

\*Andrzej Habiór

# Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby a otyłość

## Nonalcoholic fatty liver disease and obesity

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jarosław Reguła

### Streszczenie

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) polega na nadmiernym nagromadzeniu ciał tłuszczowych (głównie triglicerydów) w hepatocytach. Ten stan nazywany stłuszczeniem wątroby jest łatwo rozpoznawany w badaniach obrazowych (USG) lub w badaniu histopatologicznym. Termin „NAFLD” jest zarezerwowany dla choroby polegającej na stłuszczeniu wątroby w związku z istniejącym u pacjenta zespołem metabolicznym i otyłością. W kontekście tej definicji, aby rozpoznać NAFLD, konieczne jest wykluczenie innych przyczyn stłuszczenia wątroby, do których między innymi należą leki, zakażenie wirusem *hepatitis C*, toksyny, niektóre choroby metaboliczne i co najważniejsze – nadmierne spożywanie alkoholu. Do niedawna powszechnie przyjmowano, że NAFLD jest spektrum różnie nasilonych zmian w wątrobie, od najłagodniejszej formy – niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NAFL) do bardziej zaawansowanej formy – niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH). Według tej hipotezy nazywanej „teorią dwu uderzeń” (ang. „two hits”) choroba w wyniku pierwszego „uderzenia” („*first hit*”), jakim jest insulinooporność i zespół metaboliczny manifestuje się jako NAFL. Po drugim „uderzeniu” („*second hit*”) wywołanym na przykład endotoksynami napływającymi żyłą wrotną z jelit do wątroby, zmiany w wątrobie nasilają się, przybierają formę NASH i często postępują dalej, do zwłóknienia, marskości, a nawet raka wątrobowokomórkowego. Ostatnio pojawiło się inne wytłumaczenie patogenezy NAFLD. Według tej teorii NAFL i NASH są różnymi chorobami. W NAFL triglicerydy nagromadzone w hepatocytach pełnią rolę ochronną i choroba nie postępuje do NASH. Natomiast u innych osób, w wyniku równoczesnego działania wielu czynników (teoria „*multi hit*”) powstają zmiany zapalne a następnie zwłóknienie. Czynniki usposabiającymi do NASH są między innymi mikroflora jelitowa, cytokiny produkowane w wisceralnej tkance tłuszczowej, stres metaboliczny w strukturach siateczki gładkiej endoplazmatycznej hepatocytów i dysbioza indukowana przez inflammasomy. NAFLD i NASH są jednymi z najczęstszych chorób wątroby w skali światowej. W wysoko rozwiniętych krajach europejskich NAFLD występuje do 44% populacji i koreluje z „epidemią” cukrzycy i otyłości. Ostatnie badania wykazały, że mikroflora jelitowa, która jest jednym z głównych czynników powstawania NASH odgrywa również rolę w powstawaniu otyłości, która z kolei także usposabia do NAFLD i NASH. W ostatniej części przeglądu omówiono rolę rosnącego spożycia fruktozy (szczególnie pod postacią słodzonego syropu) w powstawaniu otyłości, insulinooporności, a także rolę tego powszechnie stosowanego w przemyśle spożywczym środka słodzącego w inicjowaniu zmian zapalnych w wątrobie prowadzących do NASH.

Słowa kluczowe: wątroba, stłuszczenie, stłuszczeniowa choroba wątroby, otyłość

### S u m m a r y

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is defined as the accumulation of fat (mainly triglycerides) in the liver cells. This condition termed as hepatic steatosis is easily visualised on ultrasound or on liver histology. The term NAFLD is reserved for the liver disease that is predominantly associated with metabolic syndrome and obesity. In the context of this definition the exclusion of secondary causes of liver steatosis (medications, virus hepatitis C, toxins, some metabolic diseases and other medical conditions and, what is most important, excessive alcohol consumption) is mandatory for NAFLD diagnosis. NAFLD is categorised into simple steatosis, termed nonalcoholic fatty liver (NAFL) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH). According to the first “two hit” model of pathogenesis, NAFLD presents the wide spectrum of liver changes. Insulin resistance and metabolic syndrome, acting as a “firs hit” result in NAFL. After a “second hit” (e.g. gut-derived endotoxins), NAFL progress to NASH, the more advanced form of NAFLD. Furthermore, NASH frequently progress to fibrosis, cirrhosis and even to hepatocellular carcinoma. Recently, a new model of pathogenesis of NAFLD has been proposed. According to this model, NAFL and NASH are the distinct conditions. In NAFL the intrahepatic triglycerides exert rather protective effect and the disease does not progress to NASH. In other patients, many factors (“multi hit” theory) acting in parallel, result in liver inflammation (NASH). Gut microbiota and adipose tissue derived cytokines, endoplasmic reticulum stress, inflammasome mediated dysbiosis and other, actually less known factors, may play a central role in NASH developing. NAFLD and NASH are common causes of chronic liver diseases worldwide. In Western countries NAFLD is the most common liver disease (up to 44% in the general European population) closely associated with the epidemic of diabetes and obesity and is increasingly relevant public health issue. Recently published studies shown, that gut microbiota, which may be in important risk factor of NASH, may also

predispose the host to obesity. In the last part of this review the role of growing consumption of fructose (especially in form of high fructose corn syrup) in development of obesity and insulin resistance and also in triggering of hepatic inflammation (NASH) is discussed.

