

# Choroba stłuszczeniowa wątroby

Fatty liver disease

Iwona Mikołajczyk<sup>1</sup>, Mariusz Rosołowski<sup>2</sup>, Aleksy Łukaszuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddział Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii Szpitala MSWiA w Białymstoku

<sup>2</sup>Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Przegląd Gastroenterologiczny 2008; 3 (6): 276–282

**Słowa kluczowe:** stłuszczenie wątroby, niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby, niealkoholowe zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, stres oksydacyjny, zespół metaboliczny.

**Key words:** fatty liver, nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, alcohol-induced liver disease, oxidative stress, metabolic syndrome.

---

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Mariusz Rosołowski, Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok, tel. +48 85 746 84 20, e-mail: maros@umwb.edu.pl

## Streszczenie

Choroba stłuszczeniowa wątroby jest jedną z częstszych nieprawidłowości tego narządu. Wiąże się z rozpowszechnieniem insulinooporności, otyłości oraz cukrzycy typu 2, jak również obserwuje się jej wyraźny związek z nadużywaniem alkoholu. Nadmiar tłuszczu zwiększa ponadto podatność komórek wątrobowych na szkodliwe oddziaływanie wirusów oraz metabolitów stresu oksydacyjnego. Wyróżnia się alkoholową oraz niealkoholową chorobę stłuszczeniową wątroby, często związaną również z niealkoholowym zapaleniem. Mimo różnych czynników etiologicznych schorzenia te przebiegają w podobny sposób i mogą mieć bardzo niekorzystne rokowanie w postaci włóknienia i marskości narządu. W poniższej pracy przedstawiono aktualny pogląd na patofizjologię choroby oraz metody diagnostyczne i lecznicze zgodnie z przyjętymi standardami.

Stłuszczenie jest jedną z częstszych nieprawidłowości dotyczących wątroby. W warunkach prawidłowych tłuszcz stanowi 3–5% masy wątroby, jednak gdy odsetek ten przekracza 5%, rozpoznaje się jej stłuszczenie (ang. *fatty liver* – FL) [1]. Biorąc pod uwagę etiologię najczęstszych schorzeń wątroby przebiegających ze stłuszczeniem wyróżnia się alkoholową chorobę wątroby (ang. *alcohol-induced liver disease* – ALD) i niealkoholową chorobę stłuszczeniową wątroby (ang. *nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD). Współistniejące zapalenie śródzrakikowe, zwyrodnienie balonowate hepatocytów, ciątka Mallory'ego lub włóknienie dają obraz niealkoholowego zapalenia wątroby ze stłuszczeniem (ang. *nonalcoholic steatohepatitis* – NASH) pod warunkim

## Abstract

Some individuals develop fatty liver disease. It is now well established that hepatic steatosis is frequently associated with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus, or with excessive alcohol intake. Although clearly different in their metabolic origins, it is recognised that nonalcoholic and alcoholic fatty liver disease share several features and, most importantly, that accumulation of fat in the liver is not a benign condition. Excess fat increases the vulnerability of hepatocytes to potential harmful effects of metabolic stress imposed by cytokines, viral infections and oxidative agents. As a consequence, hepatic steatosis is a factor predisposing to development of fibrosis and cirrhosis. This article reviews pathophysiology, diagnostic and therapeutic methods according to the currently recommended standards.

wykluczenia innych potencjalnych przyczyn (zapalenia wirusowe, autoimmunologiczne, choroby wrodzone) [2]. Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby jest coraz częściej spotykaną patologią, budzącą w ostatnich latach znaczne zainteresowanie, co wiąże się z rozpowszechnieniem m.in. cech zespołu metabolicznego, takich jak insulinooporność (ang. *insulin resistance* – IR), otyłość brzuszna i dyslipidemia, z którymi jest ściśle związana [3–5]. Wzrastająca częstość występowania zespołu metabolicznego wiąże się, obok narażenia na choroby układu sercowo-naczyniowego, także ze zwiększonym ryzykiem marskości wątroby na tle stłuszczenia u znacznej części społeczeństwa. Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby jest najczęst-

szą przyczyną marskości o pierwotnie nieznannej etiologii, tzw. kryptogennej. W USA bezwzględna liczba tych chorych jest większa od liczby chorych na marskość na tle WZW C [2]. Rokowanie dotyczące czasu ujawnienia się pełnej niewydolności wątroby jest podobne w NASH i przewlekłym WZW C [6].

