

# ПАТОГЕНЕЗ ПОРУШЕНЬ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ПЕРШОГО ТИПУ

**О.В. Ткачук, С.С. Ткачук, М.А. Повар, С.В. Боштан, В.Д. Сорохан**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці

**Ключові слова:**  
цукровий діабет, гепатопатії, патогенез.

Клінічна та експериментальна патологія 2020.  
Т.19, №2(72). С.98-105.

DOI:10.24061/1727-4338.  
XIX.2.72.2020.14

E-mail:  
tkachuk.svitlana14@bsmu.edu.ua

**Мета роботи** – проаналізувати сучасні наукові погляди на патогенез ушкодження печінки при цукровому діабеті першого типу.

**Висновок.** Проаналізовані літературні дані розкривають механізми порушень сигнальних шляхів інсуліну при ЦД типу 1, які призводять до активації гепатотоксичних механізмів.

**Ключевые слова:**  
сахарный диабет, гепатопатии, патогенез.

Клиническая и экспериментальная патология Т.19, №2 (72).  
С. 98-105.

**ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ПЕРВОГО ТИПА**

**А.В. Ткачук, С.С. Ткачук, М.А. Повар, С.В. Боштан, В.Д. Сорохан**

**Цель работы** - проанализировать современные научные взгляды на патогенез повреждения печени при сахарном диабете первого типа.

**Вывод.** Проанализированы литературные данные раскрывают механизмы нарушений сигнальных путей инсулина при СД типа 1, которые приводят к активации гепатотоксических механизмов.

**Key words:**  
diabetes mellitus, hepatopathy, pathogenesis.

Clinical and experimental pathology.  
Vol.19, №2 (72).  
P. 98-105.

**PATHOGENESIS OF THE MORPHOFUNCTIONAL STATE DISORDERS OF THE LIVER IN DIABETES MELLITUS TYPE 1**

**O.V. Tkachuk, S.S. Tkachuk, M.A. Cook, S.V. Boshtan, V.D. Sorokhan**

**Objective** – to analyze modern scientific views on the pathogenesis of the liver damage at diabetes mellitus type 1.

**Conclusion.** The analyzed literature data reveal the mechanisms of violations of the signaling pathways of insulin in type 1 diabetes, which lead to the activation of hepatotoxic mechanisms.

## Вступ

Діабетичні гепатопатії є поширеною патологією гепатобіліарної системи при цукровому діабеті (ЦД) [1, 2]. Вони проявляються низкою аномалій печінки, як-от глікогеноз, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), фіброз, цироз печінки, гепатоцелюлярні карциноми [3, 4]. Окрім того, надмірне накопичення жиру в печінці може сприяти розвитку і прогресуванню інсулінорезистентності та призвести до тяжких порушень метаболізму [5].

Тривалий час гепатопатії асоціювалися винятково з ЦД 2 типу, однак протягом останнього десятиліття отримано достатньо наукових підтверджень порушення морфофункціонального стану печінки у хворих на ЦД типу 1 (ЦД 1).

## Мета роботи

Проаналізувати сучасні наукові погляди на патогенез ушкодження печінки при цукровому діабеті першого типу.

## Основна частина

Основними гепатотоксичними механізмами впливу ЦД вважають поєднання оксидативного стресу (ОС) та аберантної запальної реакції, що активує транскрипцію проапоптичних генів і призводить до ушкодження гепатоцитів. Поглиблює акумуляцію окислених макромолекул у печінці надмірна продукція прозапальних цитокінів: ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та TNF- $\alpha$  [2, 3, 6].

Виявляючи високу чутливість до інсуліну, клітини печінки дуже сприйнятливі до ОС, спричиненого гіперглікемією, що стає первинною причиною ушкодження цього органа [7, 8]. Значну роль в ушкодженні печінки відіграє продукція АФК активованими клітинами Купфера, відомих як печінкові макрофаги [9]. Зростання інтенсивності ПОЛ у печінці під впливом ОС призводить до структурних змін ДНК, вуглеводів, білків та ліпідів [7, 8, 10], що сприяє подальшому наростанню ОС, втраті клітинної сигналізації та ініціації запального каскаду з посиленням секреції запальних цитокінів,

збільшенню експресії молекул адгезії та інфільтрації лейкоцитів і поглибленню ушкодження цього органа, активуючи апоптоз або некроз гепатоцитів [10-12].

Індукує вивільнення молекул адгезії IL-1 $\beta$ , який також стимулює проліферацію T- і B-клітин та продукцію інших цитокінів і прозапальних медіаторів, як-от IL-6, TNF- $\alpha$  та СРБ, яким властива гепатоксичність [13-15]. Біологічна реакція на IL-1 $\beta$  переважно реалізується через активацію N-кінцевої кінази c-Jun (JNK) та ядерної транслокації транскрипційного фактора NF- $\kappa$ B [13, 14]. Активація останнього при ЦД може ініціювати серію шкідливих подій за рахунок подальшого підвищення прозапальних цитокінів [6-8]. Окрім того, NF- $\kappa$ B прямо і опосередковано сприяє виробництву АФК і реакційноздатних видів нітрогену та збільшенню інтенсивності ПОЛ, ОМБ і утворенню кінцевих продуктів глікозилювання (КПП), посилюючи ушкодження печінкової тканини [13, 14, 16]. Надмірна активація NF- $\kappa$ B збільшує ризик прогресування стеатозу печінки до цирозу [17]. Тривалий вплив ОС через високий рівень печінкового TNF- $\alpha$  активує проапоптотичну функцію JNK, згубно впливаючи на гепатоцити [18, 19]. Цьому сприяє виснаження антиоксидантної системи, а модифікація біомолекул під впливом АФК стає причиною їх функціональної інактивації чи подальшої активації редокс-чутливих факторів транскрипції, які ініціюють продукцію прозапальних та фіброгенних медіаторів, опосередковану клітинами Купфера та зірчастими клітинами [20] з масовим руйнуванням клітин печінки.

