



УДК 611.36

DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM626927>

© This work is licensed under CC BY 4.0

© Authors, 2024

Взаимосвязь портальной гипертензии и соматической конституции: обоснование концепции

Ю.О. Жариков¹, И.А. Волошин¹, Р.В. Масленников¹, А.Н. Гаджихмедова¹,
Т.С. Жарикова^{1,2}, В.Н. Николенко^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)
²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
(Москва, Российская Федерация)

Аннотация

Портальная гипертензия, являющаяся одним из серьезных последствий цирроза печени, способствует усугублению таких осложнений, как асцит, варикозное расширение вен пищевода, желудка и передней брюшной стенки, спленомегалии и печеночной энцефалопатии. В обзорной статье оценены биомолекулярные механизмы, обуславливающие роль конституциональных особенностей человека в качестве прогностического фактора портальной гипертензии и течения цирроза печени. Проведен поиск публикаций и анализ литературных источников с использованием баз данных PubMed и eLibrary.ru преимущественно за последние 10 лет. По ключевым словам выполнен поиск публикаций, в результате которого было обнаружено 6418 работ (3623 из которых

полнотекстовые), проведено изучение 108 публикаций, из которых на 23 публикации представлены ссылки.

Анализ литературы позволил определить один из ведущих биомолекулярных механизмов, обуславливающих корреляцию конституциональных особенностей организма, а именно увеличенного эндоморфного компонента, и риска развития портальной гипертензии. Наибольшее влияние на эндоморфный компонент состава тела оказывают провоспалительные факторы, инсулинорезистентность и отсутствие синдрома сенсibilизации к инсулину, вызванного приемом пищи.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, соматическая конституция, биомолекулярные пути, риски.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Жариков Ю.О., Волошин И.А., Масленников Р.В., Гаджихмедова А.Н., Жарикова Т.С., Николенко В.Н. **Взаимосвязь портальной гипертензии и соматической конституции: обоснование концепции.** *Наука и инновации в медицине.* 2024;9(4):251-255.

DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM626927>

Сведения об авторах

Жариков Ю.О. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека Института клинической медицины.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>

E-mail: dr_zharikov@mail.ru

Волошин И.А. – студент Института клинической медицины.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5108-6813>

E-mail: petsounds@yandex.ru

Масленников Р.В. – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

E-mail: mmmmm00@yandex.ru

Гаджихмедова А.Н. – студентка Института клинической медицины.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2557-5647>

E-mail: ai.kidman@mail.ru

Жарикова Т.С. – канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека Института клинической медицины; доцент кафедры нормальной и топографической анатомии.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6842-1520>

E-mail: dr_zharikova@mail.ru

Николенко В.Н. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека Института клинической медицины; заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

E-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Список сокращений

ПГ – портальная гипертензия; ЦП – цирроз печени; ИМТ – индекс массы тела; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; СЖК – свободные жирные кислоты; ROS – reactive oxygen species.

Автор для переписки

Жариков Юрий Олегович

Адрес: Сеченовский университет, ул. Моховая, 11, стр. 10, г. Москва, Россия, 125009.

E-mail: dr_zharikov@mail.ru

Получено: 14.02.2024

Одобрено: 12.03.2024

Опубликовано: 27.10.2024

Correlation between portal hypertension and somatic constitution: rationale behind the concept

Yurii O. Zharikov¹, Ilya A. Voloshin¹, Roman V. Maslennikov¹, Aida N. Gadzhiakhmedova¹,
Tatyana S. Zharikova^{1,2}, Vladimir N. Nikolenko^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
(Moscow, Russian Federation)

²Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russian Federation)

Abstract

Portal hypertension, one of the serious consequences of liver cirrhosis, contributes to the aggravation of complications such as ascites, varicose veins of the esophagus, stomach and anterior abdominal wall, splenomegaly and hepatic encephalopathy. This review article evaluates the biomolecular mechanisms that determine the role of human constitutional characteristics as a prognostic factor for portal hypertension and the course of liver cirrhosis. A search for publications and an analysis of literary sources was conducted using the PubMed and eLibrary.ru databases, mainly for the last 10 years. A search for publications was performed by keywords, as a result of which 6418 works were found (3623 full-text papers), 108 publications were studied, of which 23 publications were referenced.

