

Received: 12.07.2017
Accepted: 24.01.2018
Published: 22.07.2018

Niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD) – epidemia XXI wieku

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – epidemic of the XXI century

Dominika Maciejewska, Ewa Stachowska

Zakład Biochemii i Żywienia Człowieka, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Streszczenie

Termin „Niealkoholowe stłuszczenie wątroby” (NAFLD) po raz pierwszy wprowadził Ludwig w 1980 r. Opisywał NAFLD, jako schorzenie wątroby polegające na gromadzeniu się lipidów w hepatocytach u osób, które nie nadużywają alkoholu (<20 g/alkoholu etylowego/dzień). NAFLD to schorzenie obejmujące zarówno proste stłuszczenie wątroby, bez objawów uszkodzenia hepatocytów, jak i złożone stłuszczenie z toczącym się stanem zapalnym i postępującym zwłóknieniem. Szacuje się, że u 2-44% dorosłych Europejczyków rozwinie stłuszczenie wątroby.

Patogeneza i rozwój NAFLD jest procesem skomplikowanym, w którym bierze udział wiele czynników, takich jak: dyslipidemia, insulinooporność, nadwaga i otyłość, dysfunkcja mitochondriów, stres oksydacyjny, rozwój stanu zapalnego, zaburzenia metabolizmu tkanki tłuszczowej, dysbioza oraz czynniki genetyczne. Patomechanizm tego schorzenia jest wieloczynnikowy, dlatego ogólnie obowiązującym, nowym spojrzeniem na rozwój tej choroby jest „teoria wielu trafień” (multiple hits hypothesis).

Podstawą tej teorii jest rozwój insulinooporności, będący jedną z głównych przyczyn powstania stłuszczenia. Następstwem insulinooporności jest utrzymujący się przewlekle podwyższony poziom glukozy we krwi obwodowej (związany z upośledzeniem działania receptorów insulinowych) oraz nadmierne wytwarzanie insuliny podwyższające poziom tego hormonu w organizmie. Insulinooporność powoduje ciągłą stymulację glukoneogenezy i hiperglikemię, jednak hiperinsulinemia stymuluje wątrobową syntezę kwasów tłuszczowych *de novo* i doprowadza do stłuszczenia. NAFLD jest ściśle związane z zaburzeniami metabolizmu kwasów tłuszczowych. Patomechanizm choroby obejmuje podwyższone stężenie FFA we krwi, zwiększoną biosyntezę kwasów tłuszczowych w wątrobie, jak również zaburzenia w procesie β -oksydacji.

Słowa kluczowe: NAFLD • NASH • insulinooporność • choroby wątroby

Summary

The term “non-alcoholic fatty liver disease” (NAFLD) was first introduced by Ludwig in 1980. He described NAFLD as a liver disease characterized by lipid accumulation in the hepatocytes of people who do not abuse alcohol (<20g/ethanol/day). NAFLD comprises of a range of disorders, including simple fatty liver without the symptoms of damaged hepatocytes, as well as complex fatty liver with an ongoing inflammation and developing fibrosis. It is estimated that 2-44% of adult Europeans will develop a fatty liver.

The pathogenesis and development of NAFLD is a complicated process involving numerous factors, such as: dyslipidemia, insulin resistance, overweight, obesity, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, the development of an inflammatory state, the disorders of the metabolism of fat tissue, dysbiosis and genetic factors. Because the mechanism of the illness is based on many factors, the multiple hits hypothesis serves as the new and generally standard approach to this pathological unit. The basis of this theory is the development of insulin resistance, which is one of the main causes of steatosis. The consequence of insulin resistance is an increased glucose level (associated with impaired insulin receptors) and excessive insulin production leading to elevated levels of this hormone in the serum. Insulin resistance causes continuous stimulation of gluconeogenesis and hyperglycemia. On the other hand, hyperinsulinemia stimulates the hepatic synthesis of the de novo lipogenesis and leads to steatosis. NAFLD is also closely connected to the metabolism disorders of fatty acids. The pathomechanism of the illness includes an increased concentration of FFA in blood, an increase in the biosynthesis of fatty acids in the liver, as well as disorders in the process of β -oxidation.

Keywords: NAFLD • NASH • insulin resistance • liver disease

GICID: 01.3001.0012.2054
DOI: 10.5604/01.3001.0012.2054
Word count: –
Tables: –
Figures: 3
References: 100

Adres autorki: dr n. med. Dominika Maciejewska, Zakład Biochemii i Żywnienia Człowieka Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. W. Broniewskiego 24, 71 - 460 Szczecin; e-mail: dmaciejewska.pum@gmail.com

Wykaz skrótów: **ACC** - karboksylaza acetylo-CoA (acetyl-CoA carboxylase), **ChREBP** - białko wiążące sekwencję odpowiedzi na węglowodany (carbohydrate response element binding protein), **ALT** - aminotransferaza alaninowa, **C16:0** - kwas palmitynowy, **C18:0** - kwas stearynowy, **C16:1** - kwas palmitooleinowy, **CD36** - translokaza kwasów tłuszczowych (fatty acid translocase), **DNL** - lipogeneza *de novo*, **ELOVL 6** - elongaza 6, **ER** - siateczka śródplazmatyczna (endoplasmic reticulum), **FABP** - białko wiążące kwasy tłuszczowe (fatty acid binding protein), **FAS** - syntaza kwasów tłuszczowych (fatty acid synthase), **FATP** - białko transportujące kwasy tłuszczowe (fatty acid transport protein), **FFA** - wolne kwasy tłuszczowe (free fatty acid), **HCC** - rak wątrobowokomórkowy (hepatocellular carcinoma), **HDL** - lipoproteina o dużej gęstości (high density lipoprotein), **HMG-CoA** - reduktaza 3-hydrokso-3-metyloglutarylo-CoA, **IKK** - kinaza inhibitora czynnika transkrypcyjnego kappa-B (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase), **IL-1 β** - interleukina 1 β , **IL-6** - interleukina 6, **JNK** - N-końcowa kinaza c-Jun (C-jun terminal kinase), **LPS** - lipopolisacharyd, **LXR** - receptory wątrobowe X (liver X receptors), **MUFA** - jednonienasycone kwasy tłuszczowe (monounsaturated fatty acid), **NAFLD** - niealkoholowe stłuszczenie wątroby (non-alcoholic fatty liver disease), **NASH** - niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (non-alcoholic steatohepatitis), **NF- κ B** - transkrypcyjny czynnik jądrowy kappa B (nuclear factor kappa B), **PGC-1 α** - koaktywator 1 α -receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksydomów (peroxisome proliferator-activated receptor- coactivator-1 α), **PNPLA3** - gen patatin-like phospholipase 3, **PPAR** - receptory aktywowane przez proliferatory peroksydomów (peroxisome proliferator-activated receptor), **ROS** - reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species), **SCD** - dezaturaza stearoilo-CoA (stearoyl-CoA desaturase), **SFA** - nasycone kwasy tłuszczowe (saturated fatty acid), **SIRT-1** - sirtuina 1, **SNP** - polimorfizm pojedynczego nukleotydu (single nucleotyd polimorfizm), **SREBP** - białko wiążące sekwencję odpowiedzi na sterole (element binding protein), **TG** - triacyloglicerole, **TLR4** - receptor toll- like (Toll-like receptor 4), **TM6SF2** - transmembrane 6 superfamily member 2- ludzki gen nadrodziny 2 transbłonowej 6 (transmembrane 6 superfamily member 2), **TNF- α** - czynnik martwicy nowotworów α (tumour necrosis factor- α), **UPR^{TM6SF2}** - odpowiedź na nieprawidłowo złożone białka (unfolded protein response), **VLDL** - lipoproteiny o bardzo małej gęstości (very low-density lipoprotein).

DEFINICJA NAFLD

XX wiek przyniósł wiele odkryć i innowacji technologicznych. Wysoki komfort życia, brak wystarczającej aktywności fizycznej oraz niezbilansowana, wysokokaloryczna dieta bogata w nasycone kwasy tłuszczowe, prowadzą do rozwoju chorób cywilizacyjnych. Można wśród nich wyróżnić: cukrzycę typu 2, miażdżycę, nadciśnienie tętnicze, czy niealkoholowe stłuszczenie wątroby (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD). Termin „niealkoholowe stłuszczenie wątroby” został po raz pierwszy wprowadzony przez Ludwiga w 1980 r. [53]. Opisywał NAFLD jako schorzenie wątroby polegające na gromadzeniu się lipidów w hepatocytach u osób, które nie nadużywają alkoholu (<20 g/alkoholu etylowego/dzień). Wykluczenie pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu okazało się niezwykle istotne, ponieważ obraz histologiczny pacjenta z alkoholowym stłuszczeniem wątroby oraz pacjenta z NAFLD jest bardzo podobny.

