

Michał Stasiak<sup>1</sup>, \*Anita Gąsiorowska<sup>1,2</sup>

## Stłuszczenie trzustki – etiologia, diagnostyka oraz rola w patogenezie zapaleń i raka trzustki

### Pancreatic steatosis – etiology, diagnostics, role in pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer

<sup>1</sup>Oddział Gastroenterologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Zgierz

Kierownik Oddziału: dr hab. med. Anita Gąsiorowska

<sup>2</sup>Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ewa Małecka-Panas

#### Słowa kluczowe

stłuszczenie trzustki, otyłość, cukrzyca typu 2, zapalenie trzustki, rak trzustki

#### Key words

pancreatic steatosis, obesity, type 2 diabetes mellitus, pancreatitis, pancreatic cancer

#### Adres/address:

\*Anita Gąsiorowska  
 Oddział Gastroenterologiczny  
 Wojewódzki Szpital Specjalistyczny  
 ul. Parzęczewska 35, 95-100 Zgierz  
 tel. +48 (42) 714-42-48  
 gastrologia@wss.zgierz.pl

#### Streszczenie

Zgodnie z aktualnymi danymi epidemiologicznymi 34% osób dorosłych w Stanach Zjednoczonych, a 20% w Europie posiada wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30, który wskazuje na otyłość, będącą jednym z bardzo istotnych problemów zdrowotnych społeczeństwa w XXI wieku. Nadmiar tkanki tłuszczowej prowadzi do rozwoju wielu chorób, m.in. zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2 oraz chorób układu krążenia. Nagromadzenie tkanki tłuszczowej w narządach, w tym także w trzustce, niesie za sobą ważne implikacje metaboliczne i kliniczne. W dobie narastającej w świecie epidemii otyłości coraz więcej prowadzonych obecnie badań poddaje analizie zagadnienie stłuszczenia trzustki celem lepszego zrozumienia procesów patofizjologicznych dotyczących związku pomiędzy stłuszczeniem trzustki a procesami zapalnymi i nowotworzeniem. Dotychczasowa wiedza na temat funkcjonowania tkanki tłuszczowej i jej roli w patogenezie chorób zapalnych trzustki, a także raka trzustki pozostaje nadal niewystarczająca. W pracy przedstawiono aktualną wiedzę na temat terminologii, diagnostyki i czynników etiologicznych stłuszczenia trzustki. Ponadto dokonano analizy klinicznych następstw choroby, takich jak niewydolność zewnątrz- i wewnątrzwydzielnicza trzustki. Celem pracy było także podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej roli tkanki tłuszczowej w patogenezie zapaleń i raka trzustki.

#### Summary

According to the present epidemiological data the BMI of 34% adults in The United States of America and 20% in Europe exceeds 30, which indicates obesity, one of the very important 21st century health problems. The adipose tissue excess causes many ailments including metabolic syndrome, type 2 diabetes and cardiovascular diseases. The accumulation of adipose tissue in various organs, including pancreas, carries metabolic and clinical implications. As a consequence of world's increasing obesity incidence more research is now focused on pancreatic steatosis to better understand the pathophysiological relevance between inflammatory process and carcinogenesis. The current knowledge in terms of the pathophysiological link between the adipose tissue and pancreatitis or pancreatic cancer is still insufficient. The review focuses on up to date knowledge in terms of definition, diagnosis and etiological factors of pancreatic steatosis and clinical consequences resulting in pancreatic exocrine insufficiency, acute pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic cancer.

#### WSTĘP

Jednym z bardzo istotnych problemów zdrowotnych społeczeństwa w XXI wieku jest otyłość. Jest to choroba przewlekła spowodowana nadmierną podażą energii zawartej w pożywieniu w stosunku do zapotrzebowania organizmu, co skutkuje magazynowaniem tego nad-

miaru w postaci tkanki tłuszczowej. Zgodnie z aktualnymi danymi epidemiologicznymi 34% osób dorosłych w Stanach Zjednoczonych, a 20% w Europie posiada wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index* – BMI) powyżej 30, który wskazuje na otyłość (1, 2). U osób otyłych następuje gromadzenie tłuszczu nie tylko w ob-

rębie tkanki podskórnej i trzewnej, ale także w organach wewnętrznych takich jak wątroba, prowadząc do rozwoju szerokiego spektrum uszkodzenia narządu od prostego stłuszczenia poprzez stłuszczenie z zapaleniem (ang. *nonalcoholic steatohepatitis* – NASH) aż do marskości wątroby. Nadmierne gromadzenie tłuszczu dotyczy także: mięśni poprzecznie prążkowanych, serca, nerek, pęcherzyka żółciowego oraz trzustki (3-5).

### STŁUSZCZENIE TRZUSTKI: TERMINOLOGIA

Definicja stłuszczenia danego narządu oznacza wysokie stężenie triglicerydów (TG) w komórkach z towarzyszącą lipotoksycznością oraz upośledzenie funkcji narządu wynikające ze stłuszczenia (6). Krople triglicerydów nie są toksyczne same w sobie, ale produkty ich nasilonego metabolizmu powodują uszkodzenie komórek zarówno części zewnętrznej, jak i wewnętrznej trzustki.

Termin „stłuszczenie trzustki” został po raz pierwszy użyty w 1933 roku przez Robertsona F. Ogilviego, który zastosował to sformułowanie dla zmian w trzustce, wykazanych w badaniach autopsyjnych przeprowadzanych u osób szczupłych i otyłych (7). Kolejna praca poruszająca to zagadnienie opublikowana została w 1978 roku. W pracy tej Olsen, na podstawie analizy materiału histopatologicznego dokonanej u 394 chorych, zaproponował 4-stopniową skalę stłuszczenia trzustki. W stopniu pierwszym wykazano jedynie pojedyncze adipocyty rozproszone wśród komórek tkanki egzokrynnej, natomiast w stopniu czwartym – częściowe lub całkowite zastąpienie utkania egzokrynnej przez adipocyty. W pracy tej po raz pierwszy wykazano istnienie związku pomiędzy otyłością a stłuszczeniem trzustki oraz dowiedziono, że wraz z wiekiem chorych wzrasta ilość komórek tłuszczowych w tym narządzie (8).