The analysis of papers resulted in the identification of one of the leading biomolecular mechanisms that determine the correlation between the constitutional features of the body, namely, an increased endomorphic component, and the risk of developing portal hypertension. The greatest influence on the endomorphic component of body composition derives from proinflammatory factors, insulin resistance and the absence of insulin sensitization syndrome caused by food intake.

Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, somatic constitution, biomolecular pathways, risks.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Zharikov YuO, Voloshin IA, Maslennikov RV, Gadzhikhmedova AN, Zharikova TS, Nikolenko VN. **Correlation between portal hypertension and somatic constitution: rationale behind the concept.** *Science and Innovations in Medicine.* 2024;9(4):251-255. DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM626927>

Information about authors

Yurii O. Zharikov – MD, PhD, Associate professor of the Department of Human Anatomy and Histology of the Institute of clinical medicine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>

E-mail: dr_zharikov@mail.ru

Ilya A. Voloshin – student of the Institute of clinical medicine.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5108-6813>

E-mail: petsounds@yandex.ru

Roman V. Maslennikov – MD, PhD, Associate professor, Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology of the Institute of clinical medicine.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

E-mail: mmmm00@yandex.ru

Aida N. Gadzhikhmedova – student of the Institute of clinical medicine.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2557-5647>

E-mail: ai.kidman@mail.ru

Tatyana S. Zharikova – MD, PhD, Associate professor of the Department of Human Anatomy and Histology; Associate professor of the Department of normal and topographical anatomy.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6842-1520>

E-mail: dr_zharikova@mail.ru

Vladimir N. Nikolenko – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Human Anatomy and Histology of the Institute of clinical medicine;

Head of the Department of normal and topographical anatomy.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

E-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Corresponding Author

Yurii O. Zharikov

Address: Sechenov University, b. 10, 11 Mokhovaya st.,

Moscow, Russia, 125009.

E-mail: dr_zharikov@mail.ru

Received: 14.02.2024

Received: 12.03.2024

Published: 27.10.2024

ВВЕДЕНИЕ

Портальная гипертензия (ПГ) представляет собой синдром, в основе которого лежит повышение давления в системе воротной вены выше 12 мм рт. ст.

Причины возникновения ПГ можно подразделить на надпеченочные, печеночные (самые распространенные) и подпеченочные. В зависимости от этиологии заболевания основными симптомами могут являться асцит, варикозно расширенные вены пищевода, желудка и передней брюшной стенки, спленомегалия, печеночная энцефалопатия. В исследовании «Количественный анализ строения воротной вены печени и селезеночной вены у людей с разными соматотипами при портальной гипертензии» была установлена взаимосвязь между конституциональными особенностями организма и рисками тяжелого течения цирроза печени (ЦП) и портальной гипертензии. Выраженный эндоморфный компонент, то есть ожирение, увеличивает риск развития ЦП и ПГ, поэтому конституциональные особенности человека необходимо использовать в качестве прогностического фактора [1]. Представляют интерес механизмы, обуславливающие такую корреляцию и подтверждающие концепцию, что повышенный эндоморфный компонент тела является фактором риска развития и усугубления ПГ.

Для обоснования патофизиологических и биомолекулярных механизмов, за счет которых эндоморфный компонент тела, то есть ожирение, влияет на процесс развития ПГ, по ключевым словам был выполнен поиск публикаций в базах PubMed и eLibrary. Было обнаружено 6418 работ (3623 из которых полнотекстовые), проведено изучение 108 публикаций, из которых было отобрано 23 публикации.