Wątroba odgrywa zasadniczą rolę w przemianie tłuszczów. Do przyczyn nadmiernej akumulacji lipidów w wątrobie zalicza się:

- 1) zwiększony napływ wolnych kwasów tłuszczowych (ang. *free fatty acids* – FFA) wynikający z nadmiernego spożycia tłuszczów lub wzmożonej ich mobilizacji z tkanki tłuszczowej;
- 2) upośledzenie utleniania tłuszczów w wątrobie w wyniku uszkodzenia funkcji mitochondriów lub w warunkach niedoboru tlenu (znaczna niedokrwistość, przekrwienie bierne); o wpływie niedotlenienia świadczy ogniskowa lokalizacja zmian stłuszczeniowych – najczęstsza w strefie 3. zrazika wątrobowego, gdzie dopływ tlenu jest najmniejszy [7]; nasilenie aktywności enzymów mikrosomalnych, takich jak izoenzym CYP2E1 cytochromu P450, np. pod wpływem alkoholu, jak również w otyłości czy cukrzycy, dodatkowo powiększa deficyt tlenowy, a tym samym ogranicza utlenianie FFA [8–10];
- 3) zwiększenie syntezy FFA *de novo* (w przebiegu cukrzycy, nadmiernego dowozu węglowodanów w diecie, nieprawidłowo zbilansowanego całkowitego żywienia pozajelitowego) [5, 11];
- 4) upośledzenie wydzielania trójglicerydów (ang. *triglyceride* – TG) do krążenia; przyczyną tego zjawiska może być niedostateczna produkcja apoprotein (niedobory białkowe, zaburzenie równowagi między spożyciem tłuszczów, cukrów i białek na niekorzyść tych ostatnich, uszkodzenie syntezy białek pod wpływem substancji toksycznych, alkoholu, leków, wrodzone defekty budowy apoprotein) [1].

Bardzo liczne mechanizmy zaburzające równowagę energetyczną i/lub stan struktur komórki wątrobowej mogą prowadzić do tego samego efektu, jakim jest stłuszczenie. Wyróżnia się dwie podstawowe formy FL:

- postać drobnokropelkową, o ostrym przebiegu klinicznym, zależną od dysfunkcji mitochondriów i w efekcie zaburzenia  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych; w jej patogenezie odgrywają rolę wrodzone, subkliniczne defekty w zakresie enzymów  $\beta$ -oksydacji, które ujawniają się przy nałożeniu dodatkowego czynnika (ostre FL ciężarnych, ostre FL w przebiegu zespołu Reye'a) lub wyzwalane przez substancje egzogenne (duże dawki tetracyklin, kwas walproinowy, cytostatyki, leki przeciwwirusowe) [1, 10];
- postać grubokropelkową, zazwyczaj przewlekłą, uważaną za łagodną, która po różnie długim czasie może

jednak poprzedzać kolejne stadia uszkodzenia wątroby; w ALD, zwłaszcza jeśli chory kontynuuje picie alkoholu, ryzyko progresji jest większe niż w NAFLD, jednak dodatkowe czynniki współistniejące z NAFLD (leki, głodzenie, stany przebiegające z endotoksemią w układzie wrotnym) mogą znacznie przyspieszać ten proces; wysoką skłonnością do włóknienia charakteryzuje się stłuszczenie wątroby w przebiegu WZW C bądź niektórych wrodzonych zaburzeń metabolicznych (np. w przebiegu tyrozydemii, hemochromatozy) [10, 12].