NAFLD zawiera wiele schorzeń, obejmujących proste stłuszczenie wątroby, bez objawów uszkodzenia hepatocytów, jak również złożone stłuszczenie z toczącym się stanem zapalnym i postępującym zwłóknieniem. Definicją NAFLD jest związana przede wszystkim z nadmierną kumulacją lipidów w hepatocytach. W warunkach fizjologicznych zgromadzone w wątrobie lipidy powinny stanowić 3-5% masy wątroby. W przypadku prostego stłuszczenia ilość hepatocytów z nagromadzonym tłuszczem we wnętrzu komórki, którego znaczącą większość stanowią triacyloglicerole (TG), przekracza 5% [11, 58, 99]. W początkowej fazie NAFLD widać stłuszczenie drobno- lub wielkokropelkowe, niewykazujące zazwyczaj objawów uszkodzenia hepatocytów, czy marskości wątroby. Choroba objawia się również wieloma nieprawidłowościami biochemicznymi związanymi z: podwyższeniem poziomu aminotransferaz, dyslipidemią, hiperglikemią oraz hiperinsulinemią. Definicja NAFLD jest często łączona z czynnikami patofizjologicznymi oraz czynnikami ryzyka wystąpienia choroby, dlatego w definicji samego schorzenia, można odnaleźć takie stany jak: zwiększony stres oksydacyjny, dyslipidemia, insulinooporność, nadwaga, czy otyłość [5].

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA NAFLD NA ŚWIECIE ORAZ W EUROPIE

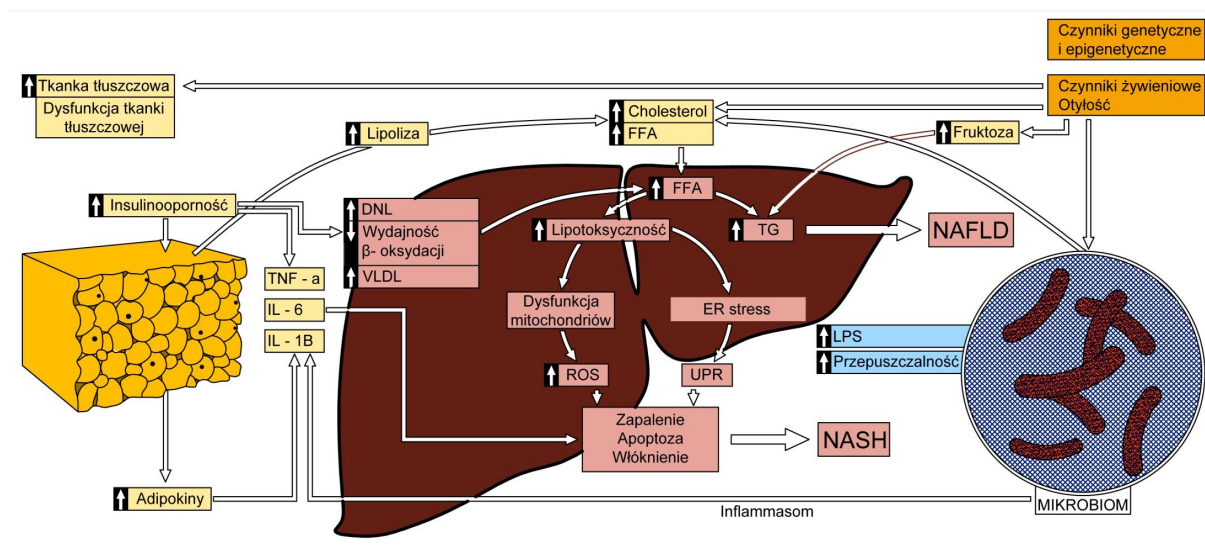
Niealkoholowe stłuszczenie wątroby jest jedną z najczęściej rozpoznawanych chorób wątroby na świecie. Szacuje się, że rozpowszechnienie tego schorzenia w Stanach Zjednoczonych Ameryki wynosi 20-40% [21]. W badaniu opierającym się na spektroskopii magnetycznego rezonansu protonowego wątroby w USA wykazano, że częstotliwość występowania NAFLD różni się między poszczególnymi grupami etnicznymi. Najczęstszą zachorowalność na NAFLD zaobserwowano w grupie Latinoś (45%), następnie u rasy białej (33%), a najmniejsza u rasy czarnej (24%) [13]. Badania przeprowadzone w Chinach wskazują, że ryzyko zachorowania w tej populacji jest relatywnie niskie w stosunku do reszty popu-

lacji światowych i wynosi około 15% [34]. U Hindusów ryzyko zachorowania wynosi 9-32% i wzrasta wraz ze wzrostem masy ciała [28].

Szacuje się również, że u 2-4% dorosłych Europejczyków rozwinie się stłuszczenie wątroby [10]. Badanie przeprowadzone w grupie 1300 mieszkańców Europy, z 14 krajów wykazało, że średnie ryzyko zachorowania wśród potencjalnie zdrowej europejskiej populacji, może wynosić nawet do 33%. Powstanie i progresja NAFLD jest ściśle związana z nadmiarem tkanki tłuszczowej oraz cukrzycą typu 2. Dane pochodzące z Wielkiej Brytanii wskazują, że prawie u połowy (46,2%) Brytyjczyków cierpiących na cukrzycę typu 2 rozwinie NAFLD [95]. W przypadku populacji włoskiej ryzyko to wzrasta, aż do 69,5% [86]. Brakuje danych epidemiologicznych, które szacowałyby ryzyko rozwinienia NAFLD w populacji polskiej. Badanie przeprowadzone w pięćdziesięcioosobowej grupie pacjentów cierpiących na otyłość (BMI >30 kg/m²) wskazuje, że stłuszczenie rozwinie się nawet u 78% osób [50].

PATOMECHANIZM NAFLD

Patogeneza i rozwój NAFLD jest procesem skomplikowanym, w którym bierze udział wiele dodatkowych elementów, takich jak: dysfunkcja mitochondriów, stres oksydacyjny, rozwój stanu zapalnego, zaburzenia metabolizmu tkanki tłuszczowej, dysbioza oraz czynniki genetyczne [15]. Ponieważ patomechanizm tego schorzenia jest wieloczynnikowy, ogólnie obowiązującym. Nowym spojrzeniem na rozwój tej choroby jest „teoria wielu trafień” (multiple hits hypothesis) [15]. Podstawą teorii jest rozwój insulinooporności, będący jedną z głównych przyczyn powstania stłuszczenia. Następnym insulinooporności jest utrzymujący się przewlekły podwyższony poziom glukozy we krwi obwodowej (związany z upośledzeniem działania receptorów insulinowych) oraz nadmierne wytwarzanie insuliny podwyższające poziom tego hormonu w organizmie. Insulinooporność powoduje ciągłą stymulację glukoneogenezy i hiperglikemię. Jednak hiperinsulinemia stymuluje wątrobową syntezę kwasów tłuszczowych *de novo* i doprowadza do stłuszczenia [14]. W tkance tłuszczowej podtrzymywana jest stymulacja lipolizy (brak hamowania lipolizy), co zwiększa napływ kwasów tłuszczowych do wątroby. Skutkiem insulinooporności jest zwiększone wytwarzanie adipokin i cytokin prozapalnych w tkance tłuszczowej [40]. Procesy te powodują odkładanie się TG w miększu wątroby i prowadzą do rozwoju stłuszczenia. Wysoki poziom wolnych kwasów tłuszczowych, wolnego cholesterolu oraz innych metabolitów lipidowych doprowadza do dysfunkcji mitochondriów i retikulum endoplazmatycznego. Przyczyną pogorszenia funkcji organelli jest stres oksydacyjny wyrażony zwiększoną syntezą reaktywnych form tlenowych (reactive oxygen species, ROS) [23], który doprowadzi do rozwoju niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH). Czynniki patogenne oraz mechanizm powstania NAFLD przedstawiono na ryc. 1.



Ryc. 1. Mechanizm powstania NAFLD (wg [14] zmodyfikowano)

NAPŁYW KWASÓW TŁUSZCZOWYCH DO WĄTROBY

Szybkość wchłaniania kwasów tłuszczowych z krwi do komórek zależy od stężenia kwasów tłuszczowych krążących w osoczu, jak również od potencjału absorpcyjnego hepatocytów [12]. Wolne, niezestryfikowane kwasy tłuszczowe (free fatty acid, FFA) mają budowę hydrofobową, dlatego w osoczu są związane z albuminą. Transport niezestryfikowanych kwasów przez błonę komórkową odbywa się dzięki białkom transportującym kwasy tłuszczowe i wymaga wcześniejszego oddysocjowania FFA od albuminy [26]. Ilość wchłoniętych FFA zależy od ilości i aktywności białek transportujących w błonach hepatocytów. Głównymi białkami odpowiedzialnymi za transport FFA są: białko transportujące kwasy tłuszczowe (fatty acid transport protein, FATP), translokaza kwasów tłuszczowych (fatty acid translocase, FAT, CD36) oraz białko wiążące kwasy tłuszczowe (fatty acid binding protein, FABP) [26, 36].