ПРИЧИНЫ ПГ

Согласно данным литературы, надпеченочные и подпеченочные причины ПГ, такие как тромбоз воротной вены или печеночных вен, с ожирением не ассоциированы [2]. Ожирение ассоциировано с повышенным риском сердечной недостаточности. Так, риск увеличивается на 5% для мужчин и на 7% для женщин с каждой единицей показателя ИМТ [3]. Одним из последствий сердечной недостаточности является конгестивная (или сердечная) гепатопатия, при которой развиваются приводящие к фиброзу ишемия и синусоидальная гипертензия [4].

Основную роль играют печеночные причины ПГ. Цирроз печени, фиброз печени, стеатогепатит, вирусный

гепатит являются хроническими заболеваниями, приводящими к увеличению сопротивления внутрипеченочных сосудов и развитию ПГ [5]. Увеличение сопротивления на постсинусоидальном участке печеночной вены связано с сокращением миофибробластов и фиброзом, сужающим просвет синусоидов. Основную роль в фиброзе играют звездчатые клетки, находящиеся в перисинусоидальном пространстве и в норме депонирующие жирорастворимые витамины. При острых и хронических воспалительных процессах звездчатые клетки активируются при взаимодействии с веществами, выделенными поврежденными гепатоцитами, апоптотическими тельцами и реактивными видами кислорода (ROS), и дифференцируются в миофибробласты, пролиферирующие, мигрирующие в направлении хемоаттрактантов и продуцирующие компоненты внеклеточного матрикса [6].

Известно, что печень выполняет разные функции: участие в обмене белков, жиров и углеводов, обезвреживание токсических веществ, образование желчи, синтез белков плазмы крови. Для хронических воспалительных заболеваний печени (ЦП, НАЖБП, стеатогепатит и проч.) характерно нарушение и угнетение указанных функций вследствие уменьшения количества функционирующей паренхимы. При этом гепатоциты накапливают жиры и билирубин, увеличиваются в размерах. Если внутриклеточные повреждения достигают необратимого масштаба, происходит некроз или апоптоз гепатоцита.

В случае некроза нарушаются функции мембранных транспортеров, образуется дисбаланс ионов, вода поступает в клетку, вызывая ее разрыв. Даже до разрыва мембраны из-за дефектов в ней в межклеточное пространство может поступать содержимое цитоплазмы. Специфические вещества, выделяемые некротизирующей клеткой (АТФ, мочевая кислота и др.), действуют в качестве ассоциированных с повреждениями (damage-associated molecular patterns, DAMPs) молекулярных фрагментов, сигнализирующих окружающим клеткам, в том числе и иммунным, о повреждении и вызывающих секрецию провоспалительных цитокинов.

В случае апоптоза смерть клетки является контролируемой самой клеткой, происходит за счет активации каскада каспаз митохондриальными проапоптотическими белками (цитохром С и др.), выделяемыми в ответ на клеточные повреждения, или Fas-рецепторами, активируемыми

Fas-лигандом иммунных клеток. В результате не развивается воспаление, а апоптотические тельца фагоцитируются макрофагами [7].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПГ, СВЯЗАННЫЕ С ОЖИРЕНИЕМ

Действие провоспалительных факторов на паренхиму печени (рисунки 1, 2).

Ожирение характеризуется состоянием системного хронического воспаления низкой интенсивности [8]. Жировая ткань как эндокринный орган выделяет адипокины, подразделяющиеся на провоспалительные (ФНО-α, ИЛ-6, лептин, резистин) и противовоспалительные (адипонектин, трансформирующий фактор роста бета, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-1). При ожирении увеличение размера адипоцитов провоцирует повышенную секрецию провоспалительных адипокинов [9].