За умов діабет-асоційованої гіперглікемії й посилення ПОЛ значно зростає глікація клітинних і позаклітинних білків печінки з надмірною генерацією КПП, що посилює ураження печінки [21, 22]. Взаємодія КПП з їх рецепторами (РКПП) та утворення комплексів КПП-РКПП у гепатоцитах і зірчастих клітинах печінки також призводить до збільшення продукції АФК, активації НАДФ-оксидази, посилення процесів проліферації та активації клітин і прогресування фіброзу печінки [23, 24]. Взаємодія КПП/РКПП стимулює внутрішньоклітинний ОС, активує фактори транскрипції як-от NF- $\kappa$ B, що призводить до збільшення запальної реакції та пошкодження місцевих тканин [22, 25]. Зі свого боку ОС також стимулює взаємодію КПП/РКПП, що викликає подальше зростання залежного від цієї реакції ОС, і у такий спосіб утворюється вадне коло, у якому ОС ініціюється та постійно пришвидшується і наростає [25, 26].

Гіперглікемія може індукувати ОС не лише шляхом безпосереднього утворення КПП, але й внаслідок активації поліолового шляху, кінцевим результатом якого є продукція супероксидного аніон-радикала [27].

Печінка також регулює гомеостаз глюкози шляхом модуляції експресії деяких генів, що кодують секреторні білки (гепатокіни) [28, 29], які різними шляхами активують механізми позитивного або негативного зворотного зв'язку в контролі процесів обміну. Основна роль у цих процесах належить таким

гепатокінам: фетуїну-А, бетатрофін/ангіопоетин-подібному білку 8 (ANGPTL8) та фактору росту фібробластів 21 (FGF21). Фетуїн-А призводить до посилення запалення та інсулінорезистентності шляхом інгібування тирозинкінази рецепторів інсуліну в скелетних м'язах та гепатоцитах, ANGPTL8 має проліферативний вплив на бета-клітини підшлункової залози, а FGF21 вважають інсулін-сенситивілізуючим гормоном [28, 30]. Дисбаланс цих гепатокінів суттєво поглиблює стан діабету через активацію запалення.

Отже, втрата сигнальних шляхів інсуліну за умов ЦД типу 1 призводить до активації гепатотоксичних механізмів. І навпаки, їх активація сприяє проліферації та виживанню клітин [31]. До таких гепатопротекторних шляхів належать фосфорилювання рецептора інсуліну, субстратів інсулінового рецептора (IRS) та нижчерозташованих посередників, які сприяють гомеостазу глюкози, а також регулюють проліферацію та виживання гепатоцитів [32, 33]. Частково гепатопротекторні сигнальні шляхи інсуліну реалізуються через антиапоптотичний каспаза-8 гомолог клітинного FLICE-інгібуючого білка (cFLIP). У гепатоцитах мишей, дефіцитних за цим білком (flip<sup>-/-</sup>), стрептозотоцин-індукований ЦД призводив до ушкодження печінки, опосередкованого каспазою та JNK через активацію рецепторів TNF і CD95 / Apo-1, а інсулінотерапія, пригнічення JNK або генетичний дефіцит JNK2 запобігали цим ефектам [34]. Ефекти стрептозотоцину в мишей (flip<sup>-/-</sup>) супроводжувалися інфільтрацією печінки запальними клітинами з тенденцією до збільшення кількості NK1.1-позитивних клітин і секреції прозапальних цитокінів [31].

Сьогодні не викликає сумнівів досить суттєве поширення НАЖХП за умов ЦД 1. Для розуміння ензиматичних шляхів, які потенційно сприяють порушенню ліпідного обміну та розвитку НАЖХП саме при ЦД 1 необхідно коротко розглянути молекулярні ефекти інсуліну та гіперглікемії на гепатоцити.

Після інсулін-індукованого насичення печінки глікогеном глюкоза, що поглинається гепатоцитами, використовується в метаболічних шляхах синтезу жирних кислот, які експортуються з печінки у вигляді ліпопротеїдів [35].

Інсулін посилює експресію фактора транскрипції SREBP (стерол-регулюючого елемент-зв'язуючого протеїну 1с), який так само активує експресію більш, ніж 30 генів, що беруть участь у синтезі та поглинанні гепатоцитами холестерину, жирних кислот, тригліцеридів та фосфоліпідів [36, 37]. Інсулін активує P13K, що призводить до збільшення в ендоплазматичному ретикулумі попередника SREBP-1с, який потім швидко розщеплюється, що збільшує вміст ядерної зрілої форми SREBP-1с [35], який є суттєвим для експресії глюкокінази [37, 38]. При наявності високого рівня глюкози, а також при узгодженій дії зі ChREBP (глюкозочутливий елемент-зв'язуючий протеїн), SREBP-1с також сприяє експресії ліпогенних генів піруваткінази печінки

(ПКП), синтази жирних кислот (СЖК) і карбоксилази ацетил-СоА (АЦКА) [39]. ПКП каталізує перетворення фосфоенолпірувату на піруват – головне джерело ацетил-КоА, що використовується для синтезу жирних кислот [35]. СЖК каталізує перетворення малоніл-КоА на довголанцюгові насичені жирні кислоти, АЦКА перетворює ацетил-КоА на малоніл-КоА, що інгібує індукване карнітин-пальмітоїлтрансферазою-1 перенесення жирних кислот у мітохондрії, зменшуючи  $\beta$ -окислення мітохондріальних жирних кислот [40, 41]. Однак у первинних гепатоцитах ChREBP може стимулювати транскрипцію генів ПКП у відповідь на високу концентрацію глюкози без участі інсуліну [42, 43].

Інсулін також індукує експресію фактора транскрипції печінкового X рецептора  $\alpha$  (LXR $\alpha$ ) *in vivo* [37]. Цей рецептор у значних кількостях експресується в ліпогенних тканинах і, активуючи промотор SREBP-1c, відіграє важливу роль у транскрипційній активації ліпогенних генів.