Regulacja aktywacji ekspresji białek transportujących kwasy tłuszczowe nie jest jeszcze dokładnie wyjaśniona. Najlepiej opisanym mechanizmem jest kontrola ekspresji CD36, polegająca na dwóch szlakach aktywacji – krótkoterminowym oraz długoterminowym [37]. Szlak krótkoterminowy jest związany ze zmianami wewnątrzkomórkowego stężenia insuliny i insulinoopornością hepatocytów. Szybkość działania szlaku jest uzależniona od obecności CD36 na strukturach wewnątrzkomórkowych, takich jak endosom. Wysokie stężenie insuliny może w ciągu kilku minut zregenerować receptor CD36 i tym samym, w krótkim czasie, zwiększyć stężenie FFA [37]. Długoterminowa regulacja opiera się na aktywacji czynników transkrypcyjnych z rodziny receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksisomów (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR). Kwasy tłuszczowe oraz ich metabolity, takie jak utle-

nione kwasy tłuszczowe, czy eikozanoidy są ligandami czynników z rodziny PPAR, a ich aktywacja powoduje wzrost ekspresji białka CD36 [4, 30, 35].

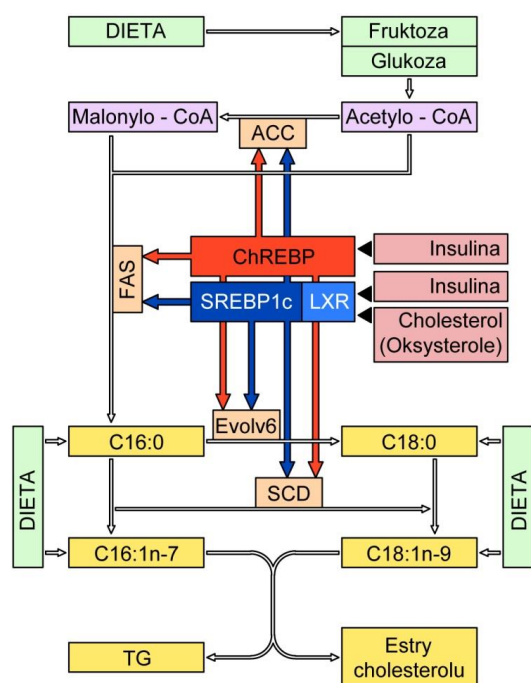
Zwiększony wychwyt kwasów tłuszczowych jest bardzo istotnym czynnikiem powodującym stłuszczenie wątroby. Donnelly i wsp. wykazali, że prawie 60% triglicerydów znajdujących się w wątrobie pochodzi z zaabsorbowanych niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych [27]. Pacjenci cierpiący na stłuszczenie wątroby często mają większe stężenie FFA w osoczu, co wiąże się ze zwiększonym uwalnianiem kwasów w procesie lipolizy tkanki tłuszczowej [32, 33, 42]. Obwodowa oporność na insulinę również się przyczynia do uwalniania kwasów tłuszczowych z TG tkanki tłuszczowej [46].

BIOSYNTEZA KWASÓW TŁUSZCZOWYCH W WĄTROBIE

Metabolizm lipidów w wątrobie obejmuje zintegrowane szlaki biochemiczne, które odpowiadają za przemiany energetyczne naszego organizmu. Glikoliza, biosynteza kwasów tłuszczowych, desaturacja kwasów tłuszczowych oraz tworzenie triglicerydów, to główne szlaki, które bezpośrednio oddziałują na przemiany lipidowe. Głównymi enzymami ograniczającymi szybkość tych procesów są: glukokinaza i kinaza pirogronianowa (w procesie glikolizy), karboksylaza acetylo-CoA (acetyl-CoA carboxylase, ACC, podczas tworzenia małylo-CoA), syntaza kwasów tłuszczowych (fatty acid synthase, FAS, w syntezie kwasu palmitynowego), elongaza 6 (ELOVL 6, w syntezie długołańcuchowych kwasów), desaturaza stearoilo-CoA (stearoyl-CoA desaturase, SCD, w procesie powstania jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (monounsaturated fatty acid, MUFA)), jak również acylotransferaza diacylogliceroli (biorąca udział w syntezie TG) [78].

FAS jest głównym enzymem ograniczającym szybkość biosyntezy kwasów tłuszczowych i tym samym wielu przemian lipidowych [78]. Aktywność FAS prowadzi do syntezy kwasu palmitynowego (C16:0) z acetylo-CoA i malonylo-CoA. C16:0 jest prekursorem nasyconych kwasów tłuszczowych (saturated fatty acid, SFA) oraz kwasów jednonienasyconych, pochodzących z syntezy endogennej. Dzięki EVOLV 6, kwas palmitynowy może ulec elongacji do kwasu stearynowego (C18:0) [60], jak również desaturacji do kwasu palmitoleinowego (C16:1, n-7), dzięki SCD [54]. Aktywność FAS oraz reszty enzymów wchodzących w skład przemiany C16:0 podlega ścisłej regulacji przez grupę czynników transkrypcyjnych. Można wymienić trzy najważniejsze rodziny regulujące te procesy: białka wiążące sekwencję odpowiedzi na sterole (sterol regulatory element binding protein, SREBP), receptory wątrobowe X (liver X receptors, LXR) oraz białka wiążące sekwencję odpowiedzi na węglowodany (carbohydrate response element binding protein, ChREBP) [74].

SREBP to rodzina czynników transkrypcyjnych, w której skład wchodzi SREBP-1a, SREBP-1c i SREBP-2. Aktywność SREBP-1c i SREBP-2 odnajduje się w wielu tkankach, w których intensywnie zachodzą procesy lipogenezy, przy czym SREBP-1c ulega największej ekspresji w tkance wątrobowej. Białka te są syntetyzowane w postaci nieaktywnych prekursorów, które ulegają regulacji na poziomie transkrypcji oraz modyfikacji potranskrypcyjnej [43].



Ryc. 2. Regulacja biosyntezy kwasów tłuszczowych (opracowano na podstawie: [32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40])

Ekspresja genów kodujących białka SREBP jest związana z aktywnością LXR, które podlegają regulacji przez wiele rodzajów steroli, a zwłaszcza przez oksysterole, biorące udział w biosyntezie cholesterolu.

Badania Repa i wsp. wykazały, że LXR aktywują transkrypcję genów białka SREBP-1c, przez co odpowiadają za regulację biosyntezy i dalszych przemian kwasów tłuszczowych w hepatocytach, związanych z aktywacją ACC, FAS, EVOLV6 oraz SCD. Głównymi czynnikami regulującymi SREBP-1c jest zmiana stężenia insuliny, glukagonu oraz pośrednio wewnątrzkomórkowego cholesterolu (przez aktywację LXR) [24, 76, 83].

ChREBP wykazuje synergistyczne działanie w stosunku do SREBP-1c. Aktywacja tego czynnika jest ściśle związana ze zmianą stężenia glukozy i insuliny [9]. Badania wskazują, że ChREBP nasila syntezę kwasu oleinowego (C18:1, n-9) i wzmoczonego wbudowywania tego kwasu do triacylogliceroli, czego następstwem jest stłuszczenie wątroby [3, 19]. Warto również zauważyć, że podczas zwiększonej ekspresji ChREBP zwiększa się również ekspresja ELOLV6 i SCD1. Potwierdza to tezę, że ChREBP oddziałuje nie tylko na FAS, ale również na EVOLV6, czy SCD, stając się ważnym czynnikiem regulacji biosyntezy kwasów tłuszczowych. Aktywność SCD wydaje się szczególnie istotna w przebiegu stłuszczenia wątroby. Wytwarzanie MUFA z kwasu palmitynowego oraz stearynowego ma zmniejszyć pulę nasyconych kwasów tłuszczowych i ochronić hepatocyty przed toksycznością związków lipidowych (lipotoksycznością), związaną z apoptozą i rozwojem stanu zapalnego [9]. Regulację biosyntezy kwasów tłuszczowych przedstawiono na ryc. 2.

INSULINOOPORNOŚĆ, METABOLIZM TG I LIPOTOKSYCZNOŚĆ

Nadmierne wytwarzanie TG w wątrobie jest ściśle związane z rozwojem insulinooporności oraz hiperglikemią. Insulinooporność nie hamuje glukoneogenezy, co prowadzi do hiperglikemii, jednak hiperinsulinemia stymuluje wzmoczoną, wątrobową syntezę kwasów tłuszczowych i doprowadza do stłuszczenia.

Glukoza zaabsorbowana w kosmkach jelita cienkiego jest wychwytywana przez hepatocyty i przekształcana w glikogen [14]. Jeśli wątroba jest wysycona glikogenem (około 5% masy narządu), pobrana glukoza jest przekształcana w acetylo-CoA i kierowana na szlaki biosyntezy kwasów tłuszczowych. Powstałe kwasy tłuszczowe ulegają estryfikacji do TG, a następnie są transportowane do tkanki tłuszczowej, dzięki lipoproteinom o bardzo małej gęstości (very low-density lipoprotein, VLDL) [14, 39]. TG pochodzące z lipogenezy *de novo* (DNL) nie przekraczają w warunkach fizjologicznych poziomu 5% wydzielanych VLDL.