Особенную связь с печенью имеет висцеральная жировая ткань за счет портальной системы, поэтому адипокины и жирные кислоты, выделяемые висцеральной жировой тканью, напрямую воздействуют на печень, вызывая аккумуляцию липидов в гепатоцитах [10]. Повышенный уровень выделяемого адипоцитами фактора транскрипции PPARγ индуцирует экспрессию транслоказы жирных кислот (FAT/CD36) в гепатоцитах, ускоряя захват свободных жирных кислот из крови и приводя к аккумуляции диацилглицеролов, ненасыщенных жирных кислот и церамидов в гепатоцитах. При этом увеличивается окислительный стресс, выделяются провоспалительные цитокины самими гепатоцитами, способствуя активации Купферовских клеток, дополнительно выделяющих ФНО-α и ТФР-β. Также окислительный стресс приводит к функциональным нарушениям гепатоцитов [11], при которых в межклеточный матрикс выделяются ROS. Совокупность влияний

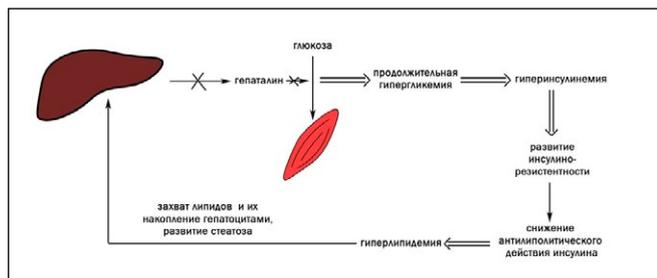


Рисунок 1. Биохимический каскад, приводящий к усугублению стеатоза печени.

Figure 1. Biochemical cascade leading to worsening hepatic steatosis.

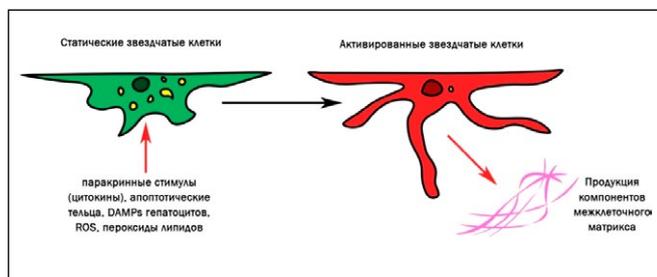


Рисунок 2. Молекулярный путь прогрессирования фиброза печени вследствие активации звездчатых клеток Ито.

Figure 2. Molecular pathway of liver fibrosis progression due to activation of Ito stellate cells.

цитокинов и ROS вызывает активацию звездчатых клеток и их преобразование в миофибробласты, продуцирующие компоненты межклеточного матрикса в пространство Диссе [12]. Таким образом развиваются фиброз, потеря fenestr синусоидальными эндотелиальными клетками (синусоидальная капилляризация), образование фиброзных перегородок, приводящее к развитию цирроза печени [13].

Инсулинорезистентность (рисунок 3).

Увеличение количества жировой ткани, в особенности висцеральной, ассоциировано с риском развития инсулинорезистентности [14]. Инсулинорезистентность способствует развитию ПГ на локальном (печеночном) и системном уровнях. Инсулин стимулирует продукцию NO эндотелием сосудов печени, активируя сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы и серин-треониновой киназы (PI3K/Akt). Последующее уменьшение продукции NO вызывает дисфункцию эндотелия капилляров [15]. В условиях инсулинорезистентности уменьшается антилипидное действие инсулина, что приводит к гиперлипидемии, то есть к увеличению концентрации свободных жирных кислот (СЖК) в крови. За счет повышенной экспрессии транслоказы жирных кислот (FAT/CD36) гепатоциты захватывают СЖК, из которых образуют триглицериды, накапливающиеся в гепатоцитах и усугубляющие стеатоз паренхимы органа. Жирные кислоты, в особенности ненасыщенные, при их избытке накапливаются в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, вызывая активацию проапоптотического фактора транскрипции СНОР и фермента JNK, которые индуцируют синтез проапоптотических белков BIM и PUMA, способствующих дисфункции митохондрий, образованию активных форм кислорода. Такое воздействие не только вызывает гибель клетки, но и негативно влияет на микроstromальное окружение [16]. Инсулинорезистентность в печени имеет селективный характер: действие инсулина не замедляет глюконеогенез, но при этом стимулирует липогенез [17], приводя к повышенному синтезу эндогенных жирных кислот, в основном пальмитиновой кислоты, что увеличивает концентрацию ненасыщенных СЖК в гепатоците и их токсическое действие на функционирующую паренхиму.

