

Received: 2010.01.15
Accepted: 2010.03.05
Published: 2010.04.29

Rola adipokin i insulinooporności w patogenezie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby

The role of adipokines and insulin resistance in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease

Bartłomiej Orlik¹, Gabriela Handzlik¹, Magdalena Olszanecka-Glinianowicz²

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

² Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości, Katedry Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Streszczenie

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) dotyka 17–33% populacji krajów rozwiniętych. Częstość jej występowania stale rośnie, co jest spowodowane zwiększającą się liczbą osób otyłych. Szacuje się, że u około 1/3 osób z NAFLD rozwinię się niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH), a u 15% w ciągu 5 lat marskość.

W ostatnich latach to istotne powikłanie otyłości stało się przedmiotem licznych badań, jednak patogeneza NAFLD nadal nie została w pełni poznana. Główną rolę w rozwoju tej choroby przypisuje się insulinooporności. Wydaje się także, że ogniwem łączącym otyłość, insulinooporność i NAFLD mogą być hormony i cytokiny wytwarzane przez tkankę tłuszczową nazywane adipokinami. Dotychczas dobrze udokumentowano promujące rozwój procesu zapalnego w wątrobie działanie zwiększonego stężenia takich adipokin, jak TNF- α , IL-6 i rezystyna oraz obniżonego stężenia adiponektyny. Natomiast udział w patogenezie NAFLD leptyny, wisfatyny, białka wiążącego retinol 4, omentyny i waspiny wymaga dalszych badań.

Celem niniejszego opracowania jest przybliżenie czytelnikowi nowych kierunków badań nad patogenezą NAFLD.

Słowa kluczowe: insulinooporność • adipokiny • NAFLD

Summary

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) develops in 17–33% of the population of developed countries. The incidence of NAFLD is constantly growing due to the increasing prevalence of obesity. It is estimated that one third of subjects with NAFLD suffer from nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and 15% of them develop liver cirrhosis within a five-year period. In recent years this important complication of obesity became the subject of numerous studies. It, the pathogenesis of NAFLD is still unclear. A key role in the development of this disease was attributed to insulin resistance. Hormones and cytokines produced by adipose tissue called adipokines may be a link between obesity, insulin resistance, and NAFLD. However, it is well known that increased levels of adipokines such as TNF- α , IL-6, and resistin and a decreased level of adiponectin augment inflammation in the liver. Further studies are necessary to explain the roles of leptin, visfatin, retinol binding protein-4, omentin, and vaspin in the pathogenesis of NAFLD. The aim this paper is to introduce new areas of study on the pathogenesis of NAFLD.

Key words: insulin resistance • adipokines • NAFLD

Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=909936
Word count:	2493
Tables:	–
Figures:	1
References:	103

Adres autorki: dr hab. n. med. Magdalena Olszanecka-Glinianowicz, Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości Katedry Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice; e-mail: magols@esculap.pl

WSTĘP

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) jest definiowana jako nagromadzenie lipidów w hepatocytach przekraczające 5% ich objętości [13]. NAFLD obejmuje proste stłuszczenie wątroby, stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH) i marskość wątroby [50]. Bardzo trudne jest ustalenie kiedy można mówić o braku wpływu alkoholu na rozwój tej choroby, aktualnie przyjmuje się, że są to dawki nieprzekraczające 20 g/dobę dla mężczyzn i 10 g/dobę dla kobiet [17].

Szacuje się, że NAFLD występuje u 17–33% populacji krajów rozwiniętych. U około 1/3 z tych osób rozwinię się NASH, a 5-letnie ryzyko rozwoju marskości wątroby u pacjentów z NASH wynosi 15% [20,38]. Częstość występowania stłuszczenia wątroby istotnie rośnie wśród osób otyłych i występuje u 70–80% tej populacji [65]. Zwiększoną aktywność w surowicy ALAT stwierdzono u 28% otyłych bez chorób towarzyszących [23]. Obserwowano także, że podwyższona aktywność w surowicy ALAT koreluje z masą ciała [89].

Jak już wspomniano najczęstszą przyczyną NAFLD jest otyłość, ale może ono wystąpić również w przebiegu hiperlipidemii, lipodystrofii, wrodzonych zaburzeń metabolizmu lipoprotein, choroby Andersona, zespołu Webera-Christiana, zespołu Mauriacca, choroby Wilsona, celiaki, nieswoistych zapaleń jelit oraz podczas żywienia pozajelitowego i głodzenia. Oddzielną grupę stanowi stłuszczenie i zapalenie wątroby spowodowane infekcjami wirusami hepatopropowymi HCV i HBV [50]. Należy podkreślić, że NAFLD związane z otyłością i zespołem metabolicznym jest postacią pierwotną tego schorzenia, natomiast NAFLD rozwijające się w przebiegu innych schorzeń jest zaburzeniem wtórnym.

U osób otyłych do czynników predysponujących do szybszego postępu choroby należą współistnienie cukrzycy typu 2, hipertriglicerydemii powyżej 1,7 mmol/l, nadciśnienia tętniczego oraz rozpoznanie jej u osób w wieku średnim (40–50 lat) [53]. W rozwoju wszystkich tych towarzyszących otyłości zaburzeń istotną rolę odgrywa insulinooporność, która również jest jednym z głównych czynników patogenetycznych rozwoju i postępu zmian NAFLD.

Uważa się także, że gorsze rokowanie ma NAFLD u kobiet. O postępie choroby świadczy ponad dwukrotny wzrost aktywności ALAT w surowicy i stosunek AspAT do ALAT (wskaźnik de Ritis) poniżej 1 [5].