Donnelly i wsp. wykazali, że udział TG pochodzących z syntezy *de novo* kwasów tłuszczowych to nawet 30% syntetyzowanych TG [27]. Kumulacja TG powstałych *per se* nie działa lipotoksycznie i może być mechanizmem

obronnym przeciwko nadmiarowi FFA [91]. Obserwacje kliniczne wskazują, że zawartość TG w prostym stłuszczeniu jest dużo wyższa niż w NASH. Oznacza to, że zawartość TG maleje wraz z rozwojem choroby [75]. Wieleśrodkowe badania dotyczące zaawansowania choroby, nie wykazały żadnych zależności między ilością zgromadzonego tłuszczu a progresją NAFLD [18]. Czynnikiem wywołującym toksyczność jest podwyższone stężenie FFA, a zwłaszcza nasycone kwasy tłuszczowe. Skutkiem ich lipotoksyczności jest przede wszystkim: nasilenie β -oksydacji, uszkodzenie mitochondriów, nasilenie stresu oksydacyjnego, promowanie stanu zapalnego oraz apoptoza hepatocytów [63, 98].

DYSFUNKCJA MITOCHONDRIOW

Strukturalne i funkcjonalne zmiany w mitochondriach przyczyniają się do rozwoju NAFLD. Zmiany struktury obejmują utratę mitochondrialnego DNA oraz zaawansowane zmiany morfologiczne. Do najważniejszych zmian metabolicznych zalicza się dysfunkcję łańcucha oddechowego oraz procesu β -oksydacji.

Nadmierna ilość napływających kwasów nasila procesy β -oksydacji i zaburza przepływ elektronów w łańcuchu oddechowym, co generuje nadmierne wytwarzanie wolnych rodników. ROS mogą również bezpośrednio uszkadzać struktury mitochondrialne oraz polipeptydy łańcucha oddechowego, a to hamuje przepływ elektronów. Obecność lipidów w warunkach zwiększonej oksydacji powoduje nadmierne wytwarzanie ich toksycznych metabolitów. Zwiększa się również wytwarzanie cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α , czego następstwem jest aktywacja szlaków zapalnych i nekroza hepatocytów [8, 71].

DYSFUNKCJA SIATECZKI ŚRÓDPLAZMATYCZNEJ

Zaburzenia siateczki śródplazmatycznej (endoplasmic reticulum, ER), związane ze zbyt intensywną syntezą białka lub brakiem energii w postaci ATP, mogą doprowadzić do kumulacji niepofałdowanych struktur białkowych w ER. Kumulacja tych struktur wywołuje odpowiedź na nieprawidłowo złożone białka (unfolded protein response, UPR) w celu utrzymania homeostazy w ER [94]. UPR aktywuje mechanizmy adaptacyjne, które obejmują: zmniejszenie syntezy białka, zwiększony transport przez ER, zwiększone fałdowanie białka oraz aktywację szlaków jego degradacji. Aktywacja UPR u pacjentów z NAFLD jest związana z przewlekłą hiperlikemią, zmniejszoną dostępnością ATP (z powodu uszkodzenia mitochondriów), hipercholesterolemią oraz stresem oksydacyjnym. UPR są białkami sygnałowymi i wpływają na wiele różnych szlaków metabolicznych, m.in. na: wytwarzanie mediatorów zapalnych, proliferację komórek, apoptozę oraz metabolizm glukozy i insuliny [69].

Pacjenci z rozwijającym się stłuszczeniem wątroby są narażeni na zwiększone wytwarzanie mediatorów zapalnych i rozwój NASH. Zwiększone wytwarzanie UPR

zwiększa aktywność enzymu - N-końcowej kinazy c-jun (c-jun terminal kinase, JNK). Aktywność tego enzymu jest jedną z cech, które różnicują NAFLD od NASH. Ponadto indukcja JNK jest związana z zaburzeniami sygnalizacji insuliny i rozwojem cukrzycy [68]. Należy również wspomnieć, że UPR wpływa na zwiększenie ekspresji SREBP-1c, co sprzyja rozwojowi stłuszczenia i pogłębienia stresu oksydacyjnego [49].

ROZWÓJ STANU ZAPALNEGO W WĄTROBIE

Wytwarzanie i uwalnianie cytokin prozapalnych, zarówno obwodowo, jak i lokalnie w wątrobie, jest związane z wieloma czynnikami. Do najważniejszych z nich zaliczono: lipotoksyczność wywołaną wzrostem wolnych kwasów tłuszczowych, oporność na insulinę, zaburzenia przemian tkanki tłuszczowej oraz obecność toksyn uwalnianych z jelit [45].

Dwa główne szlaki zapalne związane z JNK oraz jądrowym czynnikiem transkrypcyjnym NF- κ B, wydają się mieć krytyczne działanie w rozwoju stanu zapalnego u pacjentów z NAFLD. Jak już opisano wyżej, szlak JNK jest związany z aktywacją apoptozy i rozwojem NASH. NF- κ B jest czynnikiem transkrypcyjnym, który reguluje inicjację zapalenia, a jego główna podjednostka - kompleks kinaz inhibitorów κ B (inhibitor of nuclear factor κ -B kinase, IKK) jest czynnikiem odpowiedzialnym za aktywację ostrej fazy zapalnej.

Wzmoczone działanie szlaku NF- κ B jest obserwowane w badaniach przeprowadzanych na modelach zwierzęcych NAFLD, jak również u pacjentów z NASH. Nadekspresja IKK prowadzi do powstania przewlekłego stanu zapalnego w wątrobie i pogłębienia insulinooporności [16, 45, 96].

Progresja prostego stłuszczenia do NASH jest związana z przewlekłą ekspozycją hepatocytów na cytokiny prozapalne. Głównymi cytokinami zapalnymi podczas progresji NAFLD są: czynnik martwicy nowotworów α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), IL-6 oraz interleukina 1 β (IL-1 β). Powodują one zmiany histologiczne, typowe dla NASH, takie jak: apoptoza i martwica hepatocytów, chemotaksja neutrofilów, aktywacja komórek gwiaździstych i wytwarzanie ciałek Malloriego [89]. Wykazano, że aktywacja szlaku NF- κ B sprzyja rozwojowi raka wątrobowokomórkowego (hepatocellular carcinoma, HCC). Wydaje się, że przewlekły proces zapalno-martwiczny leży u podstaw patogenezy HCC (i to niezależnie od czynnika sprawczego), szczególnie u pacjentów z marskością wątroby [72].

Progresja NAFLD prowadzi również do aktywacji kompleksów multibiałkowych składających się z kaspazy (głównie kaspazy-1) i cząsteczek wywołujących zapalenie, pochodzących z patogennych mikroorganizmów lub uszkodzonych komórek [85]. Kompleks ten zwany inflammasomem (inflammasome) jest częścią pierwotnej odpowiedzi układu immunologicznego i aktywuje

wytwarzanie prozapalnych cytokin. Aktywacja inflammasomu w NAFLD jest związana głównie z lipotoksycznością FFA i podwyższonym stresem oksydacyjnym. SFA powodują uwolnienie cząsteczek sygnałowych w szlakach zależnych od kaspaz i wytwarzanie IL-1 β w hepatocytach. Szlak ten jest aktywowany głównie w NASH [22, 62]. Szczególnie istotne w tym zjawisku są komórki Kupffera, które wykazują podatność na nadmierne wytwarzanie IL-1 β , a to może spowodować rozwój zapalenia i włóknienie [84].

DYSFUNKCJA WYDZIELANIA ADIPOKIN W TKANCE TŁUSZCZOWEJ

Tkanka tłuszczowa jest tkanką wydzielniczą i charakteryzuje się dużą aktywnością hormonalną. Hormony wydzielane przez adipocyty białej tkanki tłuszczowej, zwane adipokinami są dużą grupą związków, z których najważniejsze funkcje pełni: adiponektyna, leptyna, IL-6 oraz TNF- α [90]. TNF- α i IL-6 to bardzo ważne cytokiny prozapalne w patogenezie NAFLD, które wraz z chemokinami promują infiltrację makrofagów, doprowadzając do zapalenia tkanki tłuszczowej. Przewlekły stan zapalny powoduje oporność na insulinę oraz zaburza wydzielanie adipokin [44].