W dostępnym piśmiennictwie anglojęzycznym stosowanych jest kilka różnych określeń dla opisu gromadzenia tłuszczu w trzustce. Należą do nich: trzustkowa lipomatoza (ang. *pancreatic lipomatosis*), stłuszczenie trzustki (ang. *pancreatic steatosis*), naciek tłuszczowy (ang. *fatty infiltration*), trzustka tłuszczowa (ang. *fatty pancreas*), rzekomy rozrost tłuszczowy (ang. *lipomatous pseudohypertrophy*) i niealkoholowa stłuszczeniowa choroba trzustki (ang. *nonalcoholic fatty pancreas disease* – NAFPD). W piśmiennictwie polskim brak jest powszechnie akceptowanego terminu dla określenia tej patologii. Zgodnie z opinią Smitsa i Geenena, terminy „stłuszczenie trzustki”, „trzustkowa lipomatoza” i „trzustka tłuszczowa” powinny być stosowane w przypadku nagromadzenia tłuszczu w obrębie komórek części egzokrynnej i endokrynnej trzustki (9). Termin „stłuszczenie trzustki”, także wg Pezzillego i Calculego, jest najlepszym określeniem sytuacji, w której tłuszcz ulega gromadzeniu w trzustce, bez współistniejącego niszczenia komórek egzokrynnej i endokrynnej trzustki (10).

Z kolei określenie „fatty replacement” powinno być zarezerwowane do przypadków, w których zniszczone przez różne czynniki komórki

pęcherzykowe trzustki zostały zastąpione przez adipocyty (10). W przypadku, gdy stłuszczenie trzustki współistnieje z otyłością i zespołem metabolicznym, autorzy proponują zastosowanie określenia „niealkoholowa stłuszczeniowa choroba trzustki” (NAFPD). Natomiast nazwa „niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia trzustki” (ang. *nonalcoholic fatty steatopancreatitis* – NASP) oznacza stłuszczenie trzustki z towarzyszącym stanem zapalnym – analogicznie, jak w przypadku niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD) (9).

„Rzekomy rozrost tłuszczowy” jest określeniem stosowanym w przypadku utworzenia przez tkankę tłuszczową ogniska w obrębie trzustki przypominającego guz (11). W piśmiennictwie zmiany te opisywane są głównie jako pojedyncze przypadki kliniczne. Rzekomy rozrost tłuszczowy wymaga różnicowania z rakiem gruczołowym trzustki (12).

W związku z brakiem powszechnie akceptowanej definicji oraz zasad rozpoznawania stłuszczenia trzustki epidemiologia tej patologii pozostaje nieznaną.

### STŁUSZCZENIE TRZUSTKI: ROZPOZNAWANIE

Powszechnie dostępne techniki obrazowania jamy brzusznej takie jak: ultrasonografia (USG) i tomografia komputerowa (TK) pozwalają na ocenę zmian morfologicznych mięszu trzustki, w tym cech stłuszczenia narządu.

W badaniu USG jamy brzusznej echogeniczność trzustki z reguły porównuje się z echogenicznością wątroby, a stłuszczenie trzustki obrazowane jest jako obszar hiperechogeniczny. Niektórzy autorzy uważają jednak, że wątroba często wykazuje duże zróżnicowanie pod względem echogeniczności, dlatego warto jest dodatkowo porównać echogeniczność trzustki z echogenicznością nerki i śledziony, mimo że może być to trudne do wykonania w tym samym oknie akustycznym (5). Podczas oceny echogeniczności trzustki należy odróżnić ocenę mięszu narządu od obszarów tkanki tłuszczowej okołotrzustkowej (5). W badaniu Lee i wsp. oceniano stłuszczenie trzustki na podstawie różnic echogeniczności pomiędzy trzustką, wątroby i nerką. **Stłuszczenie trzustki rozpoznawano, gdy echogeniczność trzustki była większa w porównaniu do echogeniczności mięszu nerki.** Stopień stłuszczenia trzustki, z uwzględnieniem umiarkowanego i ciężkiego stłuszczenia, oceniano na podstawie różnic w echogeniczności narządu w stosunku zarówno do nerki, jak i do tłuszczu zaotrzewnowego. Im bardziej echogeniczność trzustki była zbliżona do echogeniczności tłuszczu zaotrzewnowego, tym większy wykazywała stopień stłuszczenia (5).

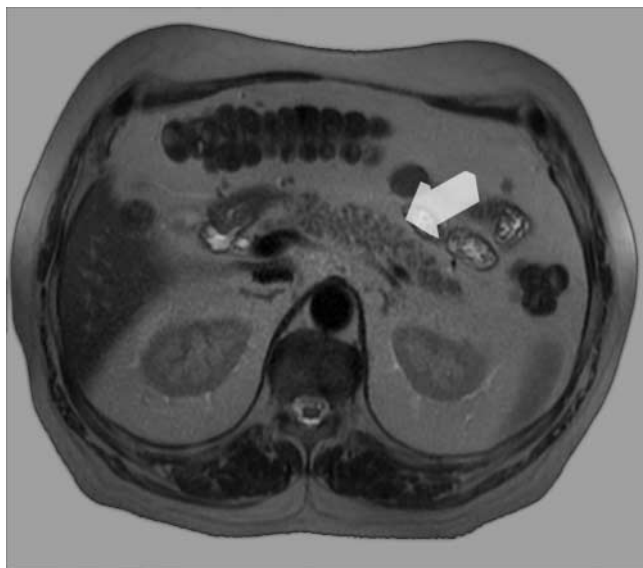
**Coraz częściej dostępnym badaniem stosowanym w diagnostyce chorób trzustki jest ultrasonografia endoskopowa (ang. *endoscopic ultrasound* – EUS).** Ogniska stłuszczenia w obrębie mięszu trzustki są obrazowane jako obszary hiperechogeniczne. Stłuszczenie trzustki ocenia się przy użyciu częstotliwości 5, 7,5 i 10 MHz, a echogeniczność trzustki ocenia się w od-