У гепатоцитах гризунів інсулін впливає на стеатоз шляхом модулювання вільного потоку жирних кислот через транспортні білки жирних кислот (FATPs) 2 і 5. Ця сигналізація опосередкована через рецептори IRS-2 при низьких концентраціях інсуліну та через IRS-1 – при високих. Тому відхилення від оптимального діапазону концентрацій інсуліну в бік гіпоінсулінемії внаслідок ендогенного дефіциту інсуліну або гіперінсулінемії через надмірне введення екзогенного інсуліну призводять до збільшення накопичення тригліцеридів у печінці, опосередкованого FATPs [43]. Отже, закономірно, що в пацієнтів із ЦД 1 вміст жиру в печінці корелює з недостатнім контролем глікемії. У випадках добре корегованого ЦД 1 рівень тригліцеридів у плазмі та рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) є нормальним або дещо зменшеним, а ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) – нормальним або дещо збільшеним. Однак у пацієнтів із поганим глікемічним контролем частіше виявляється підвищений рівень тригліцеридів і ЛПНЩ [35, 41-43]. Проте навіть за умов хорошого метаболічного контролю в пацієнтів із ЦД1 спостерігаються деякі потенційно атерогенні аномалії ліпопротеїнів: підвищення співвідношення холестерин/тригліцериди у ліпопротеїнах дуже низької щільності (ЛПДНЩ), збільшення тригліцеридів у ЛПНЩ і ЛПВЩ, зміни складу периферичного пулу ліпопротеїнів, глікація аполіпопротеїнів, підвищене окислення ЛПНЩ та збільшення їх частки [45]. Ці якісні зміни в ліпопротеїнах, ймовірно, погіршують їхню функцію.

Вищенаведені факти можна узагальнити для пояснення виникнення стеатозу печінки при ЦД 1 у такий спосіб: по-перше, причиною недостатнього виведення тригліцеридів із печінки за допомогою ЛПДНЩ можуть бути атипові співвідношення ліпопротеїнів та/або їх функцій; по-друге, фактори транскрипції метаболізму печінки, такі як ChREBP та SREBP-1c, активуються гіперглікемією та сприяють печінковому ліпогенезу; по-третє, стеатоз печінки може бути наслідком гіперглікемії, транспортування надмірної кількості глюкози з крові в печінку за

допомогою GLUT2 і перетворення її на жир. Цей ефект може бути додатково посилений печінковою регуляцією GLUT2, що виникає при гіперглікемії та гіпоінсулінемії (що характеризує саме умови діабету 1-го типу), опосередкованою SREBP-1c [37, 39, 45].

За даними інших авторів, за умов ЦД1 дефіцит інсуліну активує гормончутливу ліпазу в жировій тканині, що посилює ліполіз та збільшує рівень циркулюючих вільних жирних кислот, які згодом накопичуються в печінці. Ці процеси підвищують поглинання печінкою ЛПДНЩ та синтез тригліцеридів [3, 43]. Одночасне підвищення рівня глюкагону гальмує вихід тригліцеридів із печінки. Отже, депонування жиру в печінці є результатом дисбалансу процесів поглинання, синтезу, експорту та окислення вільних жирних кислот.

До прогресування та зростання ступеня тяжкості ЦД долучаються деякі гени, експресія яких збільшується при НАЖХП та неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ), зокрема, найважливіший член сімейства цитохромів – CYP2E1, експресія якого в печінці найвища. Стимульований ним надмірний обмін поліненасичених жирних кислот може призводити до утворення гепатотоксичних продуктів. Окрім того, CYP2E1 також активує утворення АФК мітохондріальними ланцюгами, збільшуючи інтенсивність ОС і активуючи прогресування НАЖХП до НАСГ [10, 18, 46].

Менш частим, але досить поширеним видом діабетичної гепатопатії у пацієнтів із ЦД 1 є розлади накопичення і розпаду глікогену печінки. Незважаючи на загальноприйнятту точку зору, що вміст глікогену в осіб із ЦД 1 знижується, є численні дані про випадки надмірного його зберігання в печінці [35, 47] в осіб із нестабільним діабетом, коли гіперглікемія пов'язана з нерегулярними дозами інсуліну [48]. Його причиною вважають інсулін-незалежний пасивний транспорт глюкози в гепатоцити, де вона необоротно перетворюється на глюкозо-6-фосфат за участі глюкокінази і опиняється «в пастці» гепатоциту, перетворюючись на глікоген під дією глікогенсинтази. За конверсію цього ферменту з неактивного фосфорилизованого в активний дефосфорилований стан відповідає фермент фосфатази, концентрація якої підтримується інсуліном, а її активність залежить від наявності глюкози. Отже, накопиченню печінкового глікогену сприяє введення надлишку інсуліну з подальшим лікуванням гіпоглікемічних епізодів глюкозою, і вадний цикл гіперглікемії та переривчастого надфізіологічного введення інсуліну може призвести до глікогенезу [49, 50].

Отже, тривало існуюча в науковій літературі точка зору щодо асоціації гепатопатій винятково з ЦД 2-го типу, сьогодні повністю спростована і не виникає жодних сумнівів, що гепатопатії є складовою клініки ЦД 1.

### Висновок

Проаналізовані літературні дані розкривають механізми порушень сигнальних шляхів інсуліну при ЦД типу 1, які призводять до активації гепатотоксичних механізмів.