Objawy kliniczne NAFLD są nieswoiste, a u około 1/4 chorych nie występują żadne objawy. Do najczęstszych

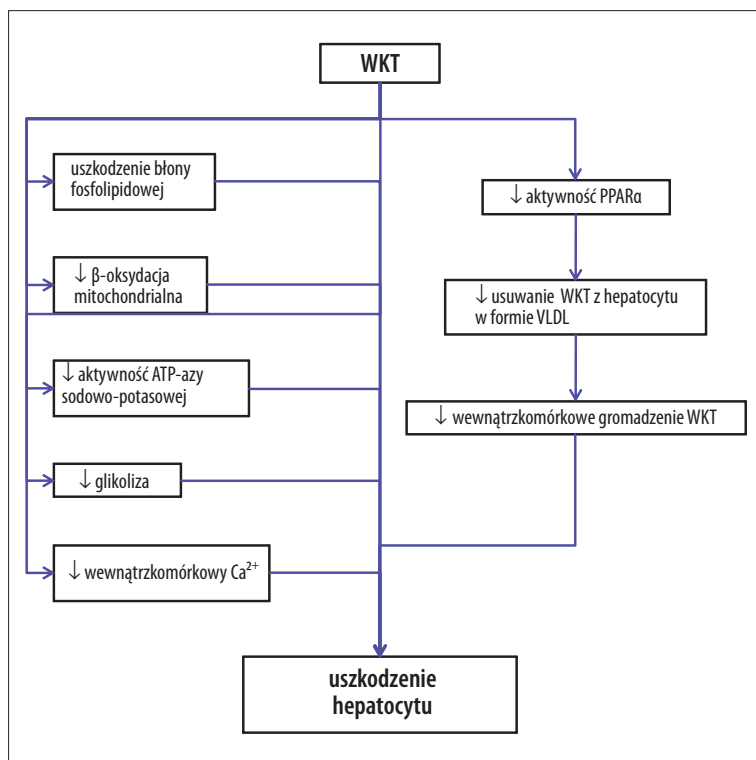
objawów zalicza się osłabienie, ból lub uczucie dyskomfortu pod prawym łukiem żebrowym, powiększenie wątroby i zaparcia [55]. Należy podkreślić, że prawidłowa aktywność w surowicy AspAT, ALAT i GGTP nie stanowi podstawy do wykluczenia rozpoznania NAFLD. Pomocne w jej rozpoznaniu są badania obrazowe, takie jak ultrasonografia i tomografia komputerowa, jednak mają one stosunkowo małą czułość. Zmiany w tych badaniach są widoczne, gdy nagromadzenie lipidów w hepatocytach przekracza 25% ich objętości. Jedynym badaniem, które umożliwia ocenę zaawansowania zmian w przebiegu NAFLD, będącym zarazem „złotym standardem” jego rozpoznania, jest ocena histopatologiczna biopsji wątroby [50,55]. W praktyce klinicznej NAFLD rozpoznaje się na podstawie 4 kryteriów diagnostycznych [5]:

1. Nienadużywanie alkoholu.
2. Zwiększona aktywność w surowicy ALAT i AspAT, przy wskaźniku de Ritis < 1 .
3. Stłuszczenie wątroby widoczne w USG lub TK.
4. Wykluczenie innych przyczyn uszkodzenia wątroby.

Patogeneza NAFLD nie została w pełni wyjaśniona, jedną z prób jej wyjaśnienia jest hipoteza czterech kroków, którą opisano niżej. Wydaje się, że głównym czynnikiem inicjującym rozwój choroby jest insulinooporność, a ostatnio istotny udział przypisuje się także hormonom tkanki tłuszczowej, które nazywane są adipokinami. Aktywność wydzielnicza tkanki tłuszczowej ulega zmianie w otyłości, co jest spowodowane naciekaniami tkanki tłuszczowej przez makrofagi i zwiększeniem objętości adipocytów. Zmiany te powodują zwiększenie wytwarzania i uwalniania adipokin uczestniczących w rozwoju insulinooporności, takich jak TNF- α , IL-6, leptyna, rezystyna, wisfatyna, RBP-4 oraz zmniejszenie wydzielania adiponektyny i omentyny, które zapobiegają rozwojowi tego zaburzenia.

PROGRESJA ZMIAN W PRZEBIEGU NAFLD

Pierwszą i najczęściej występującą zmianą jest proste stłuszczenie wątroby, w którym gromadzenie lipidów w hepatocytach indukowane jest przez insulinooporność, a także przez bezpośrednie działanie adipokin, co szczegółowo opisano w dalszych podrozdziałach. U części osób dochodzi do progresji choroby, gdy lipotoksyczne działanie wewnątrzkomórkowych lipidów (które ulegając peroksydacji nasilają stres oksydacyjny) doprowadza do martwicy hepatocytów. Uwolnione z uszkodzonych hepatocytów peroksydowane lipidy, indukują stan zapalny i uszkodzenia żył wątrobowych. Kolejnym etapem progresji choroby jest włóknienie i tworzenie przegród łącznotkankowych, do którego dochodzi u jeszcze mniejszego odsetka osób [45].



Ryc 1. Skutki bezpośredniego działania zwiększonego stężenia w surowicy WKT na komórkę wątrobową

ROLA INSULINOOPORNOŚCI W PATOGENEZIE NAFLD

Jak już wspomniano, insulinooporność wydaje się czynnikiem inicjującym rozwój zmian tłuszczyczeniowych w przebiegu NAFLD. Jednym z podstawowych mechanizmów doprowadzającym do jej rozwoju jest nadmierne gromadzenie tkanki tłuszczowej trzewnej.

Lipotoksyczna teoria rozwoju insulinooporności zakłada, że nadmierna akumulacja zapasów energetycznych w adipocytach powoduje upośledzenie mechanizmów homeostatycznych odpowiedzialnych za regulację wewnątrzkomórkowego gromadzenia lipidów. W następstwie czego dochodzi do ektopowego gromadzenia lipidów w mięśniach szkieletowych, wątrobie i komórkach β trzustki [82,83,84].

Obserwowano, że zwiększenie masy tłuszczu trzewnego o 1% powoduje wzrost gromadzenia lipidów w hepatocytach o 40%. Natomiast zwiększenie całkowitej masy tłuszczu lub masy tłuszczu podskórnego o 1% zwiększa wątrobą akumulację lipidów o 20% [76].

Ze względu na konsekwencje metaboliczne insulinooporność można podzielić na obwodową i systemową. Obwodowa insulinooporność rozwija się w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej. Objawia się upośledzeniem wychwytu i utylizacji glukozy przez mięśnie szkieletowe oraz nasileniem lipolizy w tkance tłuszczowej i w następstwie tego zwiększonym uwalnianiem wolnych kwasów tłuszczowych (WKT). Natomiast insulinooporność systemowa obejmuje głównie hepatocyty powodując zaburzenia homeostazy energetycznej organizmu. Insulinooporność hepatocytów powoduje niekontrolowane nasilenie wątrobowej glikogenolizy i glukoneogenezy oraz wytwarzanie frakcji VLDL cholesterolu i triglicerydów.

