-722.
11. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, 24:226-231.
12. Zou D, Ye Y, Zou N, Yu J. Analysis of risk factors and their interactions in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional survey in Guilin, China. *J Diabetes Investig* 2016, doi: 10.1111/jdi.12549.
13. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.Р., Звенигородская Л.А., Конев Ю.В., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Айламазян Э.К., Власов Н.Н., Корниенко Е.А., Новикова В.П., Хорошина Л.П., Жесткова Н.В., Орешко Л.С., Дуданова О.П., Добрица В.П., Турьева Л.В., Тирикова О.В., Козлова Н.М. и др. НАЖБП: клиника, диагностика и лечение // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. –2015. – №7(119). – С.85–97.
14. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину // *Сахарный диабет*. – 2014. – №2. – С.29–40.