Stłuszczenie wątroby uznawane jest za schorzenie względnie łagodne i odwracalne. Biorąc pod uwagę zarówno powikłania badań inwazyjnych (biopsja wątroby), jak i brak specyficznego leczenia, wskazania do histologicznej weryfikacji powyższego zaburzenia są ograniczone [12]. Aktualna wiedza na temat epidemiologii FL opiera się w znacznej mierze na badaniach pośrednich. Dzięki szybkiemu postępowi technik obrazowych (ultrasonografii, tomografii komputerowej, magnetycznego rezonansu jądrowego) w ostatnich latach wzrosła rozpoznawalność FL. W praktyce największe zasługi odnosi tu ultrasonografia, która odznacza się stosunkowo dobrą czułością (67–89%) i swoistością (77–93%). Jednocześnie jako procedura nieinwazyjna i ogólnie dostępna stanowi cenne badanie przesiewowe [2]. Jednak, aby ustalić pewne rozpoznanie FL, a szczególnie jego możliwych powikłań w postaci zapalenia i włóknienia, biopsja wątroby wydaje się niezbędna [1, 12]. Zbliżoną do oceny histochemicznej czułością i swoistością, w zakresie oceny zawartości tłuszczu w tkance wątrobowej, charakteryzuje się metoda spektroskopii protonowej z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego, lecz ze względu na ograniczoną dostępność nie ma ona większego znaczenia praktycznego. Istotne znaczenie wydają się mieć badania nad surowiczymi markerami włóknienia, ponieważ procesy zapalenia i włóknienia nie są uchwytne w żadnych badaniach obrazowych, przeciwnie – w przypadku włóknienia zmniejsza się nasilenie stłuszczenia [2, 12]. Dane pochodzące z badania podmiotowego nie zawsze umożliwiają określenie podłoża FL, szczególnie w aspekcie etiologii alkoholowej (pacjenci często ukrywają fakt nadużywania alkoholu). W tym przypadku pomocne mogą być badania biochemiczne, a w szczególności stosunek transaminazy asparaginowej (ang. *asparagine aminotransferase* – AST) do transaminazy alaninowej (ang. *alanine aminotransferase* – ALT), który jest – przynajmniej we wczesnym okresie – większy niż 2:1, w przeciwieństwie do postaci niealkoholowej, gdzie przeważnie dominuje ALT [13]. W alkoholowym FL częściej niż w niealkoholowym stwierdzić można również podwyższoną aktywność  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy (ang.  *$\gamma$ -glutamyltranspeptidase* – GGTP) [14]. Do różni-

cowania alkoholowej i niealkoholowej etiologii przydatne może być określenie stężenia izoformy transferyny CDT (ang. *carbohydrate-deficient transferrin* – CDT), która może stanowić wiarygodny wskaźnik przewlekłego nadużywania alkoholu [15]. Podkreśla się także znaczenie oceny stężenia ferrytyny i żelaza – zarówno zwiększone wartości tych parametrów, jak i niski stopień wysycenia transferyny sugerują zagrożenie postępem choroby w kierunku włóknienia. W preparatach biopsyjnych w przypadku etiologii alkoholowej i NAFLD obraz wątroby jest identyczny [12]. W niektórych przypadkach w ALD, poza stłuszczeniem wielkokropelkowym, obserwuje się także stłuszczenie drobnokropelkowe. Takie mieszane stłuszczenie, podobnie jak obecność olbrzymich mitochondriów, charakteryzuje się niekorzystnym rokowaniem [1, 10].

W ostatnich latach nastąpił znaczny postęp w badaniach nad NAFLD. Patologia ta dotyka 20–25% dorosłej populacji, natomiast u 20–30% spośród tych osób rozwija się NASH [3, 4]. U pacjentów otyłych nacieczenie tłuszczowe hepatocytów jest niemal zawsze obecne [16]. Otyłość, zwłaszcza trzewna, predysponuje do zaburzeń lipidowych, m.in. zwiększenia stężenia TG we krwi. Wyniki badań dowodzą jednak, że hipertrójglicerydemia stanowi niezależny od otyłości czynnik ryzyka rozwoju FL. Jest to zgodne z rezultatami wcześniejszych badań nad hiperlipoproteinemiami pierwotnymi, gdzie stwierdzono FL u prawie wszystkich chorych z typami IV i V w porównaniu z wyraźnie mniejszą częstością w typach IIa i IIb. Istnieją dowody, że stopień stłuszczenia wyrażony jako odsetek komórek wypełnionych tłuszczem koreluje dodatnio ze stężeniem TG. Przy mniejszym niż 130 mg/dl stężeniu TG ryzyko FL jest niewielkie. W przypadku chorych z FL stwierdzono ponadto znamienne mniejsze stężenia frakcji HDL-cholesterolu. Podsumowując, u osób z hipertrójglicerydemią i hiperlipidemią mieszaną częściej dochodzi do FL niż w przypadku hipercholesterolemii. Wśród badanych chorych z FL największe wartości TG wykazano w FL z towarzyszącym zapaleniem, a najmniejsze w stłuszczeniu z włóknieniem [17, 18].

Skłonność do stłuszczenia wątroby może mieć podłoże genetyczne. Zasadniczą rolę odgrywają tu defekty lub niedobór apoprotein B – głównego składnika lipoproteiny o bardzo małej gęstości (ang. *very low density lipoprotein* – VLDL). Ostatnie badania nad apolipoproteiną E (apo-E) określiły jej rolę w wątrobowym metabolizmie lipidów i produkcji VLDL. Wykazano polimorfizm genetyczny tej apoproteiny i stwierdzono, że poszczególne genotypy różnią się między sobą tendencją do FL. U zwierząt pozbawionych apo-E obserwowano znaczne upośledzenie sekrecji VLDL i rozwój FL, ponadto skłonność do FL odnotowuje się u zwierząt z deficytem mi-

krosomalnego białka transportującego trójglicerydy (ang. *microsomal triglyceride transfer protein* – MTTP) [11, 19].