niesieniu do echogeniczności wątroby. Kiedy wątroba okazuje się hiperechogeniczna, wtedy obiekt porównawczy stanowi śledziona (13).

**Kolejnym badaniem, które służy ocenie narządów mięsistych jamy brzusznej, ale daje także możliwość oceny tłuszczu trzewnego i podskórnej tkanki tłuszczowej, jest tomografia komputerowa jamy brzusznej.** W badaniu tym stopień stłuszczenia trzustki oceniany jest w pięciu różnych fragmentach narządu, takich jak: głowa, szyja, trzon, ogon i wyrostek haczykowaty. Pomiar gęstości trzustki oceniany jest w jednostkach Hounsfielda i porównywany z densyjnością śledziony. Każdy przypadek różnicy w gęstości radiologicznej wynoszącej -5 i mniej, klasyfikowany jest jako stłuszczenie trzustki (5). Stłuszczeniowa trzustka widoczna jest jako obszar hipodensyjny. Całkowite stłuszczenie trzustki ma taką samą gęstość jak tkanka tłuszczowa.

**Do cennych metod radiologicznych, które z jednej strony oceniają stłuszczenie trzustki, a z drugiej umożliwiają pomiar zawartości lipidów w trzustce, należą różne techniki rezonansu magnetycznego.** Typowo wykonuje się obrazy T1-zależne przed dożylnym podaniem środka kontrastowego i po nim obrazy T2-zależne (ryc. 1 i 2).

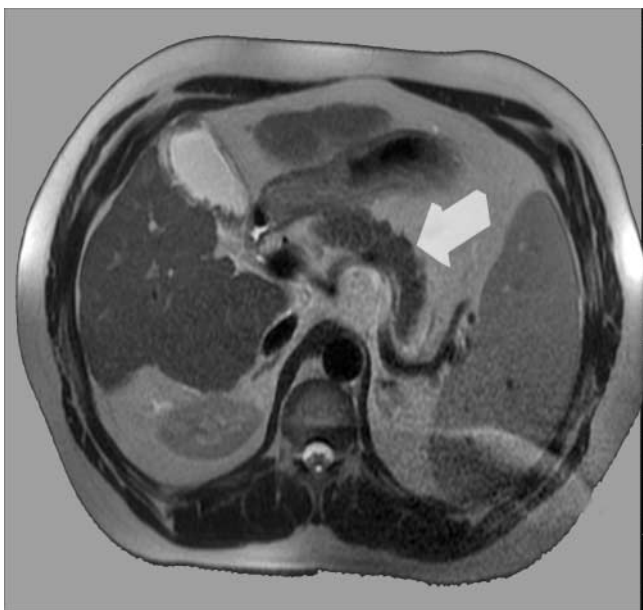
W obu sekwencjach stłuszczenie trzustki widoczne jest jako obszar wzmocnienia intensywności sygnału w porównaniu z wątrobą, natomiast sekwencje prepulsowe pokazują redukcję intensywności sygnału w stłuszczeniowej trzustce. W sekwencji STIR (ang. *Short Tau Inversion Recovery*, czyli sekwencji zależnej od czasu inwersji T1 dla tkanki tłuszczowej, gdzie T1 definiowany jest jako czas między impulsem przygotowującym 180 stopni a impulsem pobudzającym 90 stopni) eliminowany jest obraz z tkanki tłuszczowej, dlatego w tej sekwencji sygnał ze stłuszczeniowo zmienionej trzustki osiąga wartość 0. Z kolei spektro-



Ryc. 2. Obraz stłuszczenia trzustki (MRCP – sekwencja T2-zależna w płaszczyźnie poprzecznej) (dzięki uprzejmości Kierownika Zakładu Diagnostyki Obrazowej WSS w Zgierzu dr. J. Tarki).

skopia rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance spectroscopy* – MRS) umożliwia w sposób nieinwazyjny ocenę ilości i dystrybucji triglicerydów zlokalizowanych ektopowo, czyli poza tkanką tłuszczową podskórną. Prowadząc badania nad patogenezą cukrzycy typu 2, u zwierząt doświadczalnych metodę MRS wykorzystano w celu identyfikacji nagromadzenia triglicerydów zarówno w obrębie tkanki endo-, jak i egzokrynnego (14). Z kolei w 2012 roku przeprowadzono badanie, którego celem była ocena triglicerydów (TG), jako wczesnego markera uszkodzenia komórek  $\beta$  trzustki w trzech grupach pacjentów: rasy białej, Afroamerykanów i Latynosów. Oceniano stopień stłuszczenia wątroby i trzustki przy użyciu celowanej protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego ( $^1\text{H}$ -MRS) (6). U Afroamerykanów wykazano niskie stężenie trzustkowych TG i istotny wzrost wydzielania insuliny w czasie doustnego testu obciążenia glukozą. U pacjentów rasy białej stwierdzono wysokie stężenie trzustkowych TG i łagodniejszą odpowiedź pod postacią kompensacyjnego wydzielania insuliny, natomiast Latynosi wykazują zbliżone do rasy białej stężenie trzustkowych TG, jednak związek między trzustkowymi TG a kompensacyjnym wydzielaniem insuliny jest negatywny. Zgodnie z opinią autorów, wykorzystanie pomiaru stężeń TG przy pomocy metody  $^1\text{H}$ -MRS może stanowić nieinwazyjną metodę oceny funkcji komórek  $\beta$  trzustki. Szczególną korzyść z zastosowania tej metody mogą odnieść Latynosi z nadwagą i/lub otyłością i negatywnym wywiadem w kierunku cukrzycy.