Синдром отсутствия индуцированной пищей сенсбилизации инсулина (AMISS – Absence of Meal-induced Insulin Sensitization Syndrome) (рисунки 4, 5).

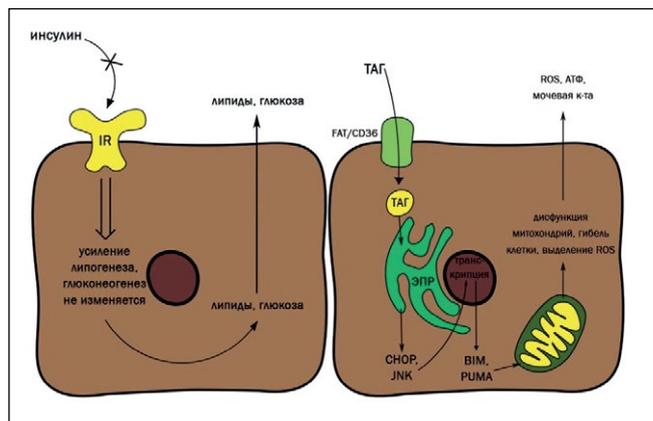


Рисунок 3. Молекулярные пути повреждения гепатоцита при инсулинорезистентности.

Figure 3. Molecular pathways of hepatocyte damage during insulin resistance.

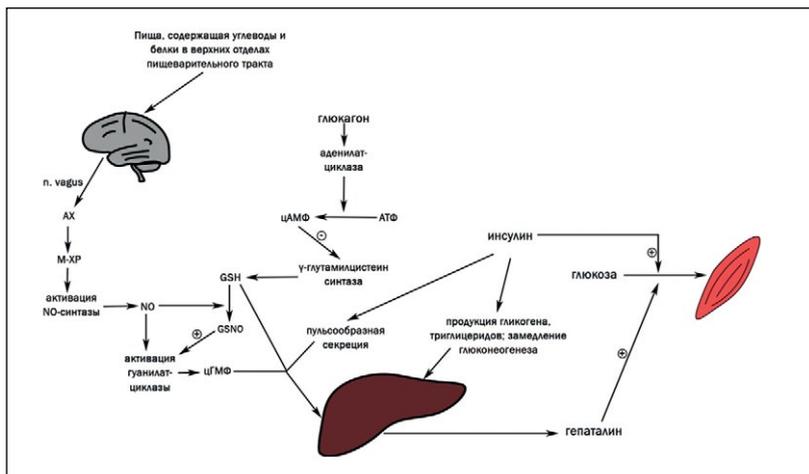


Рисунок 4. Путь активации выделения гепаталина в печени.
Figure 4. Pathway for activating hepatalin secretion by the liver.

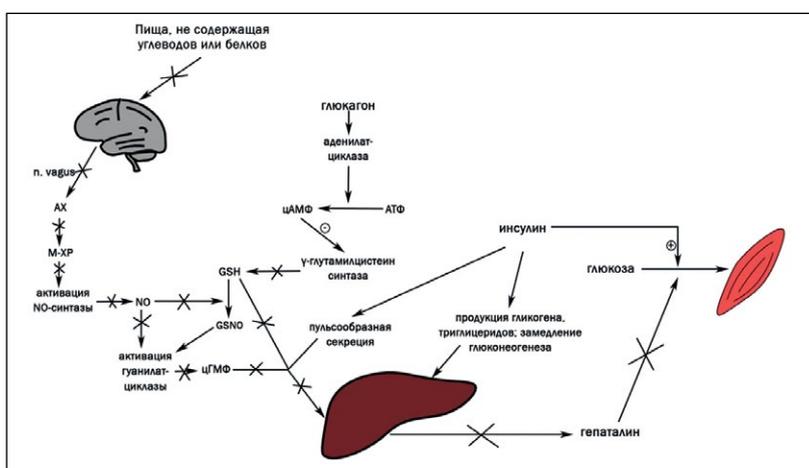


Рисунок 5. Изменение синтеза гепаталина вследствие изменения диеты.
Figure 5. Changes in hepatalin synthesis due to changes in diet.