Key words: liver, steatosis, fatty liver disease, obesity

## WSTĘP I RYS HISTORYCZNY

Stłuszczenie wątroby, przez co rozumie się nadmierne nagromadzenie lipidów głównie triglicerydów (TG) w hepatocytach, jest patologią znaną od dawna i polega na zachwianiu równowagi między ilością lipidów napływających do wątroby lub tworzonych w niej *de novo*, a ich sekrecją pod postacią lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (ang. *very low density lipoprotein* – VLDL). Nadmierna ilość TG w komórkach miększu wątroby jest najczęściej niespecyficzną odpowiedzią narządu na różne czynniki szkodliwe i zwykle, jeśli ustanie działanie czynnika sprawczego jest to proces odwracalny. Jedną z najczęstszych przyczyn stłuszczenia wątroby jest alkohol etylowy i ta patologia jest klasycznym przykładem na odwracalność zmian w wątrobie po zaprzestaniu spożywania substancji wywołującej stłuszczenie. Znanych jest wiele innych czynników i stanów mogących powodować stłuszczenie wątroby (1). Należą do nich nieprawidłowości w odżywianiu i trybie życia, wrodzone lub nabyte choroby, a także liczne czynniki egzogenne, jak leki i inne substancje chemiczne (tab. 1 i 2).

W 1980 roku, Ludwig i wsp. po raz pierwszy zwrócili uwagę, że u osób, u których na podstawie wywiadów wykluczono alkohol jako przyczynę stłuszczenia wątroby, można spotkać przypadki o „bogatszym” obrazie morfologicznym niż proste stłuszczenie. Obserwowano u nich cechy zapalenia wątroby i różnie nasilone włóknienie (2). Były to pierwsze opisy nowej jednostki chorobowej nazwanej niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (ang. *nonalcoholic steatohepatitis* – NASH), która od trzech dekad wzbudza niemałe zainteresowanie klinicystów i przedstawicieli nauk podstawowych zajmujących się hepatologią. W początkowym okresie badań ustalono definicje patologii wątroby polegające na stłuszczeniu i przyjęte wówczas terminy, z pewnymi modyfikacjami (patrz dalej) obowiązują do dzisiaj. Wyróżnia się: niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (ang. *nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) obejmującą dwa rodzaje patologii – niealkoholowe stłuszczenie wątroby (ang. *nonalcoholic fatty liver* – NAFL) i niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH).

W 1998 roku Day i James przedstawili propozycję patogenezę NASH (3). Według tej hipotezy, NASH rozwija się w dwóch etapach (ang. *two hits*). Pierwszym etapem jest proste stłuszczenie, do którego usposabia insulinooporność, a drugim etapem („uderzeniem”) jest rozwój zapalenia, apoptozy i martwicy hepatocytów, do których dochodzi w wyniku stresu oksydacyjnego indu-

Tabela 1. Czynniki egzogenne, choroby i inne stany patologiczne, w których wystąpić może stłuszczenie wątroby (wg 1).

<b>Leki (patrz tabela 2)</b>
<b>Toksyny</b> Alkohol etylowy Węglowodory, rozpuszczalniki Niektóre metale (np. nieorganiczne związki fosforu)
<b>Insulinooporność</b> Otyłość Cukrzyca typu 2 Hipertriglicydemia Nadciśnienie tętnicze
<b>Nieprawidłowości odżywiania</b> Nadmierna podaż węglowodanów (dieta, żywienie pozajelitowe) Niedobór białka w diecie Gwałtowna redukcja wagi ciała (odchudzanie) Niedobór witaminy B12
<b>Zmiany anatomiczne jelita cienkiego</b> Chirurgiczne wytworzenie ślepej pętli (np. w leczeniu otyłości) Uchyłkowatość jelita cienkiego Zespół krótkiego jelita
<b>Choroby metaboliczne</b> Hipo- i abetalipoproteinemia Choroba Wilsona Lipodystrofia Zespół Webera-Christiana
<b>Zakażenia</b> Wirus <i>hepatitis</i> C (szczególnie genotyp 3) HIV
<b>Ostatnio poznane współistnienie</b> Zespół policystycznych jajników Niedoczynność tarczycy Zespół bezdechu nocnego Niedoczynność przysadki Hipogonadyzm

Tabela 2. Niektóre powszechnie znane i często stosowane leki, które mogą powodować stłuszczenie wątroby (wg 6).