**Zastosowanie nowoczesnych badań radiologicznych daje także możliwość uwidocznienia w obrębie trzustki bardzo rzadkich guzów pochodzenia mezenchymalnego, takich jak tłuszczaki trzustki (15, 16).** W badaniu TK tłuszczaki przedstawiają się jako zmiany homogenne z niewielką ilością rozproszonych naczyń krwionośnych i cienkimi przegrodami, ale bez ośrod-



Ryc. 1. Obraz zdrowej trzustki (MRCP – sekwencja T2-zależna w płaszczyźnie poprzecznej) (dzięki uprzejmości Kierownika Zakładu Diagnostyki Obrazowej WSS w Zgierzu dr. J. Tarki).

kowego lub obwodowego wzmocnienia kontrastowego. Pomiar gęstości tłuszczaków trzustki w TK wykazuje zakres od 30 do 150 jednostek Hounsfielda (16). Tłuszczaki wymagają głównie różnicowania z ogniskowym naciekiem tłuszczowym. W przypadku tłuszczaków, które są zmianami otorbionymi, nigdy nie stwierdza się nacieku tkanek okołotrzustkowych, zmian w naczyniach lub okolicznych węzłach chłonnych, natomiast w przypadku ogniskowego nacieku tłuszczowego widoczny jest naciek tkanki tłuszczowej okołotrzustkowej. Inne bardzo rzadkie zmiany, które mogą wymagać różnicowania z tłuszczakami, to: tłuszczakowłóknaki, potwórniaki, tłuszczakomięsaki i zmiany o typie lipoblastoma. W przypadku wątpliwości co do interpretacji obrazu tłuszczaka w TK, wskazane jest wykonanie endosonografii z biopsją. Rozpoznanie tłuszczaka trzustki nie wymaga leczenia operacyjnego, wskazane są jedynie kontrolne badania obrazowe. Leczenie chirurgiczne niezbędne jest w przypadku przewlekłych bólów brzucha, ucisku na naczynia krwionośne, drogi żółciowe, przewody trzustkowe lub przewód pokarmowy. Tłuszczaki osiągają zazwyczaj wielkość około 1 cm, jednak w przypadku rzadko spotykanych zmian, które przekraczają wielkość 20 cm, wskazane jest leczenie operacyjne (17).

Oprócz metod obrazowania radiologicznego, przydatna, choć rzadko dostępna w diagnostyce stłuszczenia trzustki, jest ocena histologiczna. W dostępnym piśmiennictwie brak jest powszechnie obowiązujących kryteriów oceniających stopień stłuszczenia trzustki w badaniu histopatologicznym (5, 18). Van Greenen i wsp. w 2010 roku zaproponowali kryteria oceny stopnia stłuszczenia trzustki, które uwzględniają różne rozmieszczenie komórek tłuszczowych w obrębie mięszu narządu (4). Wykazano, że adipocyty mogą gromadzić się w obszarach międzyzrazikowych, głównie w pobliżu dużych naczyń (tzw. tłuszcz międzyzrazikowy) lub są rozproszone w zrazikach (tzw. tłuszcz wewnątrz zrazikowy). W zależności od ilości adipocytów w badaniu mikroskopowym wyodrębniono 5-stopniową skalę stłuszczenia trzustki.

### STŁUSZCZENIE TRZUSTKI: CZYNNIKI ETIOLOGICZNE

Jak wspomniano we wstępie, najczęstszym czynnikiem etiologicznym sprzyjającym powstaniu stłuszczenia trzustki jest otyłość. Dodatkowo wraz z wiekiem chorego rośnie stopień stłuszczenia trzustki (19).

Do rzadkich chorób uwarunkowanych genetycznie, w których dochodzi do stłuszczenia trzustki, zaliczamy mukowiscydozę, zespół Shwachmana-Diamonda, zespół Johansona-Blizzarda, zespół Bannayana oraz mutacje w obrębie lipazy estrów karboksylowych (20). Dla tych zespołów charakterystyczne jest występowanie objawów niewydolności egzokrynnej trzustki.

W przebiegu mukowiscydozy zmiany morfologiczne w trzustce obejmują gromadzenie zagęszczonego śluzu w obrębie przewodów trzustkowych. W efekcie blokady mechanicznej dochodzi do autolizy komórek gruczołowych oraz zaniku mięszu, który jest stopniowo zastępowany przez tkankę tłuszczową i włóknistą (21).

W hemochromatozie następuje gromadzenie nadmiaru żelaza w wątrobie, komórkach mięśnia sercowego, chrząstkach stawowych, gruczołach wydzielania wewnętrznego i w komórkach pęcherzykowych i wyspowych trzustki. Obecność złogów żelaza w obrębie trzustki prowadzi do włóknienia trzustki i powstania ognisk stłuszczenia z następowym rozwojem niewydolności endo- i egzokrynnej narządu. Zjawisko gromadzenia nadmiaru żelaza w obrębie komórek pęcherzykowych trzustki z następowym rozwojem stłuszczenia narządu zostało opisane także u chorych po licznych przetoczeniach krwi z powodu zespołu mielodysplastycznego lub talasemii (22).