Nadmierne nagromadzenie tłuszczu jest podstawą i warunkiem stłuszczeniowego zapalenia wątroby. Wśród mechanizmów, które promują zmiany zapalne w FL, podkreśla się rolę stresu oksydacyjnego. W przypadku ALD wolne rodniki powstają w wyniku przemian alkoholu, a w przypadku NASH, zwłaszcza ze współistniejącą IR, podstawowe znaczenie ma nagromadzenie kwasów tłuszczowych w hepatocytach. Powstające wolne rodniki wywołują peroksydację lipidów, zarówno zwiększonej puli nagromadzonej w hepatocytach, jak i struktur błonowych. Wiąże się to z uszkodzeniem komórek, ich martwicą, produkcją cytokin, aktywacją lokalnych i napływowych komórek zapalnych i dalszym pobudzaniem kaskady stresu oksydacyjnego [1, 10, 12].

Wątroba objęta stłuszczeniem jest bardziej wrażliwa na czynniki zewnętrzne (leki, toksyny, zakażenia, procesy zapalne), które mogą indukować włóknienie. Główną rolę w tym procesie odgrywają aktywowane komórki gwiaździste [20]. Są one pobudzane do fibrogenyzy m.in. przez produkty peroksydacji lipidów, a także przez transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (ang. *tumour growth factor  $\beta$*  – TGF- $\beta$ ), za pośrednictwem angiotensyny II. Jest to ogniwo łączące zjawisko włóknienia wątroby w przebiegu NASH z nadciśnieniem tętniczym. W badaniach na zwierzętach wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny hamują progresję włóknienia. Nadciśnienie tętnicze jest niezależnym od pozostałych składowych zespołu metabolicznego czynnikiem NASH [21].

Dotychczas dobrze udokumentowana była rola cytochromu CYP2E1 w ALD [22]. W doświadczeniach na zwierzętach stwierdzono, że cytochrom ten jest również istotnym czynnikiem rozwoju NASH jako główny katalizator produkcji wolnych rodników i nadtlenków lipidowych. W warunkach nadmiernej akumulacji tłuszczu w hepatocytach dochodzi do wysycenia mitochondrialnej  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych, wówczas występuje ich przemiana w mikrosomach, co skutkuje aktywacją izoenzymu CYP2E1 cytochromu P450. Efekty tej aktywacji przez kwasy tłuszczowe i ketokwasy nie różnią się więc od tych w przemianie alkoholu, co przekłada się na zbliżone zmiany morfologiczne, a zatem samo przetadowanie tłuszczem wydaje się nie tylko warunkiem zapalenia, ale też i jego przyczyną [7, 10]. Wykazano, że stopień aktywacji CYP2E1 jest wprost proporcjonalny do ciężkości stłuszczenia [16]. Zwiększoną ekspresję tego cytochromu potwierdzono w IR, cukrzycy, otyłości i NASH, natomiast obserwowano zmniejszenie ekspresji CYP2E1 po redukcji masy ciała [7, 9, 23]. W badaniach przeprowadzonych w grupie