Amiodaron	Methotrexat	Estrogeny syntetyczne
Kortykosteroidy	Tamoxifen	Aspiryna
Kwas walproinowy	Thioridazyna	Blokery kanału wapniowego
Tetracykliny	Chlorochina	Zidowudyna
Didanozyna	Fialuridina	Griseofulwina

kowanego przez wiele czynników – głównie przez prozapalne cytokiny, czynniki środowiskowe i genetyczne. Ta patogenezę NASH była powszechnie przyjmowana do końca pierwszej dekady obecnego wieku, kiedy pojawiły się nowe propozycje (patrz dalej).

Rosnące zainteresowanie chorobami wątroby z kręgu NAFLD i potrzeba poprawy jakości rozpoznania oraz precyzji w komunikacji nie tylko między naukow-

camy, ale również w codziennej praktyce klinicznej musiały prace nad klasyfikacją morfologicznych zmian w wątrobie. Pierwszą histopatologiczną klasyfikację NASH, która jest stosowana do dzisiaj zaproponowali w 1999 roku Brunt i wsp. (4). Od 2005 roku dostępna jest bardziej precyzyjna, ale też bardziej czasochłonna klasyfikacja punktowa, uwzględniająca znacznie większą liczbę parametrów niż klasyfikacja Brunt i wsp. Jednak ze względu na złożoność, klasyfikacja punktowa NASH znajduje zastosowanie prawie wyłącznie w opracowaniach naukowych (5).

Przed wyodrębnieniem w latach 80. ubiegłego wieku NAFLD jako nowej jednostki, stłuszczenie traktowano jako nieprawidłowość histopatologiczną składającą się na obraz konkretnej choroby lub zespołu. Potem, pod nazwą „NAFLD” kryły się różne stany chorobowe przebiegające ze stłuszczeniem, najczęściej przypisywane toksycznemu działaniu leków i niemające związku z konkretną chorobą (np. choroba Wilsona) pod warunkiem wykluczenia etiologii alkoholowej. Dopiero od roku 2002 zawężono kryteria rozpoznawania NAFLD i przyjęto, że termin ten odnosi się wyłącznie do zmian stłuszczeniowych w wątrobie obserwowanych u osób z insulinoopornością i klinicznym, pozawątrobowym wykładnikiem tej nieprawidłowości, jakim jest zespół metaboliczny lub pojedynczo występujące jego składowe – nadwaga lub otyłość, cukrzyca typu 2, nadciśnienie albo dyslipidemia (obszar zacieniowany w tabeli 1). Wszystkie inne przyczyny stłuszczenia wątroby wymienione w tabeli 1 i 2 uznawane są obecnie za niemieszczące się w rozpoznaniu NAFLD i nazywa się je stłuszczeniem wtórnym (6).

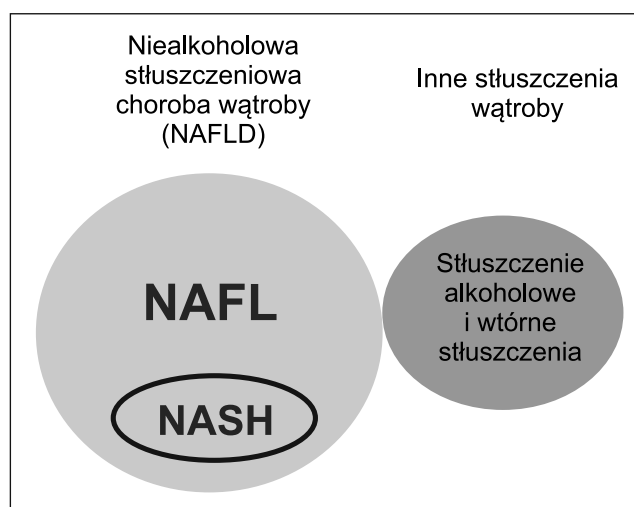
Mimo dużej liczby badań naukowych i obserwacji klinicznych problematyka stłuszczeniowej choroby wątroby nie jest dokładnie poznana i bez odpowiedzi pozostaje wiele pytań i wątpliwości dotyczących patogenez, rozpoznawania i leczenia, a szczególnie rokowania w NAFLD. To ostatnie odnosi się przede wszystkim do NASH wobec coraz liczniejszych dowodów na postępujący charakter tej choroby, kończący się w niemałym odsetku przypadków zaawansowanym zwłóknieniem (37-41%), marskością (ponad 5%), a nawet rakiem wątroby, a w generalnej ocenie znacznie większą śmiertelnością niż w populacji ogólnej (7-9). W celu uporządkowania aktualnej wiedzy na temat NAFLD, wytyczenia kierunków badań i zaproponowania klinicytom postępowania opartego na dowodach o najwyższej jakości, prestiżowe towarzystwa hepatologiczne – europejskie (*European Association for the Study of Liver – EASL*) w 2010 roku (10) i amerykańskie (*American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD*) łącznie z dwoma amerykańskimi towarzystwami gastroenterologicznymi (*American College of Gastroenterology – ACG* i *American Gastroenterological Association – AGA*) w 2012 roku (11) opublikowały formalne stanowisko (10) i wytyczne (11) postępowania w NAFLD.