**W piśmiennictwie spotyka się także pojedyncze doniesienia o wpływie różnych leków, w tym steroidów, rosiglitazonu i gemcytabiny, na powstanie stłuszczenia trzustki.**

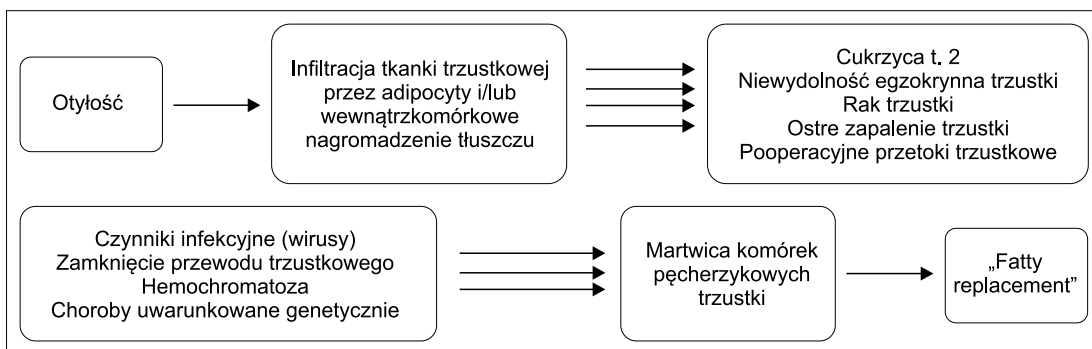
Reowirusy należą do rzadkich czynników infekcyjnych, które prowadząc do rozwoju stanu zapalnego z towarzyszącą obturacją przewodów trzustkowych, wywołują martwicę komórek pęcherzykowych trzustki, które są zastępowane komórkami tłuszczowymi (9).

Warto podkreślić, że stłuszczenie trzustki jest także opisywane u pacjentów z ilościowymi i jakościowymi niedoborami pożywienia o typie kwashiorkor oraz u chorych z AIDS z hypoalbuminemią i niskim wskaźnikiem masy ciała (ryc. 3).

### KONSEKWENCJE KLINICZNE STŁUSZCZENIA TRZUSTKI

#### Stłuszczenie trzustki a otyłość i cukrzyca typu 2

Stłuszczenie trzustki występuje najczęściej u pacjentów z otyłością, NAFLD oraz zespołem metabolicznym,



Ryc. 3. Stłuszczenie trzustki: czynniki etiologiczne i konsekwencje kliniczne (10).

w tym z nadciśnieniem, upośledzoną tolerancją węglowodanów, zaburzeniami lipidowymi i otyłością brzuszną. Główne mechanizmy patogenetyczne uszkodzenia komórek  $\beta$  wysp trzustkowych u chorych z cukrzycą typu 2 uwzględniają gluko- i lipotoksyczność. Mimo że w chwili obecnej brak jest pewnych danych na poparcie hipotezy o związku przyczynowym pomiędzy NAFLD a patogenezą cukrzycy typu 2, to jednak wydaje się, że obecność stłuszczenia trzustki może mieć wpływ na czynność wewnątrzwydzielniczą tego narządu. **W wielu badaniach wykazano, że przewlekłe utrzymujące się wysokie wartości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WKT) i bogatych w triglicerydy lipoprotein, powodują upośledzenie funkcji komórek  $\beta$  trzustki.** W modelach zwierzęcych przeładowanie triglicerydami komórek  $\beta$  prowadzi do uszkodzenia toksycznego tych komórek i lipoapoptozy (9). Nagromadzenie lipidów dodatkowo uruchamia lokalny proces zapalny poprzez wzrost ekspresji różnych interleukin, w tym interleukiny 1, 6 i 8. W badaniach doświadczalnych wykazano także, że dieta wysokowęglowodanowa i bogatotłuszczowa powoduje zwiększone odkładanie lipidów w tkankach innych niż tkanka tłuszczowa, na przykład w sercu, mięśniach szkieletowych i w trzustce, gdzie powoduje uszkodzenie komórek  $\beta$  wysp trzustkowych (23).

Wykorzystując metodę spektroskopowego, selektywnego w stosunku do tkanki tłuszczowej rezonansu magnetycznego (ang. *spectral-spatial fat selective MR*), Heni i wsp. wykazali pozytywny związek pomiędzy stłuszczeniem trzustki a BMI, obwodem pasa i trzewną tkanką tłuszczową. Autorzy wykazali ponadto, że stłuszczenie trzustki, ale nie stłuszczenie wątroby, koreluje z zaburzonym uwalnianiem insuliny u pacjentów z nieprawidłową glikemią na czczo (ang. *impaired fasting glucose* – IFG) oraz z upośledzoną tolerancją glukozy (ang. *impaired glucose tolerance* – IGT). **Badania te sugerują, że stłuszczenie trzustki może stanowić istotny element patogenetyczny uszkodzenia komórek  $\beta$  wysp trzustkowych** (24). Z kolei wyniki badań uzyskane ostatnio przez Al-Haddada i wsp. wykazały, że do czynników ryzyka powstania stłuszczenia trzustki oprócz otyłości należy również stłuszczenie wątroby i spożywanie alkoholu w ilości ponad 14 g/tydzień. Nie wykazano natomiast, aby wiek, płeć, cukrzyca typu 2, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze i palenie tytoniu wiązały się z ryzykiem stłuszczenia trzustki (13).