## Список літератури

- Савич ОА. Комплексна радіонуклідна діагностика функціонального стану печінки та жовчного міхура у хворих на цукровий діабет [дисертація]. Київ; 2007. 126 с.
- Al-Hussaini AA, Sulaiman NM, Alzahrani MD, Alenizi AS, Khan M. Prevalence of hepatopathy in type 1 diabetic children. *BMC Pediatr* [Internet]. 2012[cited 2020 Jul 12];12:160. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3506494/pdf/1471-2431-12-160.pdf> doi: 10.1186/1471-2431-12-160
- Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S, Hartman ML, Bue-Valleskey JM, Hoogwerf BJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(11):1630-4. doi: 10.1111/dom.12973
- Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science*. 2011;332(6037):1519-23. doi: 10.1126/science.1204265
- Llauradó G, Sevastianova K, Sädevirta S, Hakkarainen A, Lundbom N, Orho-Melander M, et al. Liver fat content and hepatic insulin sensitivity in overweight patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):607-16. doi: 10.1210/jc.2014-3050
- Masaron M, Rosato V, Dallio M, Gravina AG, Aglitti A, Loguercio C, et al. Role of Oxidative Stress in Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2018[cited 2020 Jul 12];2018:9547613. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6016172/pdf/OMCL2018-9547613.pdf> doi: 10.1155/2018/9547613
- Lee JY, Kim MY, Shin SH, Shin MR, Kwon OJ, Kim TH, et al. Persicarin isolated from *Oenanthe javanica* protects against diabetes-induced oxidative stress and inflammation in the liver of streptozotocin-induced type 1 diabetic mice. *Exp Ther Med*. 2017;13(4):1194-202. doi: 10.3892/etm.2017.4113
- Mendes-Braz M, Martins JO. Diabetes Mellitus and Liver Surgery: The Effect of Diabetes on Oxidative Stress and Inflammation. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2018[cited 2020 Jul 12];2018:2456579. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5964489/pdf/MI2018-2456579.pdf> doi: 10.1155/2018/2456579
- Magee N, Zou A, Zhang Y. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: Interactions between Liver Parenchymal and Nonparenchymal Cells. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016[cited 2020 Jul 12];2016:5170402. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5086374/pdf/BMRI2016-5170402.pdf> doi: 10.1155/2016/5170402
- Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(1):99-128. doi: 10.1007/s00018-018-2947-0
- Santos JC, Valentim IB, de Araújo OR, Ataíde Tda R, Goulart MO. Development of Nonalcoholic Hepatopathy: Contributions of Oxidative Stress and Advanced Glycation End Products. *Int J Mol Sci*. 2013;14(10):19846-66. doi: 10.3390/ijms141019846
- Palsamy P, Sivakumar S, Subramanian S. Resveratrol attenuates hyperglycemia-mediated oxidative stress, proinflammatory cytokines and protects hepatocytes ultrastructure in streptozotocin-nicotinamide-induced experimental diabetic rats. *Chem Biol Interact*. 2010;186(2):200-10. doi: 10.1016/j.cbi.2010.03.028
- Martínez-Flórez S, Gutiérrez-Fernández B, Sánchez-Campos S, González-Gallego J, Tuñón MJ. Quercetin attenuates nuclear factor-kappaB activation and nitric oxide production in interleukin-1beta-activated rat hepatocytes. *J Nutr*. 2005;135(6):1359-65. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/135.6.1359>
- Manna P, Das J, Ghosh J, Sil PC. Contribution of type 1 diabetes to rat liver dysfunction and cellular damage via activation of NOS, PARP, IkappaBalpha/NF-kappaB, MAPKs, and mitochondria-dependent pathways: Prophylactic role of arjunolic acid. *Free Radic Biol Med*. 2010;48(11):1465-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.02.025>
- Zhang C, Lu X, Tan Y, Li B, Miao X, Jin L, et al. Diabetes-induced hepatic pathogenic damage, inflammation, oxidative stress, and insulin resistance was exacerbated in zinc deficient mouse model. *PLoS One* [Internet]. 2012[cited 2020 Jul 14];7(12):e49257. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3520990/pdf/pone.0049257.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0049257
- Gu Y, Lian X, Sun W, Gao B, Fu Y. Diabetes Mellitus induces alterations in metallothionein protein expression and metal levels in the testis and liver. *J Int Med Res*. 2018;46(1):185-94. doi: 10.1177/0300060517708923
- Aldaba-Muruato LR, Moreno MG, Hernández-Mercado E, Shibayama M, Muriel P. Secondary biliary cirrhosis in the rat is prevented by decreasing NF-κB nuclear translocation and TGF-β expression using allopurinol, an inhibitor of xanthine oxidase. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012;90(11):1469-78. doi: <https://doi.org/10.1139/y2012-125>
- Nakagawa H, Maeda S. Molecular mechanisms of liver injury and hepatocarcinogenesis: Focusing on the role of stress-activated MAPK. *Patholog Res Int* [Internet]. 2012[cited 2020 Jul 14];2012:172894. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3361329/pdf/PR12012-172894.pdf> doi: 10.1155/2012/172894
- Hayes CN, Zhang P, Zhang Y, Chayama K. Molecular Mechanisms of Hepatocarcinogenesis Following Sustained Virological Response in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Viruses* [Internet]. 2018[cited 2020 Jul 12];10(10):531. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6212901/pdf/viruses-10-00531.pdf> doi: 10.3390/v10100531
- Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW, et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *Int J Mol Sci*. 2015;16(11):26087-124. doi: 10.3390/ijms161125942
- Zhuang A, Yap FY, Bruce C, Leung C, Plan MR, Sullivan MA, et al. Increased liver AGEs induce hepatic injury mediated through an OST48 pathway. *Sci Rep* [Internet]. 2017[cited 2020 Jul 14];7(1):12292. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5612946/pdf/41598\\_2017\\_Article\\_12548.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5612946/pdf/41598_2017_Article_12548.pdf) doi: 10.1038/s41598-017-12548-4
- Pereira ENGDS, Silveiras RR, Flores EEI, Rodrigues KL, Ramos IP, da Silva IJ, et al. Hepatic microvascular dysfunction and increased advanced glycation end products are components of non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2020 Jul 11];12(6):e0179654. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5476253/pdf/pone.0179654.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0179654
- Takeuchi M, Takino J, Sakasai-Sakai A, Takata T, Ueda T, Tsutsumi M, et al. Involvement of the TAGE-RAGE system in non-alcoholic steatohepatitis: Novel treatment strategies. *World J Hepatol*. 2014;6(12):880-93. doi: 10.4254/wjh.v6.i12.880
- Hollenbach M. The Role of Glyoxalase-I (Glo-I), Advanced Glycation Endproducts (AGEs), and Their Receptor (RAGE) in Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017[cited 2020 Jul 11];18(11):2466. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713432/pdf/ijms-18-02466.pdf> doi: 10.3390/ijms18112466
- Takeuchi M, Sakasai-Sakai A, Takata T, Ueda T, Takino J, Tsutsumi M, et al. Serum levels of toxic AGEs (TAGE) may be a promising novel biomarker in development and progression of NASH. *Med Hypotheses*. 2015;84(5):490-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.02.002>
- Sayeg WN, Knight Iii PR, Guo WA, Mullan B, Ohtake PJ, Davidson BA, et al. Advanced Glycation End Products Induce Obesity and Hepatosteatosis in CD-1 Wild-Type Mice. *Biomed Res Int*