Uwalniane z adipocytów, w wyniku nasilenia lipolizy, WKT nie tylko indukują rozwój insulinooporności w hepatocytach przez hamowanie aktywności kinazy tyrozynowej i upośledzenie autofosforylacji tyrozyny receptora insulinowego [37,46,66], ale wykazują także bezpośrednie działanie hepatotoksyczne [55]. Mechanizmy uszkadzającego hepatocyty działania zwiększonego stężenia WKT przedstawiono na rycinie 1. Samo gromadzenie się triglicerydów w hepatocytach jest skutkiem zarówno zwiększonego ich napływu z tkanki tłuszczowej (59%), jak i nasilonej wątrobowej lipogenezy ze spożywanych węglowodanów (26%) i lipidów (15%) [18]. Znaczenie WKT w patogenezie NAFLD potwierdzają obserwacje chorych ze tłuszczyczeniem wątroby w przebiegu abetalipoproteinemii oraz mutacją apoE3-Leiden [8].

Ponieważ w ostatnich latach wykazano, że wytwarzane przez tkankę tłuszczową adipokiny biorą udział w rozwoju insulinooporności, zaczęto badać także ich udział w patogenezie NAFLD.

UDZIAŁ ADIPOKIN W PATOGENEZIE NAFLD

Adipokiny wytwarzane przez tkankę tłuszczową trzewną są wydzielane do układu żyły wrotnej i z krwią są transportowane do wątroby. Obecnie dobrze znany w patogenezie NAFLD jest udział TNF- α , IL-6 i adiponektyny. Również leptyna i rezystyna, a także niedawno poznana wisfatyna i białko wiążące retinol 4 (RBP-4) prawdopodobnie uczestniczą w tym procesie.

CZYNNIK MARTWICY NOWOTWORÓW α (TNF- α)

Zwiększone stężenie w surowicy TNF- α obserwowano zarówno u otyłych zwierząt, jak i ludzi [26,57,90,102].

Wydzielanie w tkance tłuszczowej TNF- α wzrasta wraz ze zwiększaniem się objętości adipocytów, ale jego źródłem są także makrofagi naciekające tkankę tłuszczową u otyłych [92]. TNF- α w patogenezie NAFLD może uczestniczyć pośrednio poprzez udział w rozwoju insulinooporności (hamowanie sygnału insulinowego na poziomie receptorowym i postreceptorowym) oraz przez stymulację lipolizy i zwiększonego uwalniania WKT. Uysal i wsp. [86] na modelu zwierzęcym wykazali, że u otyłych myszy nie rozwija się insulinooporność jeżeli zostanie zablokowane działanie TNF- α . U myszy z genetycznie uszkodzonym receptorem TNF typu 1 nie dochodzi do rozwoju NASH mimo stosowania diet sprzyjających rozwojowi choroby [21,79]. Również podawanie przeciwciał skierowanych przeciwko TNF- α myszom ob/ob powodowało zmniejszenie wątrobowej insulinooporności i stłuszczenia wątroby [40]. TNF- α może działać także bezpośrednio hepatotoksycznie [41]. TNF- α może indukować aktywność cytochromu P450, co zwiększa wrażliwość hepatocytów na działanie czynników uszkodzających [42]. Obserwowano także działanie TNF- α indukujące włóknienie wątroby w przebiegu NAFLD, związane z aktywacją komórek Kupffera [79].

Ponadto u osób ze stłuszczeniem wątroby i stłuszczeniowym zapaleniem wątroby obserwowano częstsze występowanie niektórych polimorfizmów genu TNF- α , co może wskazywać na występowanie predyspozycji genetycznej [77,87]. Wykazano również podwyższone stężenie w surowicy TNF- α u pacjentów z NAFL w porównaniu z grupą kontrolną [1,27,52]. Wydaje się natomiast, że stężenie w surowicy TNF- α nie stanowi odzwierciedlenia progresji choroby [27].

INTERLEUKINA 6 (IL-6)

IL-6 jest cytokiną o działaniu zarówno pro- jak i przeciwzapalnym. Jej stężenie w surowicy rośnie w otyłości i koreluje z BMI i masą tłuszczu [56,58]. Początkowo sugerowano, że w wątrobie IL-6 wykazuje głównie działanie przeciwzapalne, hamuje reakcje nasilające stres oksydacyjny i zapobiega uszkodzeniu funkcji mitochondriów [16,19]. Jednak późniejsze badania wykazały, że długotrwałe działanie zwiększonego stężenia IL-6 powoduje uszkodzenie hepatocytów i indukuje apoptozę [32]. Ponadto IL-6 uczestniczy w rozwoju insulinooporności poprzez aktywację czynnika jądrowego – κ B i nasilenie stanu zapalnego towarzyszącego otyłości.

U pacjentów z NASH obserwowano zwiększoną ekspresję IL-6 w wątrobie oraz jej dodatnią korelację z nasileniem zapalenia i zwłóknienia [91]. Wykazano także zwiększone stężenie w surowicy IL-6 u osób z NAFLD, nawet po uwzględnieniu wieku, płci i BMI [25].

LEPTYNA

Zwiększenie masy tkanki tłuszczowej w organizmie powoduje również zwiększenie wytwarzania i uwalniania leptyny przez adipocyty. Wzrost ten jest proporcjonalny do zwiększenia objętości komórek tłuszczowych. Choć coraz częściej sugeruje się, że zwiększenie wytwarzania leptyny u otyłych ludzi jest wynikiem rozwijającej się oporności na jej działanie [47]. Na modelu zwierzęcym wykazano, że leptyna hamuje ekspresję białka wiążącego się z elementem odpowiedzi na sterole (SREBP-1). SREBP-1 indukuje

wzrost poziomu mRNA enzymów lipogennych i nasila proces lipogenezy. Leptyna zmniejszając ekspresję SREBP-1 zapobiega ektopowemu gromadzeniu się tłuszczów, zwłaszcza w obrębie hepatocytów [33,85]. Natomiast zaburzenie obwodowego działania leptyny i hiperleptynemia działają przeciwstawnie przyczyniając się do rozwoju insulinooporności, a przez to do gromadzenia lipidów w obrębie komórek wątrobowych. Ponadto zwiększone stężenie w surowicy leptyny jest czynnikiem nasilającym proces zapalny towarzyszący otyłości (stymuluje wytwarzanie TNF- α i IL-6) i przez to może się przyczyniać do dalszej progresji zmian w wątrobie w przebiegu NAFLD. Wskazuje się, że leptyna jest istotnym mediatorem stymulującym włóknienie wątroby [28,29,48,68]. W procesie tym leptyna hamuje apoptozę i działa mitogennie na komórki gwiazdziste [80]. Badania dotyczące powiązań między zwiększonym stężeniem tej adipokiny a NAFLD u ludzi przyniosły sprzeczne rezultaty. Jedni autorzy obserwowali zwiększone stężenie w surowicy leptyny u pacjentów z NASH oraz dodatnią korelację ze stopniem stłuszczenia oraz zwłóknieniem wątroby [68,80]. Jednak wyniki innych badań nie potwierdziły tych zależności [4,14,15,52].