### **Stłuszczenie trzustki a niewydolność egzokryjna trzustki**

Inną konsekwencją kliniczną stłuszczenia trzustki może być niewydolność egzokryjna narządu. Trzustka posiada ogromną rezerwę czynnościową, co oznacza, że dopiero utrata ponad 90% tkanki miększej trzustki manifestuje się objawami klinicznymi niedomogi egzokrynej. Dotychczas opublikowano jednak nieliczne badania, które oceniały wpływ stłuszczenia trzustki na stopień nasilenia zaburzeń egzokryjnych. Wyniki tych prac nie są jednoznaczne. Z jednej strony Dupont i wsp. (25) sugerują, że zmniejszenie synte-

zy enzymów trzustkowych jest wczesnym objawem stłuszczenia trzustki, a z drugiej strony Savvina nie wykazał objawów niedomogi egzokrynej u chorych ze stłuszczeniem trzustki obejmującym ponad 90% narządu (26).

Inne doniesienia dotyczące zaburzeń funkcji egzokrynej u chorych ze stłuszczeniem trzustki dotyczą pojedynczych przypadków klinicznych. Lozano i wsp. opisali dwóch dorosłych pacjentów z utratą masy ciała i masywną biegunką tłuszczową, u których w badaniu tomografii komputerowej wykazano zaawansowane stłuszczenie trzustki (27). Także So i wsp. opisali całkowite stłuszczenie trzustki w badaniu TK u 57-letniej kobiety z 22-letnim wywiadem przewlekłej biegunki (28). Z kolei Aubert i wsp. przedstawili dwa przypadki rozlanego stłuszczenia trzustki u pacjentów z przewlekłą biegunką, u których podanie preparatów enzymów trzustkowych spowodowało istotną poprawę (29).

Wydaje się więc, że potrzebne są dalsze badania, aby ocenić wpływ stłuszczenia trzustki na częstość występowania i stopień nasilenia niewydolności egzokrynej trzustki.

### **Znaczenie stłuszczenia trzustki w ostrym zapaleniu trzustki**

**Otyłość stanowi istotny klinicznie czynnik ryzyka rozwoju ostrego zapalenia trzustki (OZT).** Ponadto wykazano, że otyłość wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań OZT takich jak powikłania miejscowe, niewydolność wielonarządowa, a także śmiertelność (30). Towarzyszące otyłości stłuszczenie trzustki oraz nadmiar tkanki tłuszczowej trzewnej prowadzą do rozwoju przewlekłego, subklinicznego stanu zapalnego, który charakteryzuje się nieprawidłową produkcją cytokin, a także wzmożoną aktywnością sygnałów prozapalnych. U osób otyłych makrofagi wywodzące się z monocytów krwi obwodowej infiltrują tkankę tłuszczową. Ponadto adipocyty mogą promować reakcje zapalne w trzustce, prowadząc do wzrostu podatności tego narządu na zapalenie (31). Zarówno makrofagi, jak i adipocyty są źródłem syntezy adipokin, cytokin prozapalnych, cząsteczek adhezyjnych, selektyn i chemokin, które nazywane są adipocytokinami. Wyróżnia się adipocytokiny prozapalne i przeciwzapalne. Do najlepiej poznanych adipocytokin prozapalnych należą rezystyna i wisfatyna. Rezystyna produkowana jest przez adipocyty i makrofagi. Zwiększa produkcję TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 i IL-12. Poza tym nasila ekspresję molekuł adhezyjnych naczyniowej cząsteczki adhezyjnej (ang. *vascular cell adhesion molecule* – VCAM-1) i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ang. *intercellular adhesion molecule* – ICAM-1) w obrębie komórek endotelialnych oraz indukuje uwalnianie endoteliny-1. Wisfatyna wykazuje silną ekspresję zarówno w tkance tłuszczowej trzewnej, jak i tkance podskórnej. Wykazuje ona silne właściwości prozapalne przez aktywację leukocytów oraz stymulację produkcji cytokin: IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  i IL-6. Do adipocytokin przeciwzapalnych zaliczamy adiponektynę, antagonistę receptora IL-1 oraz IL-10. Prze-

ciwzawalny wpływ adiponektyny to przede wszystkim zahamowanie aktywacji i proliferacji komórek T oraz blokowanie uwalniania TNF- $\alpha$ . Adiponektyna hamuje też produkcję IFN $\gamma$ , który pobudza cytotoxycytność komórek NK. Nasila także apoptozę monocytów i fagocytozę przez makrofagi oraz hamuje ekspresję molekula adhezyjnych indukowanych przez TNF- $\alpha$ . U osób otyłych produkcja ochronnych adipokin istotnie maleje. Ten zaburzony mechanizm równowagi pomiędzy adipocytokinami może być powodem uogólnionego stanu zapalnego (9).

W przypadku stłuszczenia trzustki obecność zwiększonej ilości adipocytów w obrębie mięszu narządu może usposabiać także do rozwoju cięższych postaci zapalenia (9). Wykazano bowiem, że adipocyty mają bezpośredni negatywny wpływ na komórki mięszu trzustki u pacjentów z ostrym zapaleniem narządu (32, 33). W badaniach autopsyjnych wykazano większy stopień martwicy komórek pęcherzykowych w obszarach zlokalizowanych w pobliżu martwiczo zmienionych adipocytów (ang. *peri-fat acinar necrosis* – PFAN) w porównaniu do obszarów mięszu, które były oddalone od komórek tłuszczowych.

Obecność stłuszczenia w obrębie trzustki może mieć także ważne kliniczne implikacje u pacjentów poddanych operacji z powodu chorób trzustki (13). Wykazano bowiem wzrost częstości powstania przetok trzustkowych u pacjentów otyłych ze stłuszczeniem trzustki w porównaniu do chorych szczupłych, bez stłuszczenia (34).