chorych z NASH bez cukrzycy, uwzględniających wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index* – BMI), IR, hipoksemię, stężenie TG, HDL, insuliny i  $\beta$ -hydroksymaślanu, wykazano dodatnią korelację zmian zapalnych z ekspresją tego cytochromu. Nocna hipoksemia i stężenie  $\beta$ -hydroksymaślanu były niezależnymi czynnikami aktywacji CYP2E1 [9]. Dołączenie się dodatkowych czynników aktywacji CYP2E1 (leki, substancje zawarte w pożywieniu) sprzyja progresji choroby w kierunku zapalenia. Szczególne zastosowanie mają tu endotoksyny produkowane przez bakterie jelitowe, które powodują produkcję cytokin, m.in. czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (ang. *tumour necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) przez komórki Kupffera. Cytokina ta nasila lipolizę obwodową, zwiększając stężenie FFA, a w wątrobie hamuje  $\beta$ -oksydację, nasila lipogenezę i stymuluje produkcję prooksydantów [8]. Źródłem TNF- $\alpha$  może być też tkanka tłuszczowa, zwłaszcza w warunkach stałej endotoksemii [10]. Endotoksemię wrotną stwierdza się w stanach nadmiernego namnażania bakterii w jelitach i/lub upośledzeniu szczelności bariery jelitowej (zespolenia krętniczo-czcze, całkowite żywienie pozajelitowe, głodzenie) [10, 12]. W przewlekłym alkoholizmie dochodzi do rozwoju nieprawidłowej flory jelitowej (m.in. na skutek wzrostu wartości pH soku żołądkowego), a także zwiększa się przepuszczalność ściany jelita dla bakterii i ich toksyn [16, 21]. Za rolę cytokin indukowanych przez endotoksyny w progresji NASH przemawia poprawa w zakresie morfologii i funkcji wątroby po leczeniu metronidazolem u chorych z zespoleniem krętniczo-czczym i u chorych żywionych całkowicie parenteralnie [10, 12]. Obserwowano także cofanie się zmian zapalnych i – w mniejszym stopniu – stłuszczeniowych pod wpływem przeciwciał anti-TNF- $\alpha$ . Mniej wyraźne efekty przyniosło zastosowanie probiotyków – czynnika, który – modyfikując florę jelitową pośrednio (przez zmianę aktywności enzymów zależnych od TNF- $\alpha$  – ograniczał skutki działania tej cytokiny. Również rozpuszczalne receptory TNF- $\alpha$ , a także leki hamujące produkcję tego czynnika (np. pentoksylina) być może mogłyby znaleźć zastosowanie w NAFLD [23]. Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby jest niemal nieodłącznie związana z zespołem metabolicznym. Nakładanie się poszczególnych składowych tego zespołu znacznie zwiększa ryzyko NAFLD, z kolei zespół metaboliczny występuje u chorych z NAFLD 2-krotnie częściej niż w populacji ogólnej [4, 11]. Wykazano, że u większości pacjentów z NASH występuje IR i istnieje niemal stały, niezależny od otyłości, związek między NASH a IR [5, 21]. Ostatnio pojawiły się przesłanki genetycznego podłoża NASH. Wykazano różnice w wątrobowej ekspresji genów w zależności od etiologii postępującego zapalenia wątroby. W NASH stwierdzono

znamiennie większą ekspresję genów odpowiedzialnych za IR (m.in. dla białek ostrej fazy), a mniejszą – odpowiedzialnych za inaktywację wolnych rodników i metabolizm glukozy oraz tłuszczów [24].

U 20% ludzi otyłych rozwija się cukrzyca typu 2, a podatność na tę chorobę może zależeć od genetycznych uwarunkowań otyłości, m.in. ekspresji genów odpowiedzialnych za lipogenezę w tkance tłuszczowej i wątrobie. W badaniach na zwierzętach odnotowano, że jeśli obniżonej syntezy tłuszczu w adipocytach towarzyszy wzmożenie syntezy tych lipidów w wątrobie to, mimo że jest to efekt niekorzystny ze względu na prowokowanie stłuszczenia wątroby, może chronić przed rozwojem cukrzycy. Upośledzenie wątrobowej syntezy lipidów wiąże się natomiast ze zwiększoną glukoneogenezą i podatnością na cukrzycę [25]. Towarzysząca otyłości akumulacja TG w wątrobie może chronić przed rozwojem cukrzycy przez jeszcze jeden mechanizm, a mianowicie przez ograniczanie hipertrójglicydemii. W ten sposób inne narządy – w tym wyspy  $\beta$  trzustki – są chronione przed wpływami lipotoksycznymi [19, 25].

Obecne doniesienia podejmują problem nawyków żywieniowych w patogenezie NAFLD. Wykazano różnice w sposobie odżywiania pacjentów z NASH w porównaniu z grupą kontrolną. Przejawiało się to wyraźnie większym spożyciem tłuszczów nasyconych i cholesterolu, a mniejszym – antyoksydantów (witaminy E i C,  $\beta$ -karotenu), błonnika, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (ang. *polyunsaturated fatty acids* – PUFA). Przy takiej diecie stwierdzono nadmierny wzrost lipemii poposiłkowej i zaburzoną sekrecję lipoprotein (zmniejszenie syntezy apo-B-100) i związaną z tym nieprawidłową sekrecję chylomikronów i VLDL. Obniżona wątrobowa sekrecja VLDL w połączeniu ze zwiększonym napływem kwasów tłuszczowych sprzyja powstawaniu FL [11]. Obiecujące wyniki dała suplementacja diety PUFA. Punkt uchwytu ich działania leży na poziomie jądra komórkowego, gdzie wiążą się one z czynnikami transkrypcyjnymi (m.in. genu *PPAR $\gamma$ 1*), nasilając  $\beta$ -oksydację kwasów tłuszczowych i hamując lipogenezę [26]. Odpowiedni skład diety, obok zmniejszenia podaży energii, powinien stanowić ważne uzupełnienie terapii chorych z FL.