Niniejsza praca ma na celu przybliżenie polskiemu czytelnikowi „Postępów Nauk Medycznych” najważniej-

szych, a przede wszystkim praktycznych informacji na temat NASH w oparciu o powyższe wytyczne i nowsze opracowania oraz omawia niektóre aspekty łączące NAFLD/NASH z „epidemią otyłości”, którą się obserwuje ostatnio na świecie.

#### DEFINICJE, EPIDEMIOLOGIA, ROZPOZNAWANIE NAFLD, NAFL I NASH

Przyjmuje się, że termin „niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby” (NAFLD) odpowiada patologii wątroby związanej z ogólnoustrojowymi nieprawidłowościami metabolicznymi, jakimi są insulinooporność i rozwijający się na jej tle zespół metaboliczny. Nie zalicza się do NAFLD alkoholowego uszkodzenia (stłuszczenia) oraz wymienionych wcześniej (tab. 1 i 2) wtórnych stłuszczeń wątroby (ryc. 1). NAFLD dzieli się na dwie formy – mniej zaawansowaną, czyli niealkoholowe stłuszczenie (ang. *nonalcoholic fatty liver* – NAFL) i niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. *nonalcoholic steatohepatitis* – NASH). W obrazie mikroskopowym NAFL charakteryzuje się prostym stłuszczeniem (nie ma żadnych cech uszkodzenia hepatocytów), natomiast w NASH, oprócz stłuszczenia hepatocytów obserwuje się w różnym nasileniu i w różnej konstelacji (4, 5): zapalenie zrazikowe, martwicę hepatocytów, hialinę Mallory’ego, zwyrodnienie glikogenowe jąder, włóknienie/marskość.



Ryc. 1. Podział stłuszczeniowych chorób wątroby.

Światowe dane epidemiologiczne na temat częstości NAFLD i dwóch postaci tego zespołu – NAFL i NASH są bardzo zróżnicowane, w zależności od regionu, badanej populacji oraz kryteriów i metod badawczych. Częstość NAFLD rozpoznawanego na podstawie USG waha się od 17% do 46% w zależności od regionu świata. W Europie wskaźniki są wyższe niż w Azji (20-30% vs 15%). Kontrastują z tymi wskaźnikami wyniki u żyjących dawców wątroby – NAFLD udokumentowane histologicznie stwierdzono u 12-18% potencjalnych dawców w ośrodkach europejskich, 27-38% – w USA i aż u 51% zdrowych dawców części wątroby w Korei (10, 11).

Najnowszy przegląd europejskich danych epidemiologicznych wskazuje, że występowanie NAFLD w populacji naszego kontynentu (łącznie z dziećmi z otyłością) waha się od 2 do 44%, a wśród chorych z cukrzycą typu 2 wynosi 42,6-69,5% (12). Częstość NASH jest szacowana na 3-5% w populacji ogólnej krajów rozwiniętych. Natomiast w niedawnych badaniach amerykańskich, wśród osób z NAFLD rozpoznanych na podstawie USG, histologicznie potwierdzone NASH rozpoznano aż u 12,2% (13). W Polsce nie prowadzono większych badań epidemiologicznych na temat stłuszczeniowej choroby wątroby. Pewne światło na częstość tej patologii rzucić mogą wyniki niedawno przeprowadzonych badań autopsyjnych dzieci, które zginęły w wypadkach. Spośród blisko 350 badanych, u 5,3% rozpoznano stłuszczenie wątroby, a NASH u 0,3%. Zwraca uwagę fakt, że 54,4% dzieci ze stłuszczeniem wątroby miało nadwagę (14).

W celu rozpoznania NAFLD konieczne jest spełnienie 2 warunków (10, 11):

1. Wykazanie (badaniem obrazowym lub histopatologicznym) stłuszczenia wątroby.
2. Wykluczenie alkoholu jako potencjalnego czynnika etiologicznego choroby oraz wykluczenie innych przyczyn stłuszczenia (tzw. wtórne stłuszczenie wątroby).