Zmniejszone wydzielanie adiponektyny powoduje progresję stłuszczenia i niezależnie od ilości tkanki tłuszczowej jest negatywnym czynnikiem progresji włóknienia. Adiponektyna chroni również wątrobę przed zapaleniem, przez bezpośrednią supresję TNF- α [87]. Ponadto uwrażliwia komórki na działanie insuliny w tkance wątrobowej, mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej [97]. Leptyna jest adipokiną, której ilość dodatnio koreluje z zawartością tkanki tłuszczowej i jest ważnym elementem regulacji głodu i sytości. Leptyna hamuje głąd, nasila glukoneogenezę, aktywuje procesy lipolizy i zmniejsza wydzielanie insuliny [65]. Może również hamować kumulację lipidów w wątrobie, dzięki regulacji białka SREBP-1 [48]. Osoby otyłe mają podwyższone stężenie leptyny, wynikające z oporności tkanek na ten hormon. Leptynooporność rozwija się na podobnej zasadzie co insulinooporność i jest czynnikiem wywołującym włóknienie [92].

CZYNNIKI ŻYWIENIOWE

Jednym z najważniejszych czynników żywieniowych inicjujących rozwój NAFLD jest nadpodaż energetyczna oraz spożywanie produktów bogatych w tłuszcze nasycone. Badanie przeprowadzone przez Kechagiasa i wsp. wykazało, że już 4-tygodniowe podwojenie kaloryczności posiłków spowodowało wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) i rozwój stłuszczenia wątroby [51]. Dieta bogata w SFA promuje biosyntezę kwasów tłuszczowych, cholesterolu, syntezę TG oraz insulinooporność. Nadmierna podaż SFA jest związana również z rozwojem cukrzycy typu 2, chorobami sercowo-naczyniowymi i syndromem metabolicznym [31].

Bardzo ważnym czynnikiem jest spożywanie zbyt dużej ilości fruktozy. Cukier jest obecny w owocach i miodzie, lecz jego źródłem u pacjentów z NAFLD są napoje słodzone oraz produkty bogate w syrop fruktozowy, syrop glukozowo-fruktozowy lub kukurydziany [75]. 90% fruktozy wchłoniętej w jelitach jest metabolizowane w wątrobie. Cukier ten nie podlega działaniu insuliny oraz regulacji przez fosfofruktokinazę-1, dlatego szybciej może wchodzić w szlaki metaboliczne [64]. Przemiany fruktozy faworyzują powstanie kwasów tłuszczowych oraz syntezę TG.

Modele zwierzęce NAFLD i NASH często opierają się na nadpodaży fruktozy wykorzystywanej w celu szybkiego rozwoju stłuszczenia. W odróżnieniu od glukozy, fruktoza jest gorzej wchłaniania w jelitach, dlatego jej zwiększona ilość w diecie powoduje kumulację tego monosacharydu w świetle jelita. Powoduje to rozwój procesów fermentacyjnych i rozrost bakterii patogennych wywołujących dysbiozę [80].

Nieprawidłowe nawyki żywieniowe są bardzo istotnym elementem powstania NAFLD. Osoby otyłe są często narażone na niedożywienie związane z niedoborem witamin oraz mikro- i makroelementów. Nieregularność posiłków z długimi przerwami między posiłkami oraz niekontrolowane głodówki mogą się przyczynić do rozwoju NAFLD [77]. Ważnym czynnikiem jest również niewystarczająca aktywność fizyczna, badania wykazują, że siedzący tryb życia wiąże się z rozwojem insulinooporności i może się przyczynić do progresji NAFLD [77].

WPŁYW MIKROBIOMU JELITOWEGO

Coraz więcej badań wskazuje, że mikrobiom jelit bierze czynny udział w patomechanizmie stłuszczenia wątroby [93]. Dzięki procesom fermentacji błonnika oraz wytwarzaniu krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, skład bakterii jelitowych ma ogromny wpływ na energetykę naszego organizmu. Mikrobiom osób otyłych znacznie różni się od mikrobiomu osób z prawidłową masą ciała [93]. Istnienie osi jelita-wątroba powoduje, że organ ten jest najbardziej narażony na toksyny pochodzące z absorpcji jelitowej. Wątroba stanowi pierwszą linię obrony przed groźnymi produktami pochodzenia bakteryjnego [67]. Lipopolisacharyd (LPS) jest jednym z głównych produktów bakteryjnych indukujących stan zapalny.

Negatywne zmiany flory jelitowej, które powodują dysbiozę, wpływają często na większą przepuszczalność jelit i tym samym mogą wywołać lipopolisacharydemię i indukować silny stan zapalny, zarówno w jelicie, jak i w tkankach obwodowych [61, 67].

W porównaniu do zdrowej populacji, u pacjentów z NAFLD znacznie częściej obserwuje się uszkodzenie bariery jelitowej oraz przerost bakteryjny jelita cienkiego. Istotną korelację między przerostem bakteryjnym a rozwojem NASH obserwuje się nawet u osób, które nie wykazują uszkodzenia bariery jelitowej [61].

CZYNNIKI GENETYCZNE I EPIGENETYCZNE

Warianty genetyczne związane z rozwojem NAFLD są głównie związane z polimorfizmem pojedynczego nukleotydu (single nucleotyd polimorfizm, SNP). SNP dotyczy głównie genów związanych ze szlakami metabolizmu FFA, aktywacji stresu oksydacyjnego i wytwarzaniem cytokin [6].

Badania genomu pacjentów z NAFLD wykazują, że dużą rolę w progresji choroby pełni gen patatin-like phospholipase-3 (PNPLA3), a dokładniej wariant I148 M (rs738409 C/G). PNPLA3 koduje białko zwane adiponutrinem, które ma duże znaczenie w metabolizmie lipidów, działając lipolitycznie na TG [7]. Allel PNPLA3 148M wpływa również na zmniejszoną lipogenezę związaną z regulacją ekspresji SREBP-1c. Myszy z tym wariantem szybciej akumulują tłuszcz i rozwijają się u nich NAFLD. U ludzi obecność tego polimorfizmu ujawnia się zwiększonym stłuszczeniem oraz szybszą progresją zwłóknienia. Jest on odpowiedzialny za 5,3% wszystkich przypadków NAFLD o podłożu genetycznym [70].

Innym ważnym polimorfizmem związanym z NAFLD jest transmembrane-6 superfamili member 2 (TM6SF2). Wariant rs58542926 jest odpowiedzialny za wysokie stężenie ALT oraz zmniejszoną sekrecję VLDL. Dwa kohortowe badania przeprowadzone u 349 i 725 pacjentów potwierdzają negatywny wpływ tego wariantu na progresję NAFLD i powstanie NASH. Wydaje się, że zmniejszone wydzielanie VLDL może u nich zmniejszyć ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [55, 56].

Składniki odżywcze odgrywają bardzo znaczącą rolę w regulacji enzymów wątrobowych. Na swoiste działanie składników odżywczych ma również wpływ obecność określonych polimorfizmów genów związanych z przemianami cukrów i tłuszczów. Indywidualizacja diety żywieniowej pacjenta z NAFLD może mieć podstawowe znaczenie w procesie leczenia. Wydaje się, że dieta ustalana zgodnie z profilem polimorfizmów związanych z wyrzutem insuliny/insulinoopornością (NIOR), to skuteczne narzędzie w walce z chorobą. W ten sposób można wyodrębnić grupy pacjentów wrażliwych na działanie tłuszczów oraz na działanie cukrów i zredukować ilość danego makroskładnika w diecie [81].

Najnowsze badania wskazują, że rozwój NASH może być związany ze zmianami epigenetycznymi. Modyfikacje epigenetyczne obejmują stabilne zmiany w transkrypcji genów związane z metylacją DNA, modyfikacją histonów oraz aktywnością microRNA. Badania myszy z żywieniowym modelem NASH wykazują, że zakłócenie tych procesów promuje rozwój NAFLD [101].

Naukowcy podkreślają, że szczególną rolę w progresji NAFLD może pełnić metylacja DNA, związana z niedoborem donorów grupy metylowej, takich jak: betaina, cholina, czy kwas foliowy [47]. Bardzo ważnym ele-

mentem jest również prawidłowa acetylacja histonów. W organizmie ludzkim deacetylacja jest katalizowana przez sirtuiny, z których sirtuina-1 (SIRT-1) jest zaangażowana w metabolizm szlaków homeostazy glukozy, stresu oksydacyjnego, metabolizm lipidów oraz regulację LXR i JCN. Zmniejszona ekspresja SIRT-1 jest związana ze zmniejszoną progresją NAFLD [73]. Styl życia rodziców może mieć również wpływ na potomstwo. Płody potomstwa szczurów karmionych wysokotłuszczową dietą wykazały zmiany w strukturze chromatinu [25].

PROGRESJA NAFLD

Rzeczony NAFLD, związany z kontynuacją lub nasileniem ekspozycji organizmu na czynniki patogenne, nagromadzeniem lipidów w wątrobie, nasileniem stresu oksydacyjnego oraz rozwojem zapalenia, doprowadza do uszkodzenia hepatocytów i rozwoju NASH [1]. Wskutek kompensacji pogłębiającej się insulinooporności zwiększa się lipoliza tkanek obwodowych, synteza TG i wychwytywanie wątrobowy wolnych kwasów tłuszczowych.