Stłuszczenie jest najczęstszym rodzajem uszkodzenia wątroby o etiologii alkoholowej. Jeśli w przebiegu choroby dojdzie do alkoholowego zapalenia, a zwłaszcza gdy zapalenie nawraca, u 40–50% alkoholików prowadzi to do alkoholowej marskości wątroby. Rodzaj i stopień zaawansowania zmian zależą od dziennej dawki alkoholu, czasu i systematyczności jego spożycia, a także od predyspozycji osobniczych. Nawet kilkudniowe nadużywanie alkoholu powoduje wystąpie-



nie zmian stłuszczeniowych w wątrobie, zwykle w pełni odwracalnych w okresie abstynencji [12]. Metabolizm etanolu przebiega dwoma głównymi szlakami. W cytoplazmie hepatocytu pod wpływem dehydrogenazy alkoholowej występuje utlenianie alkoholu do bardziej toksycznego aldehydu etylowego. Drugim – alternatywnym szlakiem przemiany – jest mikrosomalny układ utleniania etanolu (ang. *microsomal ethanol oxidizing system* – MEOS). Jego znaczenie rośnie przy dużych dawkach i/lub długim czasie picia, ponieważ stymulowany jest etanolem. Podstawową rolę w układzie MEOS odgrywa cytochrom P450, zwłaszcza jego izoenzym CYP2E1. Poza przemianą alkoholu bierze on również udział – jak wcześniej wspomniano – w metabolizmie leków i innych substancji. Stymulacja tego cytochromu prowadzi do nasilenia hepatotoksyczności wielu związków, w szczególności przez zwiększenie jego aktywności u osób otyłych i nadużywających alkoholu; np. ryzyko ALD u osób otyłych jest 2–3 razy większe niż u pacjentów z prawidłową masą ciała [9, 16]. Ostatnio zwrócono także uwagę na zagadnienie podatności osobniczej zapalenia wątroby u osób nadużywających alkoholu. Powstające podczas przemian alkoholu aldehydy i nadtlenki lipidowe modyfikują budowę białek (w tym CYP2E1), powstają nowe antygeny. Polimorfizm genów immunomodulacyjnych (znane są odpowiednie konstelacje genetyczne) sprawia, że u niektórych osób rozwija się odpowiedź autoimmunologiczna, która zwiększa ryzyko progresji do marskości [22].

Uwzględniając rolę procesów oksydacyjnych, podjęto próbę zastosowania antyoksydantów w leczeniu ALD. Działają one protekcyjnie nie tyle przez bezpośrednie neutralizowanie wolnych rodników, co przez stymulację wewnątrzkomórkowych mechanizmów antyoksydacyjnych (wpływając na ekspresję odpowiednich genów). Osłabione mechanizmy antyoksydacyjne mogą być również ważnym czynnikiem rozwoju NASH. U pacjentów z tym schorzeniem wykazano w surowicy znamienne zmniejszone stężenie dysmutazy nadtlenkowej (ang. *superoxide dismutase* – SOD). Być może w przyszłości terapia genowa, której wynikiem będzie nadekspresja SOD, stanie się alternatywą dla dotychczasowego leczenia, którego skuteczność jest niezadowalająca [8, 27].

Płeć żeńska bardziej niż męska jest wrażliwa na skutki szkodliwego działania alkoholu. Częściowo jest to tłumaczone mniejszą aktywnością dehydrogenazy alkoholowej w błonie śluzowej żołądka u kobiet. W nowych badaniach zwrócono uwagę na dodatkowe hormonalne uwarunkowania tych odmienności. Estrogeny zwiększają przepuszczalność bariery jelitowej, a także uwrażliwiają wątrobę na działanie endotoksyn. Wykazano także aktywujący wpływ estrogenów na

CYP2E1. Potwierdzeniem uwarunkowań hormonalnych jest fakt, że istotna zależność przebiegu ALD od płci występuje przed ok. 50. rokiem życia, a więc w okresie dostatecznie wysokiej aktywności hormonów płciowych [28].

Liczne leki mają działanie prostłuszczeniowe, głównym mechanizmem jest hamowanie  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych. Niektóre z leków, takie jak amiodaron, tianeptyna, tetracyklina, wykazują dodatkowe działanie – hamują MTTP. Ryzyko FL podczas przyjmowania tych leków okazuje się większe [1].