Stłuszczenie wątroby można rozpoznać, jeśli ciała tłuszczowe stanowią więcej niż 5% masy komórkowej wątroby. W epoce przed powszechną dostępnością badań obrazowych, jak ultrasonografia (USG) czy tomografia komputerowa (TK), stłuszczenie wątroby można było rozpoznać na stole sekcyjnym albo po badaniu histologicznym wycinka wątroby pobranego w czasie operacji. W tym drugim przypadku stłuszczenie można łatwo wykazać w podstawowym badaniu histopatologicznym, jakim jest barwienie hematoksyliną i eozyną. Obecnie tkankę wątroby do celów diagnostycznych najczęściej pobiera się na drodze przezskórnej biopsji. Jednak biopsja gruboigłowa jest zabiegiem inwazyjnym i z tego powodu badanie histopatologiczne nie jest obligatoryjne w każdym przypadku podejrzenia stłuszczeniowej choroby wątroby, a korzysta się w pierwszej kolejności z nieinwazyjnych badań obrazowych. Wartość diagnostyczna nowoczesnych badań obrazowych – USG, TK i magnetycznego rezonansu (MR) w rozpoznawaniu stłuszczenia wątroby jest wysoka (czułość i swoistość > 90%) i porównywalna. Ze względu na koszty, dostępność i łatwość wykonania, w diagnostyce NAFLD najczęściej korzysta się z USG. Jednak trzeba pamiętać, że wynik badania USG w dużym stopniu zależy od jakości aparatury i od subiektywnej oceny badającego. Do pewnego rozpoznania stłuszczenia w USG konieczne jest stwierdzenie czterech nieprawidłowości (ryc. 2). W praktyce, nierzadko się zdarza, że w wyniku pośpiechu i/lub złej jakości obrazu USG, badający rozpoznaje stłuszczenie wątroby w oparciu o jeden parametr, jakim jest hiperechogeniczność mięszu („biała wątroba”), co jest powodem nadrozpoznowalności stłuszczenia.



Ryc. 2. Rozpoznanie stłuszczenia wątroby na podstawie badania USG.

1 – hiperechogeniczność mięszu, 2 – wzmożona atenuacja, 3 – gorzej widoczne naczynia, 4 – ogniskowa hiposteatoza. Obecność wszystkich czterech cech upoważnia do rozpoznania stłuszczenia (dzięki uprzejmości dr I. Gierblińskiego).

Spełnienie drugiego warunku koniecznego do rozpoznania NAFLD jest trudniejsze, ponieważ wymaga bardzo starannego zebrania wywiadów i wykonania szeregu badań dodatkowych. W pierwszej kolejności należy wykluczyć alkoholowe uszkodzenie wątroby, które najczęściej manifestuje się stłuszczeniem. W zaleceniach europejskich, w oparciu o liczne badania epidemiologiczne przyjęto, że spożywanie mniej niż 20 g alkoholu na dobę przez kobiety i < 30 g/dobę przez mężczyznę teoretycznie wyklucza alkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (10). W drugiej kolejności należy wykluczyć choroby wątroby, w których zmianom morfologicznym charakterystycznym dla danej patologii towarzyszy stłuszczenie (tab. 1). Przede wszystkim należy brać pod uwagę autoimmunologiczne i wirusowe (szczególnie HCV genotyp 3) zapalenia wątroby i choroby uwarunkowane genetycznie (m.in. chorobę Wilsona).

NAFLD współistnieje z zaburzeniami metabolicznymi spełniającymi kryteria zespołu metabolicznego lub jednej albo kilku składowych tego zespołu (otyłość, cukrzyca typu 2, dyslipidemia, nadciśnienie). Jeśli u pacjenta stwierdza się cechy fenotypowe zespołu metabolicznego, to rozpoznanie NAFLD w oparciu o wywiady i badania obrazowe jest wielce prawdopodobne i wówczas w celu wykluczenia innych przyczyn stłuszczenia dalsze badania mogą być ograniczone. Trzeba jednak pamiętać, że ani wywiady i podstawowe badania laboratoryjne ani badania obrazowe, pomocne w rozpoznaniu NAFLD, nie pozwalają na różnicowanie NAFL z NASH. „Złotym standardem” rozpoznania NASH jest badanie histopatologiczne punktu wątroby (4, 5, 10, 11). Jednak biorąc pod uwagę, że jest to badanie inwazyjne, przy decyzji o biopsji należy kierować się zdroworozsądkowym podejściem.

W ostatnich latach intensywnie poszukuje się nieinwazyjnych sposobów oceny obecności i nasilenia zmian zapalnych oraz obecności i zaawansowania zwłóknienia, a tym samym zróżnicowania, czy chory

z NAFLD ma proste stłuszczenie (NAFL), czy NASH. Badana jest przydatność dwóch grup metod: a) zestawów różnych oznaczeń laboratoryjnych – tzw. algorytmów diagnostycznych i b) badań obrazowych. Wobec mnogości analiz i opinii, trudno jest jednoznacznie ustalić, które badanie jest najlepsze i może zastąpić ocenę histopatologiczną wątroby. Pewne jest jedynie, że żadna z proponowanych nieinwazyjnych metod nie ocenia kompleksowo wszystkich zmian morfologicznych w wątrobie. Opublikowana w tym roku analiza przydatności nieinwazyjnych metod do diagnostyki NAFLD wskazuje, które badanie spośród obecnie dostępnych w praktyce jest najlepsze do oceny określonych stanów lub parametrów (15). I tak: USG jest nadal badaniem pierwszej linii służącym do wykrycia stłuszczenia. Czułość USG w rozpoznaniu prostego stłuszczenia może być wzmocniona zestawem badań biochemicznych („Steato Test”). Stężenie w surowicy cytokeratyny 18 jest obecnie najlepszym markerem „stanu zapalnego” w NASH. Natomiast analiza nie wskazała jednoznacznie, który z nieinwazyjnych testów jest najlepszy w ocenie stopnia włóknienia. Porównywalną wartość mają trzy testy oparte na zestawach badań laboratoryjnych („FibroMeter”, „FIB-4” i „NAFLD fibrosis score”) i ultradźwiękowa elastografia (15). Ostatnio duże zainteresowanie wzbudziła metoda oparta na technice ultradźwiękowej elastografii (*Controlled Attenuation Parameter – CAP*) rekomendowana, jako dobre narzędzie do oceny stłuszczenia wątroby (16).