W badaniach doświadczalnych przeprowadzonych na modelu zwierzęcym, podczas indukowanego dietą NASH obserwowano, szybszy i istotniejszy rozwój zapalenia i włóknienia w wątrobie myszy db/db w porównaniu z myszami ob/ob. Wydaje się, że było to spowodowane wzrostem ekspresji mRNA osteopontyny, TNF- α , TGF- β i krótkiej formy receptora leptynowego (Ob-Ra) w hepatocytach myszy db/db, z równoczesnym wzrostem poziomu białek osteoprotegryny i Ob-Ra. Wyniki tych badań sugerują, że Ob-Ra i osteopontyna mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie NASH [67].

Inne badania u otyłych myszy z brakiem leptyny (ob/ob) i mutacją receptora leptynowego i hiperleptynemią (db/db) wykazały większą przepuszczalność ściany jelitowej, co przyczyniało się do nasilenia endotoksemii i stanu zapalnego w żyłę wrotnej. Ponadto u tych myszy obserwowano większą ekspresję mRNA CD14 w błonie komórkowej hepatocytu i wyraźnie większą reakcję zapalną i włóknienie indukowane przez polisacharydy w porównaniu ze szczupłymi zwierzętami. Na podstawie opisanych wyżej wyników Brun i wsp. [11] sugerują, że również u ludzi z zespołem metabolicznym może dochodzić do zwiększonej przepuszczalności błony śluzowej jelita i poziomu lipopolisacharydów w żyłę wrotnej, co z kolei może prowadzić do zapalnego uszkodzenia wątroby.

REZYSTYNA

Rezystyna jest adipokiną wytwarzaną głównie przez makrofagi naciekające tkankę tłuszczową wraz ze zwiększaniem się jej masy [62]. Jej stężenie w surowicy jest zwiększone u otyłych [30]. Badania doświadczalne wykazały, że rezystyna jest zaangażowana przede wszystkim w patogenezę insulinooporności wątrobowej, a w znacznie mniejszym stopniu w jej rozwój w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych [63,64]. Rezystyna jest również czynnikiem stymulującym nasilenie stanu zapalnego poprzez aktywację NF- κ B, a przez to nasilenie wytwarzania TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12 przez makrofagi [10,72]. Wydaje się, że rezystyna wywiera również bezpośrednie działanie prozapalne na komórki gwiazdziste wątroby, sprzyjając włóknieniu [9].

Badania dotyczące powiązań między stężeniem w surowicy rezystyny a NAFLD są niejednoznaczne. Badania przeprowadzone w populacji chińskiej nie wykazały związków między jej stężeniem a występowaniem NAFLD [93]. Natomiast badacze włoscy wykazali wyższe stężenie rezystyny u pacjentów z NAFLD i dodatnią zależność ze stopniem stanu zapalnego w wątrobie [60]. Natomiast w badaniach greckich obserwowano dodatnie korelacje między stężeniem w surowicy rezystyny a stopniem zwłóknienia wątroby [81].

ADIPONEKTyna

Jest jedyną adipokina u udowodnionych korzystnych działaniach, głównie przeciwzapalnych. Wydzielana jest wyłącznie przez adipocyty, a jej wydzielanie maleje wraz ze wzrostem ich objętości [6,61]. Dobrze udowodnionym działaniem adiponektyny w warunkach fizjologicznych jest jej uwrażliwianie tkanki obwodowej na działanie insuliny i stymulację wychwytu glukozy niezależnie od insuliny w mięśniach [7,96].

W wątrobie stwierdzono największą ekspresję receptora adiponektynowego typu 2 [97]. Adiponektyna zapobiega uszkodzeniu wątroby [34,49,78,95], hamując aktywność SREBP-1 przez co zapobiega nadmiernej akumulacji lipidów w hepatocytach [3,71,100]. Ponadto aktywacja receptora adiponektynowego na komórkach gwiaździstych hamuje reakcję zapalną przez zmniejszenie aktywacji NF- κ B i supresję wydzielania TNF- α [35]. Adiponektyna zmniejsza również wytwarzanie cytokin prozapalnych przez makrofagi [59,94,99].

Jak już wspomniano w otyłości dochodzi do zmniejszenia wydzielania adiponektyny, a zatem jej ochronne działanie na funkcję hepatocytów zostaje znacznie ograniczone. Świadczą o tym ujemne korelacje między stężeniem w surowicy adiponektyny i aktywnością enzymów wątrobowych ALAT i GGTP zarówno u zdrowych osób, jak i u chorych z NAFLD [43,75]. U chorych z NAFLD obserwowano mniejsze stężenie w surowicy tej adipokiny niż w grupie kontrolnej oraz jego obniżanie się wraz z postępem choroby [12,27,70]. Natomiast Younossi i wsp. [101] wykazali, że stężenie w surowicy adiponektyny $6,1 \pm 5,2$ μ g/ml wykazuje 95% czułość i 70% swoistość diagnostyczną dla NASH.

O ile wyniki badań dotyczących powiązań między obniżonym stężeniem w surowicy adiponektyny a NAFLD są jednoznaczne, o tyle dane o ekspresji receptorów adiponektynowych w wątrobie w przebiegu tego schorzenia są sprzeczne. Udokumentowano zarówno zwiększanie się [54], jak i zmniejszanie [36,44] ich ekspresji wraz ze stopniem uszkodzenia wątroby.