Stłuszczenie jest częstą zmianą stwierdzaną w przewlekłym WZW typu C (zwłaszcza w przypadku infekcji genotypem 3a wirusa) i dotyka 70% chorych. W przeciwieństwie do WZW B wirus ten wykazuje bezpośrednie działanie cytopatyczne. Przyczynia się do dysfunkcji mitochondriów, powoduje także mobilizację wolnego żelaza, co – zwłaszcza w połączeniu ze skutkami metabolicznymi IR – prowadzi do stłuszczenia i zapalenia. Wykazano dodatnią korelację między BMI a stopniem stłuszczenia i włóknienia, jak również między stopniem stłuszczenia a progresją włóknienia w przewlekłym WZW C. Wynikające z tego implikacje terapeutyczne dla chorych na przewlekłe WZW C z nadwagą – normalizacja masy ciała jest w tej grupie szczególnie istotna – przynoszą bardzo korzystne efekty [7, 29].

Gospodarka żelazem wydaje się mieć istotny wpływ na przebieg choroby stłuszczeniowej wątroby. Mutacja w genie *HFe* może powodować hemochromatozę lub w przypadkach niepełnej penetracji cechy jedynie zwiększone stężenie żelaza i ferrytyny w surowicy oraz zwiększone gromadzenie żelaza w hepatocytach. Żelazo jako katalizator procesów związanych ze stresem oksydacyjnym sprzyja powstawaniu zmian zapalnych o podłożu stłuszczenia. Utrata żelaza zmniejsza IR i aktywność markerów zapalenia u chorych na cukrzycę towarzyszącą NAFLD. Wykazano, że nawet w przypadku braku zaburzeń gospodarki węglowodanowej zmniejszenie stężenia żelaza redukuje ryzyko włóknienia w NAFLD [12, 30].

W leczeniu choroby stłuszczeniowej wątroby podstawowe znaczenie ma eliminacja czynnika sprawczego, a więc normalizacja masy ciała, prawidłowa kontrola cukrzycy, leczenie IR i hipertrójglicydemii. Istotna jest dieta z ograniczeniem produktów bogatoenergetycznych i tłuszczów nasyconych, zawierająca odpowiednią ilość pełnowartościowego białka i witamin, głównie z grupy B. Podaż metioniny i choliny korzystnie wpływa na metabolizm fosfolipidów błonowych i zwiększa sekrecję VLDL z hepatocytów [1, 31]. W przeciwieństwie do eksperymentalnych modeli laboratoryjnych, gdzie zastosowanie kwasu ursodeoksycholowego wydawało się szczególnie korzystne w przebiegu stłusz-

czenia wątroby [32], przeprowadzone ostatnio wieloosrodkowe badania z randomizacją nie potwierdzają tych obserwacji [33].

Podobnie jak w patogenezie wielu hepatopatii, również w FL, zwłaszcza z towarzyszącymi zmianami zapalnymi, ważne znaczenie ma uszkodzenie błon komórkowych. Uważa się, że suplementacja niezbędnych fosfolipidów (ang. *essential phospholipids* – EPL) przez uzupełnianie podstawowego składnika tych błon mogłaby chronić hepatocyty przed uszkodzeniem. Postuluje się ponadto ich działanie protekcyjne w mechanizmie hamowania stresu oksydacyjnego przez *zmiatanie* wolnych rodników. Wykazano korzystne działanie EPL w stłuszczeniach poalkoholowych, w przebiegu cukrzycy i WZW C. W hamowaniu progresji NASH zaleca się stosowanie antyoksydantów (witaminy E, C, N-acetylocysteiny, sylimaryny). Obiecujące wyniki otrzymano w wyniku zmniejszenia puli żelaza przez upusty krwi [1, 31].

Adiponektyna, która jest hormonem produkowanym przez tkankę tłuszczową, hamuje syntezę kwasów tłuszczowych i nasila ich oksydację. Jej zastosowanie u zwierząt dało korzystne efekty zarówno w alkoholowym, jak i niealkoholowym FL, obserwowano bowiem zmniejszenie IR, aktywności ALAT, cech stłuszczenia i zapalenia wątroby [29]. Nowe perspektywy stanowi ponadto terapia ukierunkowana na zmniejszanie aktywności makrofagów, hamowanie CYP2E1 (m.in. przez modyfikację diety zmniejszającą dostępność substratów dla tego cytochromu), ochronę zapasów ATP oraz modyfikację procesów  $\beta$ -oksydacji przez ligandy peroksyosomalnego receptora  $\alpha$  (fibraty, PUFA) [10, 12, 26].