#### PATOGENEZA NASH

Jak wspomniano we wstępie, przez ponad trzy dekady od wyodrębnienia z grupy stłuszczeniowych uszkodzeń wątroby nowych jednostek – NAFLD/NASH – obowiązywał model patogenezy tych chorób zaproponowany przez Day'a i James'a (3). Stłuszczeniowa choroba wątroby miała polegać na etapowym przechodzeniu zmian w wątrobie od prostego stłuszcze-

nia, przez zapalenie (NASH), włóknienie, aż do marskości. Wystąpienie choroby i kolejne etapy inicjowały dwa „uderzenia” (ang. *hits*). Pierwszy „hit” powodował stłuszczenie wątroby, a „hit” drugi – zapalenie i jego dalsze następstwa. W końcu pierwszej dekady obecnego wieku zaproponowano nową hipotezę, według której NASH powstaje w zdrowej wątrobie w wyniku zadziałania wielu czynników usposabiających do stłuszczenia i zapalenia (ang. „*multi hit*”). Natomiast u osób predysponowanych jedynie do stłuszczenia wątroby (np. z insulinoopornością i zespołem metabolicznym) powstaje NAFL bez progresji do NASH i marskości (17). Według tej hipotezy NAFL i NASH nie stanowią spektrum mieszczącego się w NAFLD, ale są dwoma, niezależnymi chorobami (ryc. 3) (18).

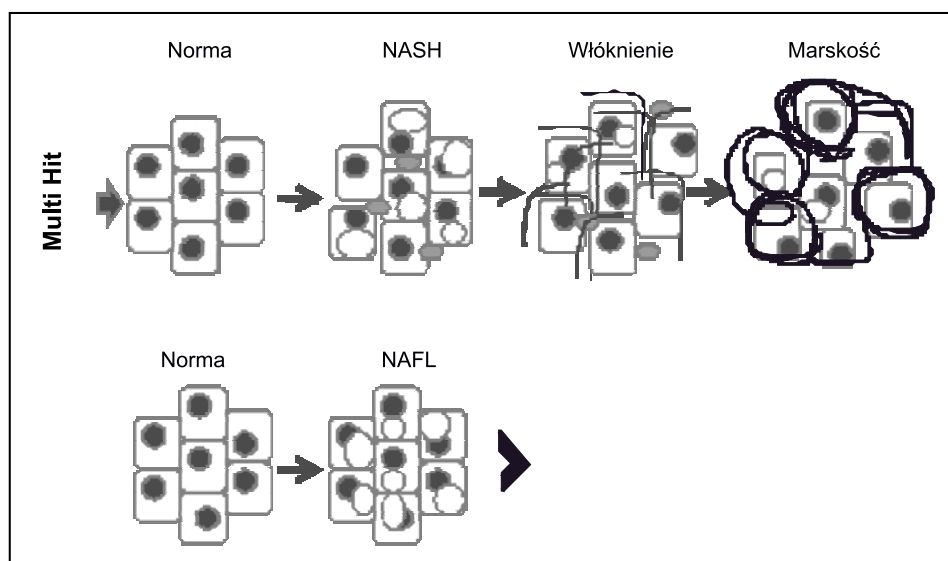
Lista czynników „uderzających” w wątrobę, czego skutkiem jest proces zapalny ze stłuszczeniem i włóknieniem jest długa i różnorodna (tab. 3). Rola niektórych z tych czynników jest dobrze udokumentowana, innych – jest nadal przedmiotem badań.

Tabela 3. Czynniki inicjujące stłuszczenie, zapalenie i zwłóknienie wątroby, czyli niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH) (wg 17-19).

Mikroflora jelitowa
Inflammasomy
Cytokiny i adipokiny (głównie z wisceralnej tkanki tłuszczowej)
Dysfunkcja układu immunologicznego
Stres energetyczny (głównie dotyczy siateczki gładkiej endoplazmatycznej)
Czynniki genetyczne

#### Mikroflora jelitowa

Zmienione stosunki ilościowe i jakościowe flory jelitowej i powstające z niej endotoksyny bakteryjne docierające do wątroby drogą krwi wrotnej stymulują TNF $\alpha$ . Jest to od dawna sugerowany (17), a ostatnio potwierdzony czynnik z grupy „*multi hit*” powodujący NASH (20).



Ryc. 3. Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH) i niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFL) – dwie różne jednostki.