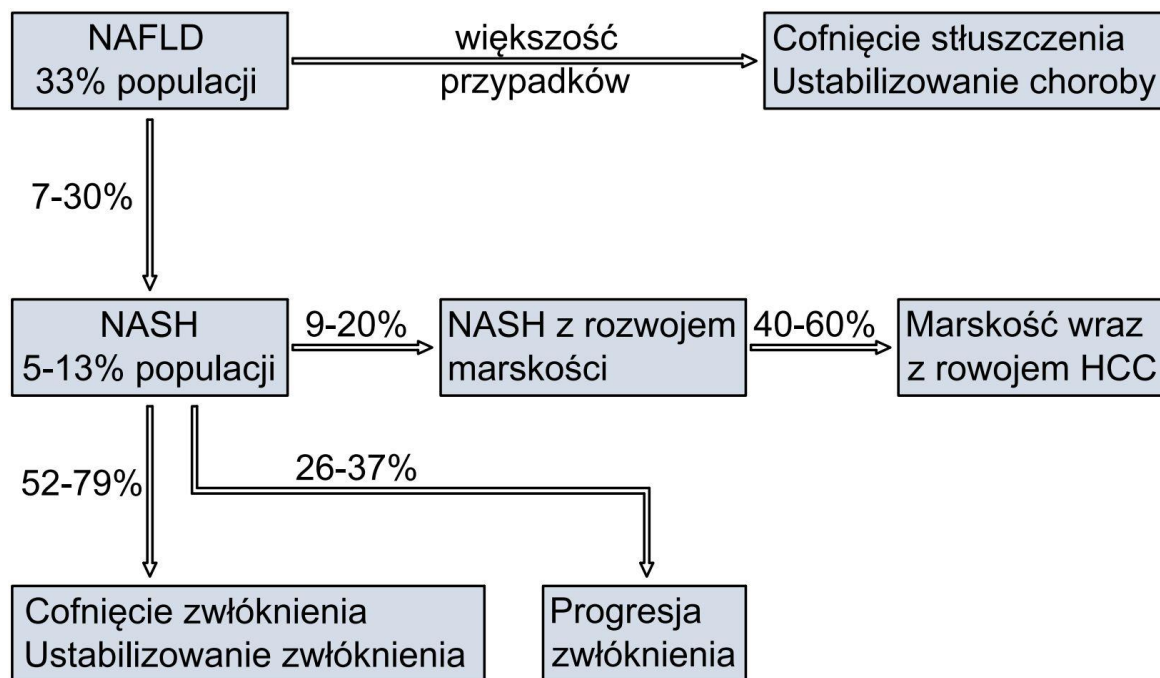
Nagromadzony w hepatocytach tłuszcz ulega peroksydacji, powodując wytworzenie cytokin prozapalnych, będących główną przyczyną powstawania zapalenia wątroby – NASH, które jest rozpoznawane w badaniu biopsji wątroby. W obrazie histologicznym jest widoczne wielokropelkowe stłuszczenie z obecnością zmian zapalnych, ciałek Mallory'ego, cech zwłóknienia oraz marskości. Nasilenie tych cech jest głównie związane z zaawansowaniem choroby [1]. NASH rozwija się u 5-7% populacji ogólnej oraz u 7-30% pacjentów z NAFLD [17]. W porównaniu do prostego stłuszczenia, NASH jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju marskości wątroby oraz HCC. W ciągu 6 lat od rozpoznania NASH, u 26-37% pacjentów obserwuje się postęp choroby związany z rozwojem zwłóknienia.

U co piątego chorego z NASH może się rozwinąć częściowa marskość wątroby, a pacjenci z marskością mają 40-60% szans na rozwinięcie HCC. Ryzyko rozwoju HCC z prostego stłuszczenia nie przekracza 0,5%, u pacjentów z NASH ryzyko to wzrasta prawie 6-krotnie [82]. Możliwe ścieżki rozwoju choroby przedstawiono na rycinie 3.

LECZENIE CHORYCH Z NAFLD

Zwalczanie NAFLD w głównej mierze polega na wyeliminowaniu czynników patogennych. Szczególną uwagę należy zwrócić na zmniejszenie stresu oksydacyjnego oraz uwrażliwienie tkanek na insulinę.

Podstawowym zaleceniem jest kontrolowana redukcja masy ciała związana z odpowiednią dietą oraz aktywnością fizyczną. Prawidłowy spadek masy powinien wynosić 0,5-1 kg/tydzień do czasu uzyskania prawidłowej masy ciała. Należy również ograniczyć tłuszcze nasycone, produkty bogate w cholesterol, słodczyce oraz słodkie napoje.



Ryc. 3. Progresa NAFLD (opracowano na podstawie [1, 17, 82])

Dieta śródziemnomorska, bogata w MUFA, węglowodany złożone oraz antyoksydanty, jest dobrym wyborem pacjentów z NAFLD. Pomaga poprawić parametry lipidowe, oddziałując na wzrost lipoprotein o dużej gęstości (high density lipoprotein, HDL) oraz spadek stężenia lipoprotein o małej gęstości (low density lipoprotein, LDL). Przyczynia się również do zmniejszenia procesu zapalnego, a także jest skuteczna w zwalczaniu poszczególnych składowych zespołu metabolicznego, będącego niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju NAFLD [29, 100]. Terapia farmakologiczna NAFLD obejmuje: zmniejszenie insulinooporności (tiazolidynodiony, pioglitazon, rozyglitazon), stymulację β -oksydacji w mitochondriach i regulację enzymów lipogennych (metformina), zmniejszenie wydzielania cholesterolu (metformina) [88], czy ograni-

czenie procesu apoptozy (kwas ursodeoksycholowy) [52]. Rozwój NAFLD jest związany również z pojawieniem się przewlekłego stanu zapalnego, dlatego coraz częściej znajdują zastosowanie leki zmniejszające sekrecję cytokin prozapalnych, zwłaszcza TNF- α (pentoksyfilina) [2]. Badania kliniczne potwierdzają również pozytywne działanie suplementacji związków aktywnych biologicznie. Do takich substancji można zaliczyć m.in.: kwas foliowy (którego niedobór zwiększa ryzyko progresji choroby) [20], resweratrol (ograniczający kumulację triacylogliceroli i zmniejsza insulinooporność) [79], kwercetynę (obniżająca sekrecję cytokin prozapalnych) [59] oraz akarbozę (zmniejsza syntezę i magazynowanie triacylogliceroli, obniża hiperinsulinemię poposiłkową oraz zwiększa poziom adiponektyny) [44].

PIŚMIENICTWO

[1] Aagaard-Tillery K.M., Grove K., Bishop J., Ke X., Fu Q., McKnight R., Lane R.H.: Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: maternal diet modifies the primate fetal epigenome. *J. Mol. Endocrinol.*, 2008; 41: 91-102

[2] Adams L.A., Zein C.O., Angulo P., Lindor K.D.: A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2004; 99: 2365-2368

[3] Akazawa Y., Cazanave S., Mott J.L., Elmi N., Bronk S.F., Kohno S., Charlton M.R., Gores G.J.: Palmitoleate attenuates palmitate-induced Bim and PUMA up-regulation and hepatocyte lipoapoptosis. *J. Hepatol.*, 2010; 52: 586-593

[4] Allred C.D., Talbert D.R., Southard R.C., Wang X., Kilgore M.W.: PPAR γ 1 as a molecular target of eicosapentaenoic acid in human colon cancer (HT-29) cells. *J. Nutr.*, 2008; 138: 250-256

[5] Aly F.Z., Kleiner D.: Update on fatty liver disease and steatohepatitis. *Adv. Anat. Pathol.*, 2011; 18: 294-300

[6] Anstee Q.M., Daly A.K., Day C.P.: Genetics of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin. Liver Dis.*, 2011; 31: 128-146

[7] Anstee Q.M., Day C.P.: The genetics of NAFLD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013; 10: 645-655

[8] Begriche K., Igoudjil A., Pessayre D., Fromenty B.: Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion*, 2006; 6: 1-28

[9] Benhamed F., Denechaud P.D., Lemoine M., Robichon C., Moldes M., Bertrand-Michel J., Ratzin V., Serfaty L., Housset C., Capeau J., Girard J., Guillou H., Postic C.: The lipogenic transcription factor ChREBP dissociates hepatic steatosis from insulin resistance in mice

and humans. *J. Clin. Invest.*, 2012; 122: 2176-2194

[10] Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D.C., Roudot-Thoraval F.: The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J. Hepatol.*, 2013; 58: 593-608

[11] Bondini S., Kleiner D.E., Goodman Z.D., Gramlich T., Younossi Z.M.: Pathologic assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Liver Dis.*, 2007; 11: 17-23

[12] Bradbury M.W.: Lipid metabolism and liver inflammation. I. Hepatic fatty acid uptake: possible role in steatosis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2006; 290: G194-G198