Obserwowano także częstsze występowanie niektórych genotypów adiponektyny (45TT i 276GT) u chorych z NAFLD niż w populacji ogólnej. Występowanie tych polimorfizmów było związane z nasileniem procesu chorobowego

w wątrobie niezależnie od stężenia w surowicy adiponektyny [51].

WISFATyna

Jest adipokina wydzielaną zarówno przez adipocyty, jak i komórki układu immunologicznego, a jej stężenie w surowicy jest podwyższone u osób otyłych [103]. Początkowo sądzono, że jest to adipokina o działaniu korzystnym ponieważ w badaniach doświadczalnych wykazano jej działanie insulinomimetyczne [22]. Jednak coraz więcej badań wykazuje, że jej zwiększone stężenie może działać prozapalnie, stymulując wytwarzanie cytokin prozapalnych [39,88].

Dotychczas opublikowano wyniki pojedynczych badań dotyczących powiązań między stężeniem tej adipokiny a NAFLD. Obserwowano niższe stężenie w surowicy wisfatyny u pacjentów ze stłuszczeniowym zapaleniem wątroby niż u osób z prostym jej stłuszczeniem [31]. Wykazano także dodatnie korelacje między stężeniem w surowicy wisfatyny a nasileniem procesu zapalnego w żyłę wrotnej [2].

BIAŁKO WIĄZĄCE RETINOL 4 (RBP-4)

Wytwarzanie i wydzielanie RBP-4 przez tkankę tłuszczową trzewną wzrasta w otyłości [24]. Wyniki badań przeprowadzonych zarówno u zwierząt, jak i u ludzi wykazały, że ta adipokina ma istotny udział w rozwoju insulinooporności [73,74,98]. Dlatego RBP-4 może być zaangażowany w zainicjowanie zmian stłuszczeniowych w wątrobie. Brak jest jednak danych o bezpośrednich związkach między tą adipokina a patogenezą NAFLD. W jedynym opublikowanym dotychczas badaniu oceniającym związek między stężeniem w surowicy RBP-4 a NAFLD wykazano, że jest ono wyższe u osób z tym zaburzeniem niż u porównywalnej pod względem wieku i parametrów antropometrycznych grupie kontrolnej. Nie wykonywano jednak biopsji wątroby i nie oceniano związków między poziomem RBP-4 a stopniem nasilenia zmian w wątrobie [69].

INNE ADIPOKINY

Wydzielanie waspiny i omentyny u pacjentów z NAFLD nie była dotychczas przedmiotem badań. Jednak ponieważ obie te adipokiny biorą udział w rozwoju insulinooporności wydaje się, że co najmniej pośrednio mogą uczestniczyć w rozwoju tej choroby. To czy wywierają wpływ bezpośredni na zmiany zachodzące w wątrobie w przebiegu NAFLD wymaga dokładniejszego poznania ich mechanizmów działań.

W podsumowaniu należy podkreślić, że adipokiny stanowią ogniwo łączące otyłość, insulinooporność i NAFLD. Ponadto wyniki wielu dotychczasowych badań sugerują, że udział adipokin w patogenezie NAFLD nie ogranicza się do indukowania insulinooporności, ponieważ mogą one bezpośrednio indukować stan zapalny i włóknienie w wątrobie.

PIŚMIENNICTWO

[1] Abiru S., Migita K., Maeda Y., Daikoku M., Ito M., Ohata K., Nagaoka S., Matsumoto T., Takii Y., Kusumoto K., Nakamura M., Komori A., Yano K., Yatsuhashi H., Eguchi K., Ishibashi H.: Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver. Int.*, 2006; 26: 39–45

[2] Aller R., de Luis D.A., Izaola O., Sagrado M.G., Conde R., Velasco M.C., Alvarez T., Pacheco D., González J.M.: Influence of visfatin on histopathological changes of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig. Dis. Sci.*, 2009; 54: 1772–1777