### Znaczenie stłuszczenia trzustki w patogenezie raka trzustki

Amerkańskie Towarzystwo Onkologiczne szacuje, że wśród 1,5 mln nowych przypadków rozpoznawanych rocznie nowotworów minimum 20% wynika z otyłości (35). Badania epidemiologiczne wskazują także, że osoby otyłe leczone onkologicznie mają gorsze rokowanie i większą śmiertelność niż pacjenci z prawidłowym BMI. Do uznanych czynników etologicznych raka trzustki (RT) zaliczamy: nikotynizm, otyłość i przewlekłe zapalenie narządu. Ryzyko raka trzustki istotnie wzrasta u osób ze wskaźnikiem BMI powyżej 25 (zarówno u mężczyzn, jak i kobiet). U osób otyłych nadmiar tłuszczu odkłada się w mięśniach szkieletowych oraz innych tkankach wrażliwych na insulinę. W adipocytach tłuszczu trzewnego wolne kwasy tłuszczowe indukują uwalnianie cytokin prozapalnych i uruchamiają szlak sygnałowy receptorów toll-podobnych (TLR), a w szczególności TLR4, który zwiększa uwalnianie cytokin prozapalnych, co skutkuje rozwojem insulinooporności i adipogenezą, zwiększając masę tkanki tłuszczowej i tym samym pogłębiając stan przewlekłego zapalenia, pozostający w ścisłym związku zarówno ze wspomnianą wcześniej cukrzycą typu 2, jak i z onkogenezą.

**Makrofagi i trzewne adipocyty są głównym źródłem cytokin promujących insulinooporność.** Są one ponadto związane z różnymi szlakami sy-

gnałowymi dla czynników wzrostu, cytokin oraz kinaz tyrozynowych. Każdy z tych szlaków zwiększa emisję sygnału za pośrednictwem kinazy Janusowej (ang. *Janus kinases* – JAK), uruchamiając czynniki transkrypcyjne (ang. *Signal Transducer and Activator of Transcription* – STAT), z których STAT3 jest bezpośrednio związany z rakiem trzustki. Pobudza to podziały komórkowe i transformację nowotworową przez nadmierną ekspresję genów odpowiedzialnych za cykl komórkowy (cykliny D1/D2 i c-Myc), a także zwiększa częstość mutacji (przy udziale komórkowych protoonkogenów, DNA i komórkowych mechanizmów naprawczych). Uruchomienie STAT prowadzi również do zahamowania apoptozy (Bcl-xL, Mcl-1), zmniejszenia zdolności adhezyjnej komórek i pobudzenia neoangiogenezy.

**Wśród adipocytokin za najistotniejsze w procesie karcynogenezy uznaje się: leptynę, adiponektynę, inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1) oraz czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor* – VEGF).** Leptyna ma działanie mitogenne przez aktywację kinazy MAPK i powiązanych z nią szlaków sygnałowych, choć w niektórych przypadkach hamuje ona wzrost komórek nowotworowych, dlatego jej udział w procesie onkogenezy jest w chwili obecnej niejasny. PAI-1 to inhibitor proteazy serynowej wydzielanej przez adipocyty i komórki zrębu tłuszczu trzewnego, który jest związany z naciekaniami komórek przez guz, przerzutami, neoangiogenezą. W szeregu nowotworów związanych z otyłością i zespołem metabolicznym wykazano nadekspresję PAI-1 i uznano odpowiedzialnym za rozsiew procesu nowotworowego. VEGF jest z kolei polipeptydem wydzielanym przez adipocyty, który promuje wzrost guza. W wielu przypadkach raka trzustki wykazano nadekspresję VEGF, co ma wpływ na gorsze rokowanie.

**Ostatnio opublikowane przez Horiego i wsp. wyniki badań wskazują na związek pomiędzy stłuszczeniem trzustki a ryzykiem gruczolakoraka trzustki.** Autorzy dokonali oceny mikroskopowej trzustki u 102 pacjentów, u których wykonano pankreatoduodenektomię z powodu raka narządu. Zaobserwowano, że w ludzkiej trzustce adipocyty gromadzą się w obszarach międzyzrązkowych, głównie w pobliżu dużych naczyń (tzw. tłuszcz międzyzrązkowy) lub są rozproszone w zrazikach (tzw. tłuszcz wewnątrz zrazikowy) (4, 36). Uzyskane przez nich wyniki wskazują, że nacieki tłuszczowe trzustki stanowią czynnik ryzyka gruczolakoraka trzustki, niezależnie od otyłości czy cukrzycy. Dodatkowo obecność nacieku tłuszczowego w obrębie trzustki zwiększa ryzyko powikłań pooperacyjnych, promuje rozsiew nowotworowy i zwiększa śmiertelność pacjentów z rozpoznaniem rakiem trzustki (36). Podobne wyniki uzyskali Mathur i wsp., wykazując, że stłuszczenie trzustki i wzrost zawartości tłuszczu trzewnego jest związany ze zwiększonym ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych oraz wzrostem śmiertelności

z powodu gruczolakoraka trzustki (34). Pomiar stopnia stłuszczenia trzustki oraz zawartości tłuszczu trzewnego stanowią ważny czynnik predykcyjny rozszewu nowotworowego i śmiertelności w raku trzustki, dlatego też rozwój metod obrazowania i markerów w kierunku wczesnego wykrywania nacieku tłuszczowego trzustki może stanowić ważny element diagnostyki obrazowej u pacjentów z tą chorobą.

## PODSUMOWANIE

Nadmiar tkanki tłuszczowej prowadzi do rozwoju wielu chorób, m.in. zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2 oraz chorób układu krążenia. Nagro-

madzenie tkanki tłuszczowej w narządach, w tym także w trzustce, niesie za sobą ważne implikacje metaboliczne i kliniczne. Dotychczasowa wiedza na temat funkcjonowania tkanki tłuszczowej i jej roli w patogenezie chorób zapalnych trzustki, a także raka trzustki pozostaje nadal niewystarczająca. Wykorzystanie nowoczesnych metod diagnostyki obrazowej daje możliwość coraz lepszego zrozumienia procesów patofizjologicznych dotyczących związku pomiędzy stłuszczeniem trzustki a procesami zapalnymi i nowotworzeniem. Biorąc pod uwagę narastającą epidemię otyłości, zagadnienie to wymaga szczególnej uwagi i dalszych badań.