[13] Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., Nuremberg P., Horton J.D., Cohen J.C., Grundy S.M., Hobbs H.H.: Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*, 2004; 40: 1387-1395

[14] Bugianesi E., Moscatiello S., Ciaravella M.F., Marchesini G.: Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Pharm. Des.*, 2010; 16: 1941-1951

[15] Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A.: The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*, 2016; 65: 1038-1048

[16] Cai D., Yuan M., Frantz D.F., Melendez P.A., Hansen L., Lee J., Shoelson S.E.: Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat. Med.*, 2005; 11: 183-190

[17] Caligiuri A., Gentilini A., Marra F.: Molecular pathogenesis of NASH. *Int. J. Mol. Sci.*, 2006; 17: 1575

[18] Carter-Kent C., Brunt E.M., Yerian L.M., Alkhoury N., Angulo P., Kohli R., Ling S.C., Xanthakos S.A., Whittington P.F., Charatcharoenwithaya P., Yap J., Lopez R., McCullough A.J., Feldstein A.E.: Relations of steatosis type, grade, and zonality to histological features in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2011; 52: 190-197

[19] Cazanave S.C., Elmi N.A., Akazawa Y., Bronk S.F., Mott J.L., Gores G.J.: CHOP and AP-1 cooperatively mediate PUMA expression during lipopoptosis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2010; 299: G236-G243

[20] Charatcharoenwithaya P., Levy C., Angulo P., Keach J., Jorgensen R., Lindor K.D.: Open-label pilot study of folic acid in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.*, 2007; 27: 220-226

[21] Chitturi S., Farrell G.C., Hashimoto E., Saibara T., Lau G.K., Sollano J.D.: Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: definitions and overview of proposed guidelines Asia-Pacific Working Party on NAFLD. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007; 22: 778-787

[22] Csak T., Ganz M., Pespisa J., Kodys K., Dolganiuc A., Szabo G.: Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology*, 2011; 54: 133-144

[23] Cusi K.: Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin. Liver Dis.*, 2009; 13: 545-563

[24] DeBose-Boyd R.A., Ou J., Goldstein J.L., Brown M.S.: Expression of sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP-1c) mRNA in rat hepatoma cells requires endogenous LXR ligands. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001; 98: 1477-1482

[25] Deroń W., Krawczyk K., Malecka-Panas E.: Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby. *Prz. Gastroenterol.*, 2008; 3: 118-124

[26] Doege H., Stahl A.: Protein-mediated fatty acid uptake: novel insights from in vivo models. *Physiology*, 2006; 21: 259-268

[27] Donnelly K.L., Smith C.I., Schwarzenberg S.J., Jessurun J., Boldt M.D., Parks E.J.: Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 1343-1351

[28] Duseja A.: Nonalcoholic fatty liver disease in India – a lot done, yet more required! *Indian J. Gastroenterol.*, 2010; 29: 217-225

[29] Dyson J.K., Anstee Q.M., McPherson S.: Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment *Frontline Gastroenterol.*, 2014; 5: 277-286

[30] Edwards I.J., O'Flaherty J.T.: Omega-3 fatty acids and PPARy in cancer. *PPAR Res.*, 2008; 2008: 358052

[31] Erkkilä A., De Mello V.D., Riserus U., Laaksonen D.E.: Dietary fatty acids and cardiovascular disease: an epidemiological approach. *Prog. Lipid. Res.*, 2008; 47: 172-187

[32] Fabbrini E., Mohammed B.S., Magkos F., Korenblat K.M., Patterson B.W., Klein S.: Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2008; 134: 424-431

[33] Fabbrini E., Sullivan S., Klein S.: Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*, 2010; 51: 679-689

[34] Fan J.G., Farrell G.C.: Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J. Hepatol.*, 2009; 50: 204-210

[35] Georgiadi A., Kersten S.: Mechanisms of gene regulation by fatty acids. *Adv. Nutr.*, 2012; 3: 127-134

[36] Gimeno R.E.: Fatty acid transport proteins. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2007; 18: 271-276

[37] Glatz J.F., Luiken J.J.: From fat to FAT (CD36/SR-B2): Understanding the regulation of cellular fatty acid uptake. *Biochimie*, 2017; 136: 21-26

[38] Glatz J.F., Luiken J.J., Bonen A.: Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: implications for metabolic disease. *Physiol. Rev.*, 2010; 90: 367-417

[39] Gonzalez-Yanes C., Sanchez-Margalet V.: Signalling mechanisms regulating lipolysis. *Cell. Signal.*, 2006; 18: 401-408

[40] Guilherme A., Virbasius J.V., Puri V., Czech M.P.: Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2008; 9: 367-377

[41] Hajiaghahmohammadi A.A., Miroliae A., Samimi R., Alborzi F., Ziaee A.: A comparison of ezetimibe and acarbose in decreasing liver transaminase in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *Govaresh.*, 2013; 18: 186-190

[42] Holt H.B., Wild S.H., Wood P.J., Zhang J., Darekar A.A., Dewbury K., Poole R.B., Holt R.I., Phillips D.I., Byrne C.D.: Non-esterified fatty acid concentrations are independently associated with hepatic steatosis in obese subjects. *Diabetologia*, 2006; 49: 141-148

[43] Horton J.D., Goldstein J.L., Brown M.S.: SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J. Clin. Invest.*, 2002; 109: 1125-1131

[44] Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M.: Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993; 259: 87-91

[45] Hotamisligil G.S.: Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006; 444: 860-867

[46] Hwang J.H., Stein D.T., Barzilai N., Cui M.H., Tonelli J., Kishore P., Hawkins M.: Increased intrahepatic triglyceride is associated with peripheral insulin resistance: in vivo MR imaging and spectroscopy studies. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007; 293: 1663-1669

[47] Jaenisch R., Bird A.: Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat. Genet.*, 2003; 33: 245-254

[48] Kakuma T., Lee Y., Higa M., Wang Z.W., Pan W., Shimomura I., Unger R.H.: Leptin, troglitazone, and the expression of sterol regulatory element binding proteins in liver and pancreatic islets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 8536-8541