### Inflammasomy

Są to niedawno poznane kompleksy wewnątrzkomórkowych białek, które odpowiadając na sygnały uszkodzenia komórek aktywują kaspazę-1 i powodują uwalnianie cytokin prozapalnych. Prowadzi to do zapalenia, apoptozy i martwicy hepatocytów (17, 21, 22).

### Czynniki genetyczne

Dzięki nowoczesnym technikom biologii molekularnej (*Genome Wide Association Study* – GWAS) poznano szereg genów – kandydatów do uznania ich za odgrywających rolę w patogenezie NASH (17, 19, 23). Jest to jednak początek badań i na razie wiedza z tego zakresu jest niepewna i nie ma przełożenia na praktykę kliniczną.

### OTYŁOŚĆ A NAFLD

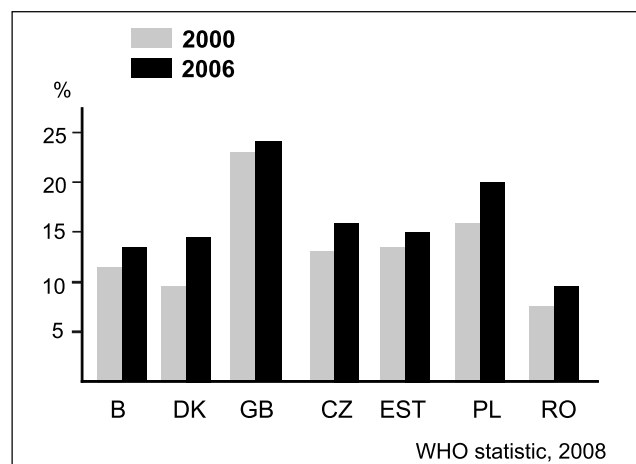
Związek między otyłością a tłuszczaczką wątroby znany jest od dawna. Wiadomo, że większość chorych z NAFLD ma zespół metaboliczny, którego podstawą patogenetyczną jest insulinooporność, a fenotypowymi wykładnikami są: nietolerancja glukozy lub jawna cukrzyca typu 2, otyłość (szczególnie znaczenie ma otyłość centralna), dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze. Spośród wymienionych „składowych” zespołu metabolicznego, otyłość ze względów epidemiologicznych jest problemem globalnym. Według danych WHO ([www.who.org](http://www.who.org)) na świecie ponad 1,6 miliarda dorosłych ma nadwagę (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>), a co najmniej 0,5 miliarda – ma otyłość (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>). Statystyki organów Unii Europejskiej podają, że w Europie ponad 15% mężczyzn i ponad 22% kobiet ma otyłość i co najważniejsze, wskaźniki te pogarszają się z roku na rok (ryc. 4). Częstość NAFLD wzrasta wraz z BMI (tab. 4). Jak widać w tabeli 4, większość osób z chorobliwą otyłością (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) ma tłuszczaczkę wątroby.

Tabela 4. Częstość dwóch form niealkoholowej tłuszczaczkę wątroby (NAFLD) – NAFL i NASH w zależności od BMI (wg 24).

Masa ciała	NAFL	NASH
Prawidłowa (BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> )	15%	3%
Otyłość stopnia I i II (BMI 30-39,9 kg/m <sup>2</sup> )	65%	20%
Skrajna otyłość (BMI > 40 kg/m <sup>2</sup> )	85%	40%

NAFL – niealkoholowe tłuszczaczkę wątroby,  
NASH – niealkoholowe tłuszczaczkę zapalenie wątroby

Otyłość jest problemem globalnym, NAFLD jest najczęstszą chorobą wątroby w krajach rozwiniętych, zatem wysokie wskaźniki epidemiologiczne mogą w części tłumaczyć współistnienie tych chorób. Jednak główna przyczyna wysokiej koincydencji obu chorób leży w ich związku z zespołem metabolicznym. Ponadto, liczne badania w ostatnich latach wykazały, że niektóre czynniki inicjujące proces zapalny w wątrobie prowadzący do obrazu NASH (omówiona wcześniej nowa hipoteza



Ryc. 4. Częstość otyłości w populacjach dorosłych niektórych krajów Europy.

„multi hit”) odgrywają również rolę w patogenezie otyłości brzusznej (wisceralnej). Takie działanie wykazują adipokiny i inne cytokiny, szczególnie pochodzące z wisceralnej tkanki tłuszczowej, a także mikroflora jelitowa oraz prawdopodobnie inflammasomy (17, 19-22).