- [Internet]. 2016[cited 2020 Jul 14];2016:7867852. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4753052/pdf/BMRI2016-7867852.pdf> doi: 10.1155/2016/7867852
27. Guimarães EL, Empsen C, Geerts A, van Grunsven LA. Advanced glycation end products induce production of reactive oxygen species via the activation of NADPH oxidase in murine hepatic stellate cells. *J Hepatol*. 2010;52(3):389–97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.12.007>
  28. Iroz A, Couty JP, Postic C. Hepatokines: Unlocking the multi-organ network in metabolic diseases. *Diabetologia*. 2015;58(8):1699–703. doi: 10.1007/s00125-015-3634-4
  29. Roshanzamir F, Miraghajani M, Rouhani MH, Mansourian M, Ghiasvand R, Safavi SM. The association between circulating fetuin-A levels and type 2 diabetes mellitus risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(1):33-47. doi: 10.1007/s40618-017-0697-8
  30. Stefan N, Sun Q, Fritsche A, Machann J, Schick F, Gerst F, et al. Impact of the adipokine adiponectin and the hepatokine fetuin-A on the development of type 2 diabetes: Prospective cohort- and cross-sectional phenotyping studies. *PLoS One* [Internet]. 2014[cited 2020 Jul 14];9(3):e92238. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3958485/pdf/pone.0092238.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0092238
  31. Kohl T, Gehrke N, Schad A, Wörns MA, Sprinzl MF, Zimmermann T, et al. Diabetic liver injury from streptozotocin is regulated through the caspase-8 homolog cFLIP involving activation of JNK2 and intrahepatic immunocompetent cells. *Cell Death Dis* [Internet]. 2013[cited 2020 Jul 11];4(7):e712. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3730402/pdf/cddis2013228a.pdf> doi: 10.1038/cddis.2013.228
  32. Landis J, Shaw LM. Insulin receptor substrate 2-mediated phosphatidylinositol 3-kinase signaling selectively inhibits glycogen synthase kinase 3 $\beta$  to regulate aerobic glycolysis. *J Biol Chem*. 2014;289(26):18603-13. doi: 10.1074/jbc.M114.564070
  33. Mercado-Matos J, Janusis J, Zhu S, Chen SS, Shaw LM. Identification of a Novel Invasion-Promoting Region in Insulin Receptor Substrate 2. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2018[cited 2020 Jul 12];38(14):e00590-17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6024166/pdf/e00590-17.pdf> doi: 10.1128/MCB.00590-17
  34. Schattenberg JM, Zimmermann T, Wörns M, Sprinzl MF, Kreft A, Kohl T, et al. Ablation of c-FLIP in hepatocytes enhances death-receptor mediated apoptosis and toxic liver injury in vivo. *J Hepatol*. 2011;55(6):1272-80. doi: 10.1016/j.jhep.2011.03.008
  35. Regnell SE, Lernmark A. Hepatic Steatosis in Type 1 Diabetes. *Rev Diabet Stud*. 2011;8(4):454–67. doi: 10.1900/RDS.2011.8.454
  36. Czech MP, Tencerova M, Pedersen DJ, Aouadi M. Insulin signalling mechanisms for triacylglycerol storage. *Diabetologia*. 2013;56(5):949-64. doi: 10.1007/s00125-013-2869-1
  37. Kim TH, Kim H, Park JM, Im SS, Bae JS, Kim MY, et al. Interrelationship between liver X receptor alpha, sterol regulatory element-binding protein-1c, peroxisome proliferator-activated receptor gamma, and small heterodimer partner in the transcriptional regulation of gluco-kinase gene expression in liver. *J Biol Chem*. 2009;284(22):15071-83. doi: 10.1074/jbc.M109.006742
  38. Park JM, Kim TH, Jo SH, Kim MY, Ahn YH. Acetylation of glucokinase regulatory protein decreases glucose metabolism by suppressing glucokinase activity. *Sci Rep* [Internet]. 2015[cited 2020 Jul 12];5:17395. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4664969/pdf/srep17395.pdf> doi: 10.1038/srep17395
  39. Dentin R, Girard J, Postic C. Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver. *Biochimie*. 2005;87(1):81-6. doi: 10.1016/j.biochi.2004.11.008
  40. Takeuchi Y, Yahagi N, Aita Y, Murayama Y, Sawada Y, Piao X, et al. KLF15 Enables Rapid Switching between Lipogenesis and Gluconeogenesis during Fasting. *Cell Rep*. 2016;16(9):2373-86. doi: 10.1016/j.celrep.2016.07.069
  41. Moslehi A, Hamidi-Zad Z. Role of SREBPs in Liver Diseases: A Mini-review. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;6(3):332-8. doi: 10.14218/JCTH.2017.00061
  42. Ferré P, Foufelle F. Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(Suppl 2):83-92. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01275.x
  43. Geisler CE, Renquist BJ. Hepatic lipid accumulation: cause and consequence of dysregulated glucoregulatory hormones. *J Endocrinol* [Internet]. 2017[cited 2020 Jul 12];234(1):R1-R21. Available from: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/234/1/R1.xml> doi: 10.1530/JOE-16-0513
  44. Softic S, Kirby M, Shroyer N, Kohli R. Hepatic steatosis in type 2 and type 1 diabetes mellitus is mediated by insulin signaling via fatty acid transport proteins. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(Suppl 2):E33–4.
  45. Fick T, Jack J, Pyle-Eilola AL, Henry RK. Severe hypertriglyceridemia at new onset type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(8):893-7. doi: 10.1515/jpem-2017-0008
  46. Leung TM, Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;58(2):395–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.08.018>
  47. Abaci A, Bekem O, Unuvar T, Ozer E, Bober E, Arslan N, et al. Hepatic glycogenosis: a rare cause of hepatomegaly in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2008;22(5):325–8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2007.11.002
  48. Imtiaz KE, Healy C, Sharif S, Drake I, Awan F, Riley J, et al. Glycogenic Hepatopathy in Type 1 Diabetes: An Underrecognized. *Diabetes Care* [Internet]. 2013[cited 2020 Jul 10];36(1):e6–e7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3526232/pdf/e6.pdf> doi: 10.2337/dc12-1134
  49. Atmaca M, Ucler R, Kartal M, Seven I, Alay M, Bayram I, et al. Glycogenic Hepatopathy in Type 1 Diabetes Mellitus. *Case Reports Hepatol* [Internet]. 2015[cited 2020 Jul 10];2015:236143. Available from: <http://downloads.hindawi.com/journals/cr/hep/2015/236143.pdf> doi: <https://doi.org/10.1155/2015/236143>
  50. Abboud W, Abdulla S, Al Zaabi M, Moufarrej R. Young Man with Hepatomegaly: A Case of Glycogenic Hepatopathy. *Case Reports Hepatol* [Internet]. 2018[cited 2020 Jul 10];2018:6037530. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5925151/pdf/CRIHEP2018-6037530.pdf> doi: 10.1155/2018/6037530