## PIŚMIENNICTWO

- Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T et al.: Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 200.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL et al.: Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010; 303: 235-241.
- Pitt HA: Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. *HPB* 2007; 9: 92-97.
- van Geenen E-JM, Smits MM, Schreuder TC et al.: Nonalcoholic Fatty Liver Disease is related to Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease. *Pancreas* 2010; 39: 1185-1190.
- Lee JS, Kim SH, Jun DW et al.: Clinical implications of fatty pancreas: Correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2009; 15(15): 1869-1875.
- Szczepaniak LS, Victor RG, Mathur R et al.: Pancreatic steatosis and its relationship to b-cell dysfunction in humans. *Diabetes Care* 2012; 35: 2377-2383.
- Ogilvie RF: The islands of langerhans in 19 cases of obesity. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 1933; 37: 473-481.
- Olsen TS: Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1978; 86A: 367-373.
- Smits MM, van Geenen E-JM: The clinical significance of pancreatic steatosis. *E J M Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 169-177.
- Pezzilli R, Calculli L: Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus? *World J Diabetes* 2014; 5(4): 415-419.
- Kuroda N, Okada M, Toi M et al.: Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas: further evidence of advanced hepatic lesion as the pathogenesis. *Pathol Int* 2003; 53(2): 98-101.
- Altinel D, Basturk O, Sarmiento JM et al.: Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas. A clinicopathologically distinct entity. *Pancreas* 2010; 39: 392-397.
- Al-Haddad M, Khashab M, Zyromski N et al.: Risk factors for hyperechoic pancreas on endoscopic ultrasound. A case-control study. *Pancreas* 2009; 38: 672-675.
- Lee Y: Pancreatic steatosis: harbinger of type 2 diabetes in obese rodents. *Int J Obes (Lond.)* 2010; 34: 396-400.
- Maderuelo MM, Valverde FMG, Blazquez AAM et al.: Lipoma of the pancreas. *Pancreatol* 2012; 12: 493-494.
- Zhan H-X, Zhang T-P, Liu B-N et al.: A systematic review of pancreatic lipoma. How come there are so few cases? *Pancreas* 2010; 39(2): 257-260.
- Karaosmanoglu D, Karcaaltincaba M, Akata D et al.: Pancreatic lipoma computed tomography diagnosis of 17 patients and follow-up. *Pancreas* 2008; 36: 434-436.
- Wang C-Y, Ou H-Y, Chen M-F et al.: Enigmatic ectopic fat: Prevalence of Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease and its associated factors in a Chinese population. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(1): e000297.
- Saisho Y: Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat* 2007; 20: 933-942.
- Smits MM, Okumura K, Sasaki Y et al.: Bannayan syndrome-generalized lipomatosis associated with megalencephaly and macrodactyly. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36(2): 269-277.
- Jończyk-Potoczna K, Sosnowski P, Warzywoda M et al.: Funkcja zewnętrzwydzielnicza i morfologia trzustki u chorych na mukowiscydozę. *Nowiny Lekarskie* 2010; 79(4): 269-272.
- Midiri M: MR imaging of pancreatic changes in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia major. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 187-192.
- Yin W, Liao D, Kusunoki M et al.: NO-1886 decreases ectopic lipid deposition and protects pancreatic beta cells in diet-induced diabetic swine. *J Endocrinol* 2004; 180: 399-408.
- Heni M, Machann J, Staiger H et al.: Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 200-205.
- Dupont C, Sellier N, Chochillon C et al.: Pancreatic lipomatosis and duodenal stenosis or atresia in children. *J Pediatr* 1989; 115: 603-605.
- Savvina TV: A histotopographic study of the pancreas in lipomatosis. *Arkh Patol* 1976; 38: 68-73.
- Lozano M, Navarro S, Pérez-Ayuso R et al.: Lipomatosis of the pancreas: an unusual cause of massive steatorrhea. *Pancreas* 1988; 3: 580-582.
- So CB, Cooperberg PL, Gibney RG et al.: Sonographic findings in pancreatic lipomatosis. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 67-68.
- Aubert A, Gornet JM, Hammel P et al.: Diffuse primary fat replacement of the pancreas: an unusual cause of steatorrhea. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 303-306.
- Acharya C: Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatol* 2014; 14(5): 403-408.
- Siemińska L: Tkanka tłuszczowa. Patofizjologia, rozmieszczenie, różnice płciowe oraz znaczenie w procesach zapalnych i nowotworowych. *Endokrynol Pol* 2007; 58(4): 330-342.
- Navina S, Acharya C, DeLany JP et al.: Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med* 2011; 3: 107-110.
- Acharya C, Cline RA, Jalgama D et al.: Fibrosis reduces severity of acute-on-chronic pancreatitis in humans. *Gastroenterology* 2013; 145: 466-475.
- Mathur A, Hernandez J, Shaheen F et al.: Preoperative computed tomography measurements of pancreatic steatosis and visceral fat: prognostic markers for dissemination and lethality of pancreatic adenocarcinoma. *HPB* 2011; 13: 404-410.
- McCall K, Schwartz AL, Schwartz FL: Linking Obesity and Pancreatic Cancer. [In:] McCall K (ed.): *Pancreatic cancer – insights into molecular mechanisms and novel approaches to early detection and treatment*. In-Tech, Ohio 2014: chapter 4.
- Hori M, Takahashi M, Hiraoka N et al.: Association of pancreatic fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clinical and Translational Gastroenterology* 2014; 5(3): e53.

otrzymano/received: 16.03.2015  
zaakceptowano/accepted: 15.04.2015