В норме после приема пищи вместе с инсулином печенью выделяется гормон гепаталин, отвечающий за повышение чувствительности к инсулину в основном мышечной ткани. При нарушениях выделения гепаталина возникает пролонгированная постабсорбтивная гипергликемия с компенсаторной гиперинсулинемией и гиперлипидемией [18]. Глюкотоксический и липотоксический эффект на гепатоциты был рассмотрен выше.

В печени выброс гепаталина вызывается при одновременном действии трех стимулов: парасимпатического воздействия на печень через блуждающий нерв, достаточного уровня печеночного глутатиона и пульсообразного повышения концентрации инсулина (рисунок 1). Гепаталин является синергистом инсулина, выделяемым в норме после

полноценного приема пищи. В присутствии гепаталина усвоение глюкозы усиливается на 67% [19], при этом гепаталин действует на скелетные мышцы, почки, сердце, но не на печень или жировую ткань, стимулируя в них поглощение глюкозы и синтез гликогена [20, 21]. Парасимпатический сигнал выделяется в ответ на появление в желудке пищи, содержащей одновременно и белки, и углеводы, при этом отдельное введение белков, жиров или углеводов не вызвало образование сигнала [22]. Уровень печеночного глутатиона повышается на 40–50% после приема пищи, что достаточно для выделения гепаталина в присутствии двух оставшихся стимулов. При этом блокирование образования NO введением атропина для ингибирования M-холинорецепторов или ингибированием NO-синтазы привело к снижению выделения гепаталина [23]. Повышение уровня глюкагона в период голодания понижает уровень печеночного глутатиона, что приводит к отсутствию выделения гепаталина в ответ на инсулин (рисунок 2).

Предполагается, что хронические нарушения выделения гепаталина вследствие отсутствия одного из сигналов (например, систематическое принятие высокоуглеводной пищи с крайне малым количеством белка, не вызывающей парасимпатического сигнала) приводят

к развитию предиабетического состояния и играют важную роль в патогенезе диабета. Несмотря на количество проведенных исследований гепаталина, его химическая структура до сих пор не была определена, что значительно усложняет его изучение и обуславливает необходимость его дальнейшего исследования.

Мы описали современное представление о биомолекулярных механизмах, обуславливающих роль конституциональных особенностей человека в качестве прогностического фактора портальной гипертензии при хронических воспалительных заболеваниях печени. Одно из ведущих мест занимает увеличение эндоморфного компонента (жировой ткани), определяющего эти молекулярные нарушения. Полученные данные особенно актуальны ввиду того, что в будущем цирроз печени, связанный с неалкогольной жировой болезнью печени, вероятно, станет более распространенным заболеванием из-за роста метаболических заболеваний, таких как ожирение и диабет [24].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.

Участие авторов. Ю.О. Жариков – создание дизайна статьи, написание текста статьи, поиск литературы. И.А. Волошин – написание текста статьи, поиск литературы. Р.В. Масленников – анализ литературы. А.Н. Гаджихмедова – правка статьи, анализ литературы. Т.С. Жарикова – поиск литературы, правка статьи. В.Н. Николенко – редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Contribution of individual authors. Yu.O. Zharikov – design of the article, writing of the text of the article, searching for literature; I.A. Voloshin – writing of the text of the article, searching for literature; R.V. Maslennikov – literature analysis; A.N. Gadziakhmedova – article editing, literature analysis; T.S. Zharikova – literature search, article editing; V.N. Nikolenko – article editing.