- [3] Anania F.A.: Adiponectin and alcoholic fatty liver: is it, after all, about what you eat? *Hepatology*, 2005; 42: 530–532
- [4] Angulo P., Alba L.M., Petrovic L.M., Adams L.A., Lindor K.D., Jensen M.D.: Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 2004; 41: 943–949
- [5] Angulo P., Keach J.C., Batts K.P., Lindor K.D.: Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 1999; 30: 1356–1362
- [6] Beltowski J.: Adiponectin and resistin – new hormones of white adipose tissue. *Med. Sci. Monit.*, 2003; 9: RA55–RA61
- [7] Berg A.H., Combs T.P., Du X., Brownlee M., Scherer P.E.: The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat. Med.*, 2001; 7: 947–953
- [8] Bernard S., Touzet S., Personne I., Lapras V., Bondon P.J., Berthezene F., Moulin P.: Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the biological features of liver steatosis in patients with type II diabetes. *Diabetologia*, 2000; 43: 995–999
- [9] Bertolani C., Sancho-Bru P., Failli P., Bataller R., Aleffi S., DeFranco R., Mazzinghi B., Romagnani P., Milani S., Ginés P., Colmenero J., Parola M., Gelmini S., Tarquini R., Laffi G., Pinzani M., Marra F.: Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Am. J. Pathol.*, 2006; 169: 2042–2053
- [10] Bokarewa M., Nagaev I., Dahlberg L., Smith U., Tarkowski A.: Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J. Immunol.*, 2005; 174: 5789–5795
- [11] Brun P., Castagliuolo I., Di Leo V., Buda A., Pinzani M., Palu G., Martines D.: Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2007; 292: G518–G525
- [12] Bugianesi E., Pagotto U., Manini R., Vanni E., Gastaldelli A., de Iasio R., Gentilcore E., Natale S., Cassader M., Rizzetto M., Pasquali R., Marchesini G.: Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 3498–3504
- [13] Cairns S.R., Peters T.J.: Biochemical analysis of hepatic lipid in alcoholic and diabetic and control subjects. *Clin. Sci.*, 1983; 65: 645–652
- [14] Chalasani N., Crabb D.W., Cummings O.W., Kwo P.Y., Asghar A., Pandya P.K., Conside R.V.: Does leptin play a role in the pathogenesis of human nonalcoholic steatohepatitis? *Amer. J. Gastroenterol.*, 2003; 98: 2771–2776
- [15] Chitturi S., Farrell G., Frost L., Kriketos A., Lin R., Fung C., Liddle C., Samarasinghe D., George J.: Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology*, 2002; 36: 403–409
- [16] Cressman D.E., Greenbaum L.E., DeAngelis R.A., Ciliberto G., Furth E.E., Poli V., Taub R.: Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science*, 1996; 274: 1379–1383
- [17] Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E.: Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*, 2001; 121: 91–100
- [18] 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
- [19] El-Assal O., Hong F., Kim W.H., Radaeva S., Gao B.: IL-6-deficient mice are susceptible to ethanol-induced hepatic steatosis: IL-6 protects against ethanol-induced oxidative stress and mitochondrial permeability transition in the liver. *Cell. Mol. Immunol.*, 2004; 1: 205–211
- [20] Farrell G.C.: Hepatic non-alcoholic steatosis. W: *The Text Book of Hepatology: From basic science to clinical practice*, 3rd edition. Red. Rodes J., Benhamou J.P., Blei A., Reichen J., Rizzetto M. Wiley-Blackwell, San Francisco, 2007; 1195–1208
- [21] Feldstein A.E., Werneburg N.W., Canbay A., Guicciardi M.E., Bronk S.F., Rydzewski R., Burgart L.J., Gores G.J.: Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway. *Hepatology*, 2004; 40: 185–194
- [22] Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M., Segawa K., Tanaka M., Kishimoto K., Matsuki Y., Murakami M., Ichisaka T., Murakami H., Watanabe E., Takagi T., Akiyoshi M., Ohtsubo T., Kihara S., Yamashita S., Makishima M., Funahashi T., Yamanaka S., Hiramoto R., Matsuzawa Y., Shimomura I.: Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005; 307: 426–430
- [23] Golik A., Rubio A., Weintraub M., Byrne L.: Elevated serum liver enzymes in obesity: a dilemma during clinical trials. *Int. J. Obes.*, 1991; 15: 797–801
- [24] Graham T.E., Yang Q., Blüher M., Hammarstedt A., Ciaraldi T.P., Henry R.R., Wasson C.J., Oberbach A., Jansson P.A., Smith U., Kahn B.B.: Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354: 2552–2563
- [25] Haukeland J.W., Damås J.K., Konopski Z., Løberg E.M., Haaland T., Goverud I., Torjesen P.A., Birkeland K., Bjørø K., Aukrust P.: Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. *J. Hepatol.*, 2006; 44: 1167–1174
- [26] Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M.: Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993; 259: 87–91
- [27] Hui J.M., Hodge A., Farrell G.C., Kench J.G., Kriketos A., George J.: Beyond insulin resistance in NASH: TNF- α or adiponectin? *Hepatology*, 2004; 40: 46–54
- [28] Ikejima K., Honda H., Yoshikawa M., Hirose M., Kitamura T., Takei Y., Sato N.: Leptin augments inflammatory and profibrogenic responses in the murine liver induced by hepatotoxic chemicals. *Hepatology*, 2001; 34: 288–297
- [29] Ikejima K., Takei Y., Honda H., Hirose M., Yoshikawa M., Zhang Y.J., Lang T., Fukuda T., Yamashina S., Kitamura T., Sato N.: Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology*, 2002; 122: 1399–1410
- [30] Janowska J., Zahorska-Markiewicz B., Olszanecka-Glinianowicz M.: Relationship between serum resistin concentration and proinflammatory cytokines in obese women with impaired and normal glucose tolerance. *Metabolism*, 2006; 55: 1495–1499
- [31] Jarrar M.H., Baranova A., Collantes R., Ranard B., Stepanova M., Bennett C., Fang Y., Elariny H., Goodman Z., Chandhoke V., Younossi Z.M.: Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008; 27: 412–421
- [32] Jin X., Zimmers T.A., Perez E.A., Pierce R.H., Zhang Z., Koniaris L.G.: Paradoxical effects of short- and long-term interleukin-6 exposure on liver injury and repair. *Hepatology*, 2006; 43: 474–484
- [33] Kakuma T., Lee Y., Higa M., Wang Z., 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
- [34] Kamada Y., Matsumoto H., Tamura S., Fukushima J., Kiso S., Fukui K., Igura T., Maeda N., Kihara S., Funahashi T., Matsuzawa Y., Shimomura I., Hayashi N.: Hypoadiponectinemia accelerates hepatic tumor formation in a nonalcoholic steatohepatitis mouse model. *J. Hepatol.*, 2007; 47: 556–564
- [35] Kamada Y., Tamura S., Kiso S., Matsumoto H., Saji Y., Yoshida Y., Fukui K., Maeda N., Nishizawa H., Nagaretani H., Okamoto Y., Kihara S., Miyagawa J., Shimomura Y., Funahashi T., Matsuzawa Y.: Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. *Gastroenterology*, 2003; 125: 1796–1807
- [36] Kaser S., Moschen A., Cayon A., Kaser A., Crespo J., Pons-Romero F., Ebenbichler C.F., Patsch J.R., Tilg H.: Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*, 2005; 54: 117–121
- [37] Kim J.K., Fillmore J.J., Chen Y., Yu C., Moore I.K., Pypaert M., Lutz E.P., Kako Y., Velez-Carrasco W., Goldberg J.J., Breslow J.L., Shulman G.I.: Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 7522–7527
- [38] Lee R.G.: Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum. Pathol.*, 1989; 20: 594–598
- [39] Lee W.J., Wu C.S., Lin H., Lee I.T., Wu C.M., Tseng J.J., Chou M.M., Sheu W.H.: Visfatin-induced expression of inflammatory mediators in human endothelial cells through the NF- κ B pathway. *Int. J. Obes.*, 2009; 33: 465–472
- [40] Li Z., Yang S., Lin H., Huang J., Watkins P.A., Moser A.B., Desimone C., Song X.Y., Diehl A.M.: Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2003; 37: 343–350
- [41] Lin H.Z., Yang S.Q., Chuckaree C., Kuhajda F., Ronnet G., Diehl A.M.: Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat. Med.*, 2000; 6: 998–1003
- [42] Liu H., Jones B.E., Bradham C., Czaja M.J.: Increased cytochrome P-450 2E1 expression sensitizes hepatocytes to c-Jun-mediated cell death from TNF- α . *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2002; 282: G257–G266
- [43] López-Bermejo A., Botas P., Funahashi T., Delgado E., Kihara S., Ricart W., Fernández-Real J.M.: Adiponectin, hepatocellular dysfunction and insulin sensitivity. *Clin. Endocrinol.*, 2004; 60: 256–263