- [49] Kapoor A, Sanyal A.J.: Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response. *Clin. Liver Dis.*, 2009; 13: 581-585
- [50] Kargulewicz A., Stankowiak-Kulpa H., Grzymisławski M.: Assessment of the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among obese Polish people and the estimation of the knowledge of nutritional recommendations. *Nowiny Lekarskie*, 2012; 81: 611-619
- [51] Kechagias S., Ernerson S., Dahlqvist O., Lindström T., Nystrom F.H.: Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut*, 2008; 57: 649-654
- [52] Kiyici M., Gulten M., Gurel S., Nak S.G., Dolar E., Savci G., Adim S.B., Yerci O., Memik F.: Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can. J. Gastroenterol.*, 2003; 17: 713-718
- [53] Koo S.H.: Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis. *Clin. Mol. Hepatol.*, 2013; 19: 210-215
- [54] Kotronen A., Seppänen-Laakso T., Westerbacka J., Kiviluoto T., Arola J., Ruskeepää A.L., Oresic M., Yki-Järvinen H.: Hepatic Stearoyl-CoA desaturase (SCD)-1 activity and diacylglycerol but not ceramide concentrations are increased in the nonalcoholic human fatty liver. *Diabetes*, 2009; 58: 203-208
- [55] Kozlitina J., Smagris E., Stender S., Nordestgaard B.G., Zhou H.H., Tybjarg-Hansen A., Vogt T.F., Hobbs H.H., Cohen J.C.: Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Genet.*, 2014; 46: 352-356
- [56] Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D., Tiniakos D., McPherson S., Leathart J.B., Allison M.E., Alexander G., Piquet A.C., Anty R., Donaldson P., Aithal G.P., Francque S., Van Gaal L., Clement K. i wsp.: TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat. Commun.*, 2014; 5: 4309
- [57] Ma J., Fox C.S., Jacques P.F., Speliotes E.K., Hoffmann U., Smith C.E., Saltzman E., McKeown N.M.: Sugar-sweetened beverage, diet soda, and fatty liver disease in the Framingham heart study cohorts. *J. Hepatol.*, 2015; 63: 462-469
- [58] Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G., Cerrelli F., Lenzi M., Manini R., Natale S., Vanni E., Villanova N., Melchionda N., Rizzetti M.: Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 2003; 37: 917-923
- [59] Marcolin E., San-Miguel B., Vallejo D., Tieppo J., Marroni N., González-Gallego J., Tuñón M.J.: Quercetin treatment ameliorates inflammation and fibrosis in mice with nonalcoholic steatohepatitis. *J. Nutr.*, 2012; 142: 1821-1828
- [60] Matsuzaka T., Shimano H., Yahagi N., Yoshikawa T., Amemiya-Kudo M., Hasty A.H., Okazaki H., Tamura Y., Iizuka Y., Ohashi K., Osuga J., Takahashi A., Yato S., Sone H., Ishibashi S., Yamada N.: Cloning and characterization of a mammalian fatty acyl-CoA elongase as a lipogenic enzyme regulated by SREBPs. *J. Lipid Res.*, 2002; 43: 911-920
- [61] Miele L., Valenza V., La Torre G., Montalto M., Cammarota G., Ricci R., Mascianà R., Forgione A., Gabrieli M.L., Perotti G., Vecchio F.M., Rapaccini G., Gasbarrini G., Day C.P., Grieco A.: Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2009; 49: 1877-1887
- [62] Miura K., Kodama Y., Inokuchi S., Schnabl B., Aoyama T., Ohnishi H., Olefsky J.M., Brenner D.A., Seki E.: Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1 β in mice. *Gastroenterology*, 2010; 139: 323-334
- [63] Monetti M., Levin M.C., Watt M.J., Sajan M.P., Marmor S., Hubbard B.K., Stevens R.D., Bain J.R., Newgard C.B., Farese R.V., Sr. Hevener A.L., Farese R.V.Jr.: Dissociation of hepatic steatosis and insulin resistance in mice overexpressing DGAT in the liver. *Cell Metab.*, 2007; 6: 69-78
- [64] Moore J.B., Gunn P.J., Fielding B.A.: The role of dietary sugars and de novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*, 2014; 6: 5679-5703
- [65] Myers M.G., Cowley M.A., Munzberg H.: Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu. Rev. Physiol.*, 2008; 70: 537-556
- [66] Noverr M.C., Huffnagle G.B.: Does the microbiota regulate immune responses outside the gut? *Trends Microbiol.*, 2004; 12: 562-568
- [67] Ozcan U., Cao Q., Yilmaz E., Lee A.H., Iwakoshi N.N., Ozdelen E., Tuncman G., Görgün C., Glimcher L.H., Hotamisligil G.S.: Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*, 2004; 306: 457-461
- [68] Pagliassotti M.J., Kim P.Y., Estrada A.E., Stewart C.M., Gentile C.L.: Endoplasmic reticulum stress in obesity and obesity-related disorders: An expanded view. *Metabolism*, 2016; 65: 1238-1246
- [69] Palmer N.D., Musani S.K., Yerges-Armstrong L.M., Fetisova M.F., Bielak L.F., Hernaez R., Kahali B., Carr J.J., Harris T.B., Jhun M.A., Kardis S.L., Langefeld C.D., Mosley T.H.Jr., Norris J.M., Smith A.V. i wsp.: Characterization of European ancestry nonalcoholic fatty liver disease-associated variants in individuals of African and Hispanic descent. *Hepatology*, 2013; 58: 966-975
- [70] Pessayre D., Fromenty B.: NASH: a mitochondrial disease. *J. Hepatol.*, 2005; 42: 928-940
- [71] Pikarsky E., Porat R.M., Stein I., Abramovitch R., Amit S., Kasem S., Goltsevich-Pyest E., Urieli-Shoval S., Galun E., Ben-Neriah Y.: NF- κ B functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature*, 2004; 431: 461-466
- [72] Podrini C., Borghesan M., Greco A., Paziienza V, Mazzoccoli G., Vinciguerra M.: Redox homeostasis and epigenetics in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Curr. Pharm. Des.*, 2013; 19: 2737-2746
- [73] Postic C., Girard J.: Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J. Clin. Invest.*, 2008; 118: 829-838
- [74] Puri P., Baillie R.A., Wiest M.M., Mirshahi F., Choudhury J., Cheung O., Sargeant C., Contos M.J., Sanyal A.J.: A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2007; 46: 1081-1090
- [75] Repa J.J., Liang G., Ou J., Bashmakov Y., Lobaccaro J.M., Shimomura I., Shan B., Brown M.S., Goldstein J.L., Mangelsdorf D.J.: Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXR α and LXR β . *Genes Dev.*, 2000; 14: 2819-2830
- [76] Sabinicz A., Maciejewska D., Kaczorowska M., Ryterska K., Jamiol-Milc D., Wyszomirska-Raszeja J., Gutowska I., Stachowska E.: Reduction of sitting time has a positive effect on the decrease of insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Prz. Gastroenterol.*, 2016; 11: 257-262
- [77] Schreuder, T.C., Verwer, B.J., Van Nieuwkerk, C.M., Mulder, C.J.: Nonalcoholic fatty liver disease: An overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J. Gastroenterol.*, 2008; 14: 2474-2486
- [78] Shang J., Chen L.L., Xiao F.X., Sun H., Ding H.C., Xiao H.: Resveratrol improves non-alcoholic fatty liver disease by activating AMP-activated protein kinase. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2008; 29: 698-706
- [79] Spruss A., Kanuri G., Wagnerberger S., Haub S., Bischoff S.C., Bergheim I.: Toll-like receptor 4 is involved in the development of fructose-induced hepatic steatosis in mice. *Hepatology*, 2009; 50: 1094-1104
- [80] Stachowska E., Ryterska K., Maciejewska D., Banaszczak M., Milkiewicz P., Milkiewicz M., Gutowska I., Ossowski P., Kaczorowska M., Jamiol-Milc D., Sabinicz A., Napierała M., Wądołowska L., Raszeja-Wyszomirska J.: Nutritional strategies for the individualized treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) based on the nutrient-induced insulin output ratio (NIOR). *Int. J. Mol. Sci.*, 2016; 17: 1192

- [81] Starley B.Q., Calcagno C.J., Harrison S.A.: Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*, 2010; 51: 1820-1832
- [82] Steffensen K.R., Jakobsson T., Gustafsson J.A.: Targeting liver X receptors in inflammation. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2013; 17: 977-990
- [83] Stienstra R., Saudale F., Duval C., Keshtkar S., Groener J.E., van Rooijen N., Staels B., Kersten S., Müller M.: Kupffer cells promote hepatic steatosis via interleukin-1beta-dependent suppression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha activity. *Hepatology*, 2010; 51: 511-522
- [84] Strowig T., Henao-Mejia J., Elinav E., Flavell R.: Inflammasomes in health and disease. *Nature*, 2012; 481: 278-286
- [85] Targher G., Bertolini L., Padovani R., Rodella S., Tessari R., Zenari L., Day C., Arcaro G.: Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2007; 30: 1212-1218
- [86] Tiniakos D.G., Vos M.B., Brunt E.M.: Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu. Rev. Pathol.*, 2010; 5: 145-171
- [87] Tolman K.G., Dalpiaz A.S.: Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2007; 3: 1153-1163
- [88] Tomita K., Tamiya G., Ando S., Ohsumi K., Chiyo T., Mizutani A., Kitamura N., Toda K., Kaneko T., Horie Y., Han J.Y., Kato S., Shimoda M., Oike Y. i wsp.: Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Gut*, 2006; 55: 415-424
- [89] Tönjes A., Blüher M., Stumvoll M.: Retinol-binding protein 4 and new adipocytokines in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Pharm. Des.*, 2010; 16: 1921-1928
- [90] Trauner M., Arrese M., Wagner M.: Fatty liver and lipotoxicity. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 180: 299-310
- [91] Tsochatzis E., Papatheodoridis G.V., Hadziyannis E., Georgiou A., Kafiri G., Tiniakos D.G., Manesis E.K., Archimandritis A.J.: Serum adipokine levels in chronic liver diseases: association of resistin levels with fibrosis severity. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2008; 43: 1128-1136
- [92] Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.L.: An obesity associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006; 444: 1027-1031
- [93] Wang M., Kaufman R.J.: The impact of the endoplasmic reticulum protein-folding environment on cancer development. *Nat. Rev. Cancer*, 2014; 14: 581-597
- [94] Williamson R.M., Price J.F., Glancy S., Perry E., Nee L.D., Hayes P.C., Frier B.M., Van Look L.A., Johnston G.I., Reynolds R.M., Strachan M.W.: Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care*, 2011; 34: 1139-1144
- [95] Wullaert A., Van Loo G., Heynink K., Beyaert R.: Hepatic tumor necrosis factor signaling and nuclear factor-kappaB: effects on liver homeostasis and beyond. *Endocr. Rev.*, 2007; 28: 365-386
- [96] Xu A., Wang Y., Keshaw H., Xu L.Y., Lam K.S., Cooper G.J.: The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J. Clin. Invest.*, 2003; 112: 91-100
- [97] Yamaguchi K., Yang L., McCall S., Huang J., Yu X.X., Pandey S.K., Bhanot S., Monia B.P., Li Y.X., Diehl A.M.: Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2007; 45: 1366-1374
- [98] Yeh M.M., Brunt E.M.: Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2007; 128: 837-847
- [99] York L.W., Puthalapattu S., Wu G.Y.: Nonalcoholic fatty liver disease and low-carbohydrate diets. *Annu. Rev. Nutr.*, 2009; 29: 365-379
- [100] Zeybel M., Mann D.A., Mann J.: Epigenetic modifications as new targets for liver disease therapies. *J. Hepatol.*, 2013; 59: 1349-1353

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.