All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zharikov YuO, Maslennikov RV, Gadziakhmedova AN, et al. Quantitative analysis of the structure of the portal vein of the liver and splenic vein in people with different somatotypes in portal hypertension. *Morphology*. 2022;160(3):171-176. [Жариков Ю.О., Масленников Р.В., Гаджихмедова А.Н., и др. Количественный анализ строения воротной вены печени и селезеночной вены у людей с разными соматотипами при портальной гипертензии. *Морфология*. 2022;160(3):171-176. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.431613>
- Zakko A, T Kroner P, Nankani R, Karagozian R. Obesity is not associated with an increased risk of portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2018;11(2):153-158. PMID: [PMC5990917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35990917/)
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(5):305-13. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020245>
- Fortea JI, Puente Á, Cuadrado A, et al. Congestive Hepatopathy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9420. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21249420>
- Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(4):714-726. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.12.020>
- Kocabayoglu P, Friedman SL. Cellular basis of hepatic fibrosis and its role in inflammation and cancer. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2013;5(1):217-30. DOI: <https://doi.org/10.2741/s368>
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease (Ninth edition)*. Elsevier/Saunders, 2015:153 ISBN: [9781416031215](https://doi.org/10.1016/j.jm.2015.12.020)
- Chang ML, Yang Z, Yang SS. Roles of Adipokines in Digestive Diseases: Markers of Inflammation, Metabolic Alteration and Disease Progression. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8308. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21218308>
- Romacho T, Elsen M, Röhrborn D, Eckel J. Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014;210(4):733-53. DOI: <https://doi.org/10.1111/apha.12246>
- Azzu V, Vacca M, Virtue S, et al. Adipose Tissue-Liver Cross Talk in the Control of Whole-Body Metabolism: Implications in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1899-1912. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.054>
- Pan X, Wang P, Luo J, et al. Adipogenic changes of hepatocytes in a high-fat diet-induced fatty liver mice model and non-alcoholic fatty liver disease patients. *Endocrine*. 2015;48(3):834-47. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0384-x>
- Boutari C, Perakakis N, Mantzoros CS. Association of Adipokines with Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018;33(1):33-43. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.1.33>
- Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatol Commun*. 2020;4(4):478-492. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep4.1479>
- Bastard JP, Fève B. The Relationship Among Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2013;11(1):4-12. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781118395318.ch17>
- Erice E, Llop E, Berzigotti A, et al. Insulin resistance in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302(12):G1458-65. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00389.2011>
- Mota M, Banini BA, Cazanave SC, Sanyal AJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1049-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.02.014>
- Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J*. 2022;46(1):15-37. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>
- Lautt WW, Schafer J, Macedo MP, Legare DJ. Bethanechol and N-acetylcysteine mimic feeding signals and reverse insulin resistance in fasted and sucrose-induced diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2011;89(2):135-42. DOI: <https://doi.org/10.1139/y11-001>
- Patarrão RS, Lautt WW, Afonso RA, et al. Meal-induced insulin sensitization and its parasympathetic regulation in humans. *Can J Physiol Pharmacol*. 2008;86(12):880-8. DOI: <https://doi.org/10.1139/Y08-080>
- Fernandes AB, Patarrão RS, Videira PA, Macedo MP. Understanding postprandial glucose clearance by peripheral organs: the role of the hepatic parasympathetic system. *J Neuroendocrinol*. 2011;23(12):1288-95. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02226.x>
- Xie H, Lautt WW. Insulin resistance of skeletal muscle produced by hepatic parasympathetic interruption. *Am J Physiol*. 1996;270(5 Pt 1):E858-63. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1996.270.5.E858>
- Afonso RA, Gaspar JM, Lamarão I, et al. Postprandial insulin action relies on meal composition and hepatic parasympathetics: dependency on glucose and amino acids: Meal, parasympathetics & insulin action. *J Nutr Biochem*. 2016;27:70-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.08.023>
- Guarino MP, Correia NC, Lautt WW, Macedo MP. Insulin sensitivity is mediated by the activation of the ACh/NO/cGMP pathway in rat liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;287(3):G527-32. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00085.2004>
- Liu YB, Chen MK. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol*. 2022;28(41):5910-5930. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i41.5910>