- [44] Ma H., Gomez V., Lu L., Yang X., Wu X., Xiao S.Y.: Expression of adiponectin and its receptors in livers of morbidly obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009; 24: 233–237
- [45] Machado M., Cortez-Pinto H.: Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005; 17: 823–826
- [46] Magnusson I., Rothman D.L., Katz L.D., Shulman R.G., Shulman G.I.: Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study. *J. Clin. Invest.*, 1992; 90: 1323–1327
- [47] Mantzoros C.S.: The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann. Intern. Med.*, 1999; 130: 671–680
- [48] Marra F.: Leptin and liver fibrosis: a matter of fat. *Gastroenterology*, 2002; 122: 1529–1532
- [49] Masaki T., Chiba S., Tatsukawa H., Yasuda T., Noguchi H., Seike M., Yoshimatsu H.: Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF- α in KK-Ay obese mice. *Hepatology*, 2004; 40: 177–184
- [50] McCullough A.J.: Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2006; 40 (Suppl.1): S17–S29
- [51] Musso G., Gambino R., De Michieli F., Durazzo M., Pagano G., Cassader M.: Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: possible pathogenetic role in NASH. *Hepatology*, 2008; 47: 1167–1177
- [52] Musso G., Gambino R., Durazzo M., Biroli G., Carello M., Faga E., Pardini G., De Michieli F., Rabbione L., Premoli A., Cassader M., Pagano G.: Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology*, 2005; 42: 1175–1183
- [53] Nanji A.A., French S.W., Freeman J.B.: Serum alanine aminotransferase to aspartate aminotransferase ratio and degree of fatty liver in morbidly obese patients. *Enzyme*, 1986; 36: 266–269
- [54] Nannipieri M., Cecchetti F., Anselmino M., Mancini E., Marchetti G., Bonotti A., Baldi S., Solito B., Giannetti M., Pinchera A., Santini F., Ferrannini E.: Pattern of expression of adiponectin receptors in human liver and its relation to nonalcoholic steatohepatitis. *Obes. Surg.*, 2009; 19: 467–474
- [55] Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H.: Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*, 2003; 37: 1202–1219
- [56] Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B., Janowska J., Kocelak P., Holeccki M.: Zwiększone stężenie interleukiny-6 (IL-6) u kobiet wiąże się z otyłością a nie z insulinoopornością. *Endokrynol. Pol.*, 2004; 55: 437–431
- [57] Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B., Janowska J., Żurkowski A.: Serum concentrations of nitric oxide, tumor necrosis factor (TNF)- α and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity. *Metabolism*, 2004; 53: 1268–1273
- [58] Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B., Kocelak P., Janowska J., Holeccki M., Semik-Grabarczyk E.: Wpływ redukcji masy ciała na stężenie interleukiny-6 (IL-6) i insulinooporność. *Endokrynol. Pol.*, 2006; 57: 131–135
- [59] Ouchi N., Kihara S., Arita Y., Okamoto Y., Maeda K., Kuriyama H., Hotta K., Nishida M., Takahashi M., Muraguchi M., Ohmoto Y., Nakamura T., Yamashita S., Funahashi T., Matsuzawa Y.: Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*, 2000; 102: 1296–1301
- [60] Pagano C., Soardo G., Pilon C., Milocco C., Basan L., Milan G., Donnini D., Faggian D., Mussap M., Plebani M., Avellini C., Federspil G., Sechi L.A., Vettor R.: Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 1081–1086
- [61] Pajvani U.B., Du X., Combs T.P., Berg A.H., Rajala M.W., Schulthess T., Engel J., Brownlee M., Scherer P.E.: Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 9073–9085
- [62] Patel L., Buckels A.C., Kinghorn I.J., Murdock P.R., Holbrook J.D., Plumptre C., Macphee C.H., Smith S.A.: Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR γ activators. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 300: 472–476
- [63] Pravenec M., Kazdová L., Landa V., Zidek V., Mlejnek P., Jansa P., Wang J., Qi N., Kurtz T.W.: Transgenic and recombinant resistin impair skeletal muscle glucose metabolism in the spontaneously hypertensive rat. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 45209–45215
- [64] Rajala M.W., Obici S., Scherer P.E., Rossetti L.: Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J. Clin. Invest.*, 2003; 111: 225–230
- [65] Reid A.E.: Nonalcoholic fatty liver disease. W: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 8th ed., red. Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., Saunders, Philadelphia, 2006, 1793–1805
- [66] Rothman D.L., Magnusson I., Katz L.D., Shulman R.G., Shulman G.I.: Quantitation of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in fasting humans with ¹³C NMR. *Science*, 1991; 254: 573–576
- [67] Sahai A., Malladi P., Pan X., Paul R., Melin-Aldana H., Green R.M., Whittington P.F.: Obese and diabetic db/db mice develop marked liver fibrosis in a model of nonalcoholic steatohepatitis: role of short-form leptin receptors and osteopontin. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2004; 287: G1035–G1043
- [68] Saxena N.K., Ikeda K., Rockey D.C., Friedman S.L., Anania F.A.: Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lean littermates of ob/ob mice. *Hepatology*, 2002; 35: 762–771
- [69] Seo J.A., Kim N.H., Park S.Y., Kim H.Y., Ryu O.H., Lee K.W., Lee J., Kim D.L., Choi K.M., Baik S.H., Choi D.S., Kim S.G.: Serum retinoid-binding protein 4 levels are elevated in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Endocrinol.*, 2008; 68: 555–560
- [70] Shimada M., Kawahara H., Ozaki K., Fukura M., Yano H., Tsuchishima M., Tsutsumi M., Takase S.: Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007; 102: 1931–1938
- [71] Shklyayev S., Aslanidi G., Tennant M., Prima V., Kohlbrenner E., Kroutov V., Campbell-Thompson M., Crawford J., Shek E.W., Scarpace P.J., Zolotukhin S.: Sustained peripheral expression of transgene adiponectin offsets the development of diet-induced obesity in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 14217–14222
- [72] Silswal N., Singh A.K., Aruna B., Mukhopadhyay S., Ghosh S., Ehtesham N.Z.: Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-12 in macrophages by NF- κ B-dependent pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 334: 1092–1101
- [73] Takashima N., Tomoiike H., Iwai N.: Retinoid-binding protein 4 and insulin resistance. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 355: 1392
- [74] Tamori Y., Sakaue H., Kasuga M.: RBP4, an unexpected adipokine. *Nat. Med.*, 2006; 12: 30–31
- [75] Targher G., Bertolini L., Scala L., Poli F., Zenari L., Falezza G.: Decreased plasma adiponectin concentrations are closely associated with nonalcoholic hepatic steatosis in obese individuals. *Clin. Endocrinol.*, 2004; 61: 700–703
- [76] Thomas E.L., Hamilton G., Patel N., O'Dwyer R., Doré C.J., Goldin R.D., Bell J.D., Taylor-Robinson S.D.: Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut*, 2005; 54: 122–127
- [77] Tokushige K., Takakura M., Tsuchiya-Matsushita N., Taniai M., Hashimoto E., Shiratori K.: Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis. *J. Hepatol.*, 2007; 46: 1104–1110
- [78] Tomita K., Oike Y., Teratani T., Taguchi T., Noguchi M., Suzuki T., Mizutani A., Yokoyama H., Irie R., Sumimoto H., Takayanagi A., Miyashita K., Akao M., Tabata M., Tamiya G., Ohkura T., Hibi T.: Hepatic AdipoR2 signaling plays a protective role against progression of nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Hepatology*, 2008; 48: 458–473
- [79] 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., Tomizawa M., Makino S., Ohkura T., Saito H., Kumagai N., Nagata H., Ishii H., Hibi T.: Tumour necrosis factor α signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2006; 36: 415–424
- [80] Tsochatzis E., Papatheodoridis G.V., Archimandritis A.J.: The evolving role of leptin and adiponectin in chronic liver diseases. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006; 101: 2629–2640
- [81] 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
- [82] Unger R.H.: Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology*, 2003; 144: 5159–5165
- [83] Unger R.H.: The physiology of cellular liporegulation. *Annu. Rev. Physiol.*, 2003; 65: 333–347