Wydaje się, że liczba osób z chorobą stłuszczeniową wątroby w ciągu najbliższych lat będzie się stale powiększać. Wpływ na to ma zarówno styl życia społeczeństw, jak i coraz doskonalsze techniki obrazowe, dzięki którym odsetek pacjentów z rozpoznaniem stłuszczeniem wątroby jest coraz wyższy. Dynamiczny rozwój wiedzy o chorobie pozwala mieć nadzieję na opracowanie jeszcze skuteczniejszych metod diagnostycznych, a także terapeutycznych w walce z tym narastającym problemem zdrowotnym.

#### Piśmiennictwo

1. Mach T. Fatty liver-current look at the old disease. *Med Sci Monit* 2000; 6: 209-16.
2. Clark JM, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA* 2003; 289: 3000-4.
3. Green RM. NASH – hepatic metabolism and not simply the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 38: 14-7.
4. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G i wsp. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917-23.
5. Pagano G, Pacini G, Musso G i wsp. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002; 35: 367-72.
6. Hui JM, Kench JG, Chitturi S i wsp. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 420-7.
7. Clouston AD, Jonsson JR, Purdie DM i wsp. Steatosis and chronic hepatitis C: analysis of fibrosis and stellate cell activation. *J Hepatol* 2001; 34: 314-20.
8. Arteel GE. Oxidants and antioxidants in alcohol-induced liver disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 778-90.
9. Chalasani N, Gorski JC, Asghar MS i wsp. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 37: 544-50.
10. Day CP, James OF. Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party? *Hepatology* 1998; 27: 1463-6.
11. Musso G, Gambino R, De Michieli F i wsp. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 37: 909-16.
12. Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 221-9.
13. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1018-22.
14. Yersin B, Nicolet JF, Dercrey H i wsp. Screening for excessive alcohol drinking. Comparative value of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and mean corpuscular volume. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1907-11.
15. Bell H, Tallaksen CM, Try K, Haug E. Carbohydrate-deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: a study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 1103-8.
16. Emery MG, Fisher JM, Chien JY i wsp. CYP2E1 activity before and after weight loss in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 38: 428-35.
17. Tacikowski T, Dzieniszewski J, Rakoczy A, Tacikowski M. Hipertricyloglicerydemia jako niezależny od otyłości czynnik ryzyka rozwoju stłuszczenia wątroby u osób z hiperlipoproteinemią. *Gastroenterol Pol* 2001; 8: 143-7.
18. Tacikowski T, Milewski B, Dzieniszewski J, Walewska-Zielecka B. Fatty liver assessed by histologic examination in patients with hyperlipoproteinemia. *Wiad Lek* 1994; 47: 731-7.
19. Mensenkamp AR, Havekes LM, Romijn JA, Kuipers F. Hepatic steatosis and very low density lipoprotein secretion: the involvement of apolipoprotein E. *J Hepatol* 2001; 35: 816-22.
20. Reeves HL, Burt AD, Wood S, Day CP. Hepatic stellate cell activation occurs in the absence of hepatitis in alcoholic liver disease and correlates with the severity of steatosis. *J Hepatol* 1996; 25: 677-83.
21. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.
22. Vidalì M, Stewart SF, Rolla R i wsp. Genetic and epigenetic factors in autoimmune reactions toward cytochrome P4502E1 in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 410-9.

23. Li Z, Yang S, Lin H i wsp. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 343-50.
24. Sreekumar R, Rosado B, Rasmussen D, Charlton M. Hepatic gene expression in histologically progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 38: 244-251.
25. Lan H, Rabaglia ME, Stoehr JP i wsp. Gene expression profiles of nondiabetic and diabetic obese mice suggest a role of hepatic lipogenic capacity in diabetes susceptibility. *Diabetes* 2003; 52: 688-700.
26. Clarke SD. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. I. Molecular mechanism for polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G865-9.
27. Koruk M, Taysi S, Savas MC i wsp. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Clin Lab Sci* 2004; 34: 57-62.
28. Moshage H. Alcoholic liver disease: a matter of hormones? *J Hepatol* 2001; 35: 130-3.
29. Aimin X, Yu W, Mussilla K i wsp. The fat derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in mice. *J Clin Invest* 2003; 112: 91-100.
30. Facchini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 931-9.
31. Liangpunsakul S, Chalasani N. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003; 6: 455-63.
32. Gilat T, Leikin-Frenkel A, Goldiner I i wsp. Prevention of diet-induced fatty liver in experimental animals by the oral administration of a fatty acid bile acid conjugate (FABAC). *Hepatology* 2003; 38: 436-42.
33. Pelletier G, Roulot D, Davion T i wsp.; URSOMAF Group. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcohol-induced cirrhosis and jaundice. *Hepatology* 2003; 37: 887-92.