Badania prowadzone w ostatnich latach wykazały nowy „wspólny punkt” między otyłością a NAFLD, którym jest fruktoza pochodząca z kukurydzy, a w praktyce – spożywcza forma tego cukru – syrop fruktozowy. Zwyczaj syrop z kukurydzy zawiera glukozę. Natomiast syrop przetworzony enzymatycznie w celu wzmocnienia słodkiego smaku zawiera głównie fruktozę. W handlu kukurydziany syrop fruktozowy nazywa się HFC55, co oznacza, że fruktoza stanowi 55% jego składu. Wykazano ponad wszelką wątpliwość bardzo niekorzystne działanie fruktozy spożywanej w dużych ilościach. Zaburza ona metabolizm glukozy, glikogenu, mleczanów i wolnych kwasów tłuszczowych, co prowadzi do insulinooporności, otyłości, cukrzycy i dyslipidemii (17, 25-27). Spożycie syropu fruktozowego jest olbrzymie. Jest powszechnie używany do słodzenia wszelkich napojów i potraw (zwraca uwagę przewrotność niektórych reklam, głoszących, że dany produkt nie zawiera cukru) i nie można wykluczyć, że stał się jednym z głównych sprawców epidemii otyłości obserwowanej ostatnio na całym świecie.

Niepewna dotychczas rola syropu fruktozowego w patogenezie NASH została ostatnio udowodniona (28), a ponadto wykazano, że nadmiar fruktozy w diecie przyspiesza progresję NASH do marskości (29). Na tej podstawie zalecenia terapeutyczne dla pacjentów ze tłuszczaczką wątroby polegające na zwiększeniu aktywności fizycznej i stosowaniu odpowiedniej diety (wiążą się te zalecenia z intencją redukcji wagi ciała i pozytywnych skutków metabolicznych) rozszerzono o zalecenie unikania napojów i potraw zawierających kukurydziany syrop fruktozowy (11).

Niniejsze opracowanie ukazuje się w zeszycie „Postępów Nauk Medycznych” poświęconemu w całości otyłości prostej. Autor uznał za celowe nieco szersze przedstawienie tematyki NAFLD/NASH, która wiąże się z problemem otyłości.

## PIŚMIENNICTWO

1. Puri P, Sanyal A: Nonalcoholic fatty liver disease: definitions, risk factors, and workup. *Clinical Liv Dis* 2012; 1: 99-103.
2. Ludwig J, Viggiano T, McGill D, Oh B: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-438.
3. Day C, James O: Steatohepatitis: a tale of two "hits". *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845.
4. Brunt E, Janney C, Di Bisceglie A et al.: Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-2474.
5. Kleiner D, Brunt M, Van Natta M et al.: Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-1321.
6. Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231.
7. Mehta R, Younossi Z: Natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Liv Dis* 2012; 1: 112-113.
8. Adams L, Lymp J, Sauver J et al.: The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121.
9. Ong J, Pitts A, Younossi Z: Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 49: 608-612.
10. Ratzliff V, Bellentani S, Cortez-Pinto H et al.: A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53: 372-384.
11. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J et al.: 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.
12. Blachier M, Lelu H, Peck-Radosavljevic M et al.: The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58: 593-608.
13. Williams C, Stenger J, Asike M et al.: Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140: 124-131.
14. Rorat M, Jurek T, Kuchar E et al.: Liver steatosis in Polish children assessed by medicolegal autopsies. *World J Pediatr* 2013; 9: 68-72.
15. Festi D, Schiumerini R, Marzi L et al.: The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. Availability and accuracy of non-invasive methods. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 392-400.
16. Myers R, Pollett A, Kirsch R et al.: Controlled attenuation parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int* 2012; 32: 902-910.
17. Tilg H, Moschen A: Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the Multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52:1836-1846.
18. Yilmaz Y: Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? *Alimentary Pharmacol Ther* 2012; 36: 815-823.
19. Farrell G, van Rooyen D, Gan L, Chitturi S: NASH is an inflammatory disorder: pathogenic, prognostic and therapeutic implications. *Gut Liver* 2012; 6: 149-171.
20. Mouzaki M, Comelli E, Arendt B et al.: Intestinal microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013 Feb 11. doi: 10.1002/hep.26319. [Epub ahead of print]
21. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin Ch et al.: Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012; 482: 179-185.
22. Csak T, Ganz M, Pespisa J et al.: Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology* 2011; 54: 133-144.
23. Dongiovanni P, Anstee Q, Valenti L: Genetic predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment. *Curr Pharm Des* 2013 Feb 4. [Epub ahead of print].
24. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S: Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010; 51: 679-689.
25. Bray G, Nielsen S, Popkin B: Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 537-543.
26. Ferder L, Ferder M, Inserra F: The role of high-fructose corn syrup in metabolic syndrome and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 105-112.
27. Moeller S, Fryhofer S, Osbahr A et al.: The effects of high fructose syrup. *J Am Coll Nutr* 2009; 28: 619-626.
28. Lim J, Mietus-Snyder M, Valente A et al.: The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 251-264.
29. Vos M, Lavine J: Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; doi: 10.1002/hep.26299.

otrzymano/received: 19.02.2013  
zaakceptowano/accepted: 27.03.2013

Adres/address:  
\*Andrzej Habior  
Klinika Gastroenterologii i Hepatologii CMKP  
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
tel.: +48 (22) 546-23-28, fax: +48 (22) 546-30-35  
e-mail: ahab@coi.waw.pl