## References

1. Savych OA. Kompleksna radionuklidna diahnozyka funktsional'noho stanu pechinky ta zhovchnoho mikhura u khvorykh na tsukrovyy diabet [Comprehensive radionuclide diagnosis of the functional state of the liver and gallbladder in patients with diabetes] [dissertation]. Kiev; 2007. 126 p. (in Ukrainian)
2. Al-Hussaini AA, Sulaiman NM, Alzahrani MD, Alenizi AS, Khan M. Prevalence of hepatopathy in type 1 diabetic children. *BMC Pediatr* [Internet]. 2012[cited 2020 Jul 12];12:160. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3506494/pdf/1471-2431-12-160.pdf> doi: 10.1186/1471-2431-12-160
3. Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S, Hartman ML, Bue-Valleskey JM,

- Hoogwerf BJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(11):1630-4. doi: 10.1111/dom.12973
4. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science*. 2011;332(6037):1519-23. doi: 10.1126/science.1204265
  5. Llauradó G, Sevastianova K, Sädevirta S, Hakkarainen A, Lundbom N, Orho-Melander M, et al. Liver fat content and hepatic insulin sensitivity in overweight patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):607-16. doi: 10.1210/jc.2014-3050
  6. Masaron M, Rosato V, Dallio M, Gravina AG, Aglitti A, Loguercio C, et al. Role of Oxidative Stress in Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2018[cited 2020 Jul 12];2018:9547613. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6016172/pdf/OMCL2018-9547613.pdf> doi: 10.1155/2018/9547613
  7. Lee JY, Kim MY, Shin SH, Shin MR, Kwon OJ, Kim TH, et al. Persicarin isolated from *Oenanthe javanica* protects against diabetes-induced oxidative stress and inflammation in the liver of streptozotocin-induced type 1 diabetic mice. *Exp Ther Med*. 2017;13(4):1194-202. doi: 10.3892/etm.2017.4113
  8. Mendes-Braz M, Martins JO. Diabetes Mellitus and Liver Surgery: The Effect of Diabetes on Oxidative Stress and Inflammation. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2018[cited 2020 Jul 12];2018:2456579. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5964489/pdf/MI2018-2456579.pdf> doi: 10.1155/2018/2456579
  9. Magee N, Zou A, Zhang Y. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: Interactions between Liver Parenchymal and Nonparenchymal Cells. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016[cited 2020 Jul 12];2016:5170402. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5086374/pdf/BMRI2016-5170402.pdf> doi: 10.1155/2016/5170402
  10. Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(1):99-128. doi: 10.1007/s00018-018-2947-0
  11. Santos JC, Valentim IB, de Araújo OR, Ataíde Tda R, Goulart MO. Development of Nonalcoholic Hepatopathy: Contributions of Oxidative Stress and Advanced Glycation End Products. *Int J Mol Sci*. 2013;14(10):19846-66. doi: 10.3390/ijms141019846
  12. Palsamy P, Sivakumar S, Subramanian S. Resveratrol attenuates hyperglycemia-mediated oxidative stress, proinflammatory cytokines and protects hepatocytes ultrastructure in streptozotocin-nicotinamide-induced experimental diabetic rats. *Chem Biol Interact*. 2010;186(2):200-10. doi: 10.1016/j.cbi.2010.03.028
  13. Martínez-Flórez S, Gutiérrez-Fernández B, Sánchez-Campos S, González-Gallego J, Tuñón MJ. Quercetin attenuates nuclear factor-kappaB activation and nitric oxide production in interleukin-1beta-activated rat hepatocytes. *J Nutr*. 2005;135(6):1359-65. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/135.6.1359>
  14. Manna P, Das J, Ghosh J, Sil PC. Contribution of type 1 diabetes to rat liver dysfunction and cellular damage via activation of NOS, PARP, I kappa B alpha/NF-kappa B, MAPKs, and mitochondria-dependent pathways: Prophylactic role of arjunolic acid. *Free Radic Biol Med*. 2010;48(11):1465-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.02.025>
  15. Zhang C, Lu X, Tan Y, Li B, Miao X, Jin L, et al. Diabetes-induced hepatic pathogenic damage, inflammation, oxidative stress, and insulin resistance was exacerbated in zinc deficient mouse model. *PLoS One* [Internet]. 2012[cited 2020 Jul 14];7(12):e49257. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3520990/pdf/pone.0049257.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0049257
  16. Gu Y, Lian X, Sun W, Gao B, Fu Y. Diabetes Mellitus induces alterations in metallothionein protein expression and metal levels in the testis and liver. *J Int Med Res*. 2018;46(1):185-94. doi: 10.1177/0300060517708923
  17. Aldaba-Muruato LR, Moreno MG, Hernández-Mercado E, Shibayama M, Muriel P. Secondary biliary cirrhosis in the rat is prevented by decreasing NF-κB nuclear translocation and TGF-β expression using allopurinol, an inhibitor of xanthine oxidase. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012;90(11):1469-78. doi: <https://doi.org/10.1139/y2012-125>
  18. Nakagawa H, Maeda S. Molecular mechanisms of liver injury and hepatocarcinogenesis: Focusing on the role of stress-activated MAPK. *Patholog Res Int* [Internet]. 2012[cited 2020 Jul 14];2012:172894. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3361329/pdf/PRI2012-172894.pdf> doi: 10.1155/2012/172894
  19. Hayes CN, Zhang P, Zhang Y, Chayama K. Molecular Mechanisms of Hepatocarcinogenesis Following Sustained Virological Response in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Viruses* [Internet]. 2018[cited 2020 Jul 12];10(10):531. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6212901/pdf/viruses-10-00531.pdf> doi: 10.3390/v10100531
  20. Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW, et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *Int J Mol Sci*. 2015;16(11):26087-124. doi: 10.3390/ijms161125942
  21. Zhuang A, Yap FY, Bruce C, Leung C, Plan MR, Sullivan MA, et al. Increased liver AGEs induce hepatic injury mediated through an OST48 pathway. *Sci Rep* [Internet]. 2017[cited 2020 Jul 14];7(1):12292. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5612946/pdf/41598\\_2017\\_Article\\_12548.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5612946/pdf/41598_2017_Article_12548.pdf) doi: 10.1038/s41598-017-12548-4
  22. Pereira ENGDS, Silveiras RR, Flores EEI, Rodrigues KL, Ramos IP, da Silva IJ, et al. Hepatic microvascular dysfunction and increased advanced glycation end products are components of non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2020 Jul 11];12(6):e0179654. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5476253/pdf/pone.0179654.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0179654
  23. Takeuchi M, Takino J, Sakasai-Sakai A, Takata T, Ueda T, Tsutsumi M, et al. Involvement of the TAGE-RAGE system in non-alcoholic steatohepatitis: Novel treatment strategies. *World J Hepatol*. 2014;6(12):880-93. doi: 10.4254/wjh.v6.i12.880
  24. Hollenbach M. The Role of Glyoxalase-I (Glo-I), Advanced Glycation Endproducts (AGEs), and Their Receptor (RAGE) in Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017[cited 2020 Jul 11];18(11):2466. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713432/pdf/ijms-18-02466.pdf> doi: 10.3390/ijms18112466
  25. Takeuchi M, Sakasai-Sakai A, Takata T, Ueda T, Takino J, Tsutsumi M, et al. Serum levels of toxic AGEs (TAGE) may be a promising novel biomarker in development and progression of NASH. *Med Hypotheses*. 2015;84(5):490-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.02.002>
  26. Sayej WN, Knight Iii PR, Guo WA, Mullan B, Ohtake PJ, Davidson BA, et al. Advanced Glycation End Products Induce Obesity and Hepatosteatosis in CD-1 Wild-Type Mice. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016[cited 2020 Jul 14];2016:7867852. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4753052/pdf/BMRI2016-7867852.pdf> doi: 10.1155/2016/7867852
  27. Guimarães EL, Empsen C, Geerts A, van Grunsven LA. Advanced glycation end products induce production of reactive oxygen species via the activation of NADPH oxidase in murine hepatic stellate cells. *J Hepatol*. 2010;52(3):389-97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.12.007>
  28. Iroz A, Couty JP, Postic C. Hepatokines: Unlocking the multi-organ network in metabolic diseases. *Diabetologia*.