- [84] Unger R.H.: Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2003; 14: 398–403
- [85] Unger R.H.: Lipotoxic diseases. *Annu. Rev. Med.*, 2002; 53: 319–336
- [86] Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W., Hotamisligil G.S.: Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature*, 1997; 389: 610–614
- [87] Valenti L., Fracanzani A.L., Dongiovanni P., Santorelli G., Branchi A., Taioli E., Fiorelli G., Fargion S.: Tumor necrosis factor α promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2002; 122: 274–280
- [88] Varma V., Yao-Borengasser A., Rasouli N., Bodles A.M., Phanavanh B., Lee M.J., Starks T., Kern L.M., Spencer H.J. III, McGehee R.E. Jr., Fried S.K., Kern P.A.: Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 92: 666–672
- [89] Wejstal R., Hansson G., Lindholm A., Norkrans G.: Persistent alanine aminotransferase elevation in healthy Swedish blood donors – mainly caused by obesity. *Clin. Endocrinol.*, 2002; 57: 805–811
- [90] Wellen K.E., Hotamisligil G.S.: Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 2003; 112: 1785–1788
- [91] Wieckowska A., Papouchado B.G., Li Z., Lopez R., Zein N.N., Feldstein A.E.: Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008; 103: 1372–1379
- [92] Winkler G., Kiss S., Keszthelyi L., Sapi Z., Ory I., Salamon F., Kovacs M., Vargha P., Szekerez O., Speer G., Karadi I., Sikter M., Kaszas E., Dworak O., Gero G., Cseh K.: Expression of tumor necrosis factor (TNF)- α protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF- α , soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. *Eur. J. Endocrinol.*, 2003; 149: 129–135
- [93] Wong V.W., Hui A.Y., Tsang S.W., Chan J.L., Tse A.M., Chan K.F., So W.Y., Cheng A.Y., Ng W.F., Wong G.L., Sung J.J., Chan H.L.: Metabolic and adipokine profile of Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006; 4: 1154–1161
- [94] Wulster-Radcliff M.C., Ajuwon K.M., Wang J., Christian J.A., Spurlock M.E.: Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004; 316: 924–929
- [95] 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
- [96] Yamauchi T., Hara K., Kubota N., Terauchi Y., Tobe K., Froguel P., Nagai R., Kadowaki T.: Dual roles of adiponectin/Acrp30 *in vivo* as an anti-diabetic and anti-atherogenic adipokine. *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.*, 2003; 3: 243–254
- [97] Yamauchi T., Kamon J., Ito Y., Tsuchida A., Yokomizo T., Kita S., Sugiyama T., Miyagishi M., Hara K., Tsunoda M., Murakami K., Ohteki T., Uchida S., Takekawa S., Waki H., Tsuno N.H., Shibata Y., Terauchi Y., Froguel P., Tobe K., Koyasu S., Taira K., Kitamura T., Shimizu T., Nagai R., Kadowaki T.: Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 2003; 423: 762–769
- [98] Yang Q., Graham T.E., Mody N., Preitner F., Peroni O.D., Zabolotny J.M., Kotani K., Quadro L., Kahn B.B.: Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, 2005; 436: 356–362
- [99] Yokota T., Oritani K., Takahashi I., Ishikawa J., Matsuyama A., Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Tenner A.J., Tomiyama Y., Matsuzawa Y.: Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*, 2000; 96: 1723–1732
- [100] You M., Considine R.V., Leone T.C., Kelly D.P., Crabb D.W.: Role of adiponectin in the protective action of dietary saturated fat against alcoholic fatty liver in mice. *Hepatology*, 2005; 42: 568–577
- [101] Younossi Z.M., Jarrar M., Nugent C., Randhawa M., Afendy M., Stepanova M., Rafiq N., Goodman Z., Chandhoke V., Baranova A.: A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Obes. Surg.*, 2008; 18: 1430–1437
- [102] Zahorska-Markiewicz B., Janowska J., Olszanecka-Glinianowicz M., Żurakowski A.: Serum concentration of TNF- α and soluble TNF- α receptors in obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000; 24: 1392–1395
- [103] Zahorska-Markiewicz B., Olszanecka-Glinianowicz M., Janowska J., Kocełak P., Semik-Grabarczyk E., Holecki M., Dąbrowski P., Skorupa A.: Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism*, 2007; 56: 1131–1134

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.