- 2015;58(8):1699–703. doi: 10.1007/s00125-015-3634-4
29. Roshanzamir F, Miraghajani M, Rouhani MH, Mansourian M, Ghiasvand R, Safavi SM. The association between circulating fetuin-A levels and type 2 diabetes mellitus risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(1):33-47. doi: 10.1007/s40618-017-0697-8
  30. Stefan N, Sun Q, Fritsche A, Machann J, Schick F, Gerst F, et al. Impact of the adipokine adiponectin and the hepatokine fetuin-A on the development of type 2 diabetes: Prospective cohort- and cross-sectional phenotyping studies. *PLoS One* [Internet]. 2014[cited 2020 Jul 14];9(3):e92238. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3958485/pdf/pone.0092238.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0092238
  31. Kohl T, Gehrke N, Schad A, Wörns MA, Sprinzl MF, Zimmermann T, et al. Diabetic liver injury from streptozotocin is regulated through the caspase-8 homolog cFLIP involving activation of JNK2 and intrahepatic immunocompetent cells. *Cell Death Dis* [Internet]. 2013[cited 2020 Jul 11];4(7):e712. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3730402/pdf/cddis2013228a.pdf> doi: 10.1038/cddis.2013.228
  32. Landis J, Shaw LM. Insulin receptor substrate 2-mediated phosphatidylinositol 3-kinase signaling selectively inhibits glycogen synthase kinase 3 $\beta$  to regulate aerobic glycolysis. *J Biol Chem.* 2014;289(26):18603-13. doi: 10.1074/jbc.M114.564070
  33. Mercado-Matos J, Janusis J, Zhu S, Chen SS, Shaw LM. Identification of a Novel Invasion-Promoting Region in Insulin Receptor Substrate 2. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2018[cited 2020 Jul 12];38(14):e00590-17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6024166/pdf/e00590-17.pdf> doi: 10.1128/MCB.00590-17
  34. Schattenberg JM, Zimmermann T, Wörns M, Sprinzl MF, Kreft A, Kohl T, et al. Ablation of c-FLIP in hepatocytes enhances death-receptor mediated apoptosis and toxic liver injury in vivo. *J Hepatol.* 2011;55(6):1272-80. doi: 10.1016/j.jhep.2011.03.008
  35. Regnell SE, Lernmark A. Hepatic Steatosis in Type 1 Diabetes. *Rev Diabet Stud.* 2011;8(4):454–67. doi: 10.1900/RDS.2011.8.454
  36. Czech MP, Tencerova M, Pedersen DJ, Aouadi M. Insulin signalling mechanisms for triacylglycerol storage. *Diabetologia.* 2013;56(5):949-64. doi: 10.1007/s00125-013-2869-1
  37. Kim TH, Kim H, Park JM, Im SS, Bae JS, Kim MY, et al. Interrelationship between liver X receptor alpha, sterol regulatory element-binding protein-1c, peroxisome proliferator-activated receptor gamma, and small heterodimer partner in the transcriptional regulation of gluco-kinase gene expression in liver. *J Biol Chem.* 2009;284(22):15071-83. doi: 10.1074/jbc.M109.006742
  38. Park JM, Kim TH, Jo SH, Kim MY, Ahn YH. Acetylation of glucokinase regulatory protein decreases glucose metabolism by suppressing glucokinase activity. *Sci Rep* [Internet]. 2015[cited 2020 Jul 12];5:17395. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4664969/pdf/srep17395.pdf> doi: 10.1038/srep17395
  39. Dentin R, Girard J, Postic C. Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver. *Biochimie.* 2005;87(1):81-6. doi: 10.1016/j.biochi.2004.11.008
  40. Takeuchi Y, Yahagi N, Aita Y, Murayama Y, Sawada Y, Piao X, et al. KLF15 Enables Rapid Switching between Lipogenesis and Gluconeogenesis during Fasting. *Cell Rep.* 2016;16(9):2373-86. doi: 10.1016/j.celrep.2016.07.069
  41. Moslehi A, Hamidi-Zad Z. Role of SREBPs in Liver Diseases: A Mini-review. *J Clin Transl Hepatol.* 2018;6(3):332-8. doi: 10.14218/JCTH.2017.00061
  42. Ferré P, Foufelle F. Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(Suppl 2):83-92. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01275.x
  43. Geisler CE, Renquist BJ. Hepatic lipid accumulation: cause and consequence of dysregulated gluco-regulatory hormones. *J Endocrinol* [Internet]. 2017[cited 2020 Jul 12];234(1):R1-R21. Available from: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/234/1/R1.xml> doi: 10.1530/JOE-16-0513
  44. Softic S, Kirby M, Shroyer N, Kohli R. Hepatic steatosis in type 2 and type 1 diabetes mellitus is mediated by insulin signaling via fatty acid transport proteins. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(Suppl 2):E33–4.
  45. Fick T, Jack J, Pyle-Eilola AL, Henry RK. Severe hypertriglyceridemia at new onset type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(8):893-7. doi: 10.1515/jpem-2017-0008
  46. Leung TM, Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013;58(2):395–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.08.018>
  47. Abaci A, Bekem O, Unuvar T, Ozer E, Bober E, Arslan N, et al. Hepatic glycogenosis: a rare cause of hepatomegaly in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2008;22(5):325–8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2007.11.002
  48. Imtiaz KE, Healy C, Sharif S, Drake I, Awan F, Riley J, et al. Glycogenic Hepatopathy in Type 1 Diabetes: An Underrecognized. *Diabetes Care* [Internet]. 2013[cited 2020 Jul 10];36(1):e6–e7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3526232/pdf/e6.pdf> doi: 10.2337/dc12-1134
  49. Atmaca M, Ucler R, Kartal M, Seven I, Alay M, Bayram I, et al. Glycogenic Hepatopathy in Type 1 Diabetes Mellitus. *Case Reports Hepatol* [Internet]. 2015[cited 2020 Jul 10];2015:236143. Available from: <http://downloads.hindawi.com/journals/cr/hep/2015/236143.pdf> doi: <https://doi.org/10.1155/2015/236143>
  50. Abboud W, Abdulla S, Al Zaabi M, Moufarrej R. Young Man with Hepatomegaly: A Case of Glycogenic Hepatopathy. *Case Reports Hepatol* [Internet]. 2018[cited 2020 Jul 10];2018:6037530. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5925151/pdf/CR1HEP2018-6037530.pdf> doi: 10.1155/2018/6037530

#### Відомості про авторів:

Ткачук О.В. – д. мед. н., доцент кафедри анестезіології та реаніматології ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці.

Ткачук С.С. – д. мед. н., завідувачка кафедри фізіології ім. Я.Д.Кіршенבלата ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці.

Повар М.А. – к. мед. н., асистент кафедри фізіології ім. Я.Д.Кіршенבלата ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці.

Боштан С.В. – асистент кафедри фізіології ім. Я.Д.Кіршенבלата ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці.

Сорохан В.Д. – доцент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці.

**Сведения об авторах:**

Ткачук О.В. – д. мед. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ВГУЗ Украины “Буковинский государственный медицинский университет”, г. Черновцы.

Ткачук С.С. – д. мед. н., заведующая кафедрой физиологии им. Я.Д.Киршенבלата ВГУЗ Украины “Буковинский государственный медицинский университет”, г. Черновцы.

Повар М.А. – к. мед. н., ассистент кафедры физиологии им. Я.Д.Киршенבלата ВГУЗ Украины “Буковинский государственный медицинский университет”, г. Черновцы.

Боштан С.В. – ассистент кафедры физиологии им. Я.Д.Киршенבלата ВГУЗ Украины “Буковинский государственный медицинский университет”, г. Черновцы.

Сорохан В.Д. – доцент кафедры внутренней медицины и инфекционных болезней ВГУЗ Украины “Буковинский государственный медицинский университет”, г. Черновцы.

**Information about authors:**

Tkachuk O.V. – Doctor of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology of HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi.

Tkachuk S.S. – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Physiology named Ya.D. Kirshenblat of HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi.

Povar M.A. – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Physiology named Ya.D. Kirshenblat of HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi.

Boshtan S.V. – Assistant of the Department of Physiology named Ya.D. Kirshenblat of HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi.

Sorokhan V.D. – Associate Professor of Internal Medicine and Infectious Diseases, of HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi.

*Стаття надійшла до редакції 18.04.2020*

*Рецензент – проф. Заморський І.І.*

*© О.В. Ткачук, С.С. Ткачук, М.А. Повар, С.В. Боштан, В.Д. Сорохан, 2020*

