

Gibel gantzatsu ez-alkoholikoa, XXI. mendeko osasun-arazoa

(Non-alcoholic fatty liver disease, a 21st century health-problem)

Itziar Eseberri, Iñaki Milton-Laskibar, Leixuri Aguirre,
Alfredo Fernández-Quintela, María Puy Portillo*

Farmazia eta Elikagaien Zientziak Saila. Farmazia Fakultatea, Arabako Campusa (UPV/EHU)
CIBERobn, Instituto de Salud Carlos III. 28029 Madrid

LABURPENA: Gibel gantzatsu ez-alkoholikoa (GGEA) espektro zabaleko gaixotasuna da, zeinak gaixotasun-multzo bat hartzen baitu barnean, gibel esteatitisk hasi eta gibel-minbiziraino iritsi daitekeena. Haren garapenerako arrisku faktore garrantzitsuenak obesitatea eta intsulinarekiko erresistentzia dira, gaur egun osasun-arazo pandemikoa izatera iritsi direnak. Populazioaren %25ek gibel-esteatosis pairatzen duela uste da: datu hauek gutxi gorabeherakoak dira, gaixotasuna asintomatikoa izanik duen diagnosi zaila baita. Prebalentzia altuko gaixotasuna bada ere, nabarmentzekoa da gaur egun ez dagoela oraindik tratamendu estandarizaturik, ez eta hura has-teko momentu onenari buruzko akordioarik ere. Hala ere, bi dira gaur egun gehien erabiltzen diren tratamenduak: farmakologikoa, non intsulinarekiko erresistentzia hobetzen duten eta pisu galera eragiten duten farmakoak erabiltzen diren, eta dietetikoa, energia murrizketa delarik estrategiarik erabiliena. Bestetik, GGEAren tratamenduan konposatu fenolikoak erabilgarriak izan daitezkeela frogatu da *in vitro* eta *in vivo* egindako ikerketetan. Hala ere, entsegu klinikoetan lortutako emaitzek argi uzten duten bezala, oraindik ere ikerketa gehiagoren beharra dago konposatu fenolikoak gizakietan GGEAren tratamendu gisa erabili ahal izateko.

HITZ GAKOAK: Gibel gantzatsu ez-alkoholikoa (GGEA), obesitatea, diabetesa, tratamendu dietetikoa, konposatu fenolikoak.

ABSTRACT: *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFL) is a wide spectrum illness which is comprised of different hepatic alterations, from steatosis to hepatocellular carcinoma. In this development, obesity and insulin resistance, two health alterations that currently have reached pandemic proportions, are considered as the main risk factors. It is believed that the 25% of the population suffers from hepatic steatosis, although these data is a mere estimation, due to the fact that the illness is asymptomatic and hard to diagnose. In spite of being such a prevalent illness, still today there are neither a standardized treatment nor a consensus regarding the best moment to start treating the illness. Nevertheless, there are two treatment strategies that are mainly used nowadays: the pharmacological treatment (based on the usage of drugs that ameliorate insulin resistance and enhance body weight reduction) and diet (being energy restricted diets the most commonly used ones). Moreover, in vitro and in vivo performed studies have demonstrated that phenolic compounds could also be useful for hepatic steatosis treatment. However, taking into account the results obtained in clinical trials, there is still more research to do in order to use these compounds as a therapeutic tool for hepatic steatosis treatment in humans.*

KEYWORDS: *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), obesity, diabetes, dietary treatment, phenolic compounds.*

* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Iñaki Milton-Laskibar. Farmazia eta Elikagaien Zientziak Saila. Farmazia Fakultatea, Arabako Campusa. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Unibertsitateko ibilbidea, 7, 01006, Vitoria-Gasteiz, Araba. – inaki.milton@ehu.eus – https://orcid.org/0000-0003-4312-9720.

Nola aipatu / How to cite: Eseberri, Itziar; Milton-Laskibar, Iñaki; Aguirre, Leixuri; Fernández-Quintela, Alfredo; Puy Portillo, María (2020). «Gibel gantzatsu ez-alkoholikoa, XXI. mendeko osasun-arazoa»; *Ekaia*, 37, 2020, 11-24. (https://doi.org/10.1387/ekaia.20834).

Jasoa: 10 maiatza, 2019; Onartua: 15 uztaila, 2019.

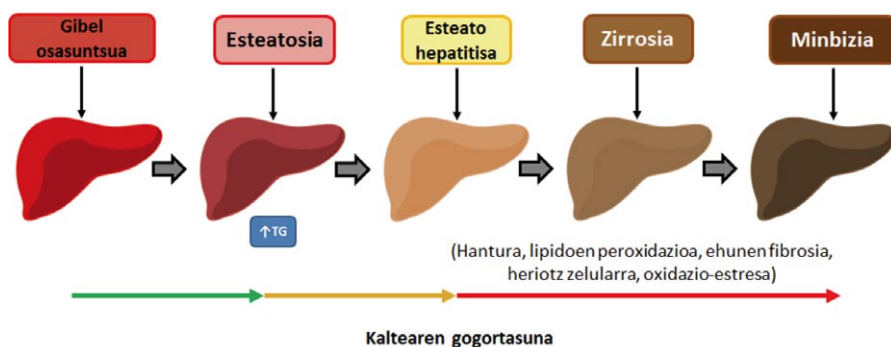
ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2020 UPV/EHU



Obra hau Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

1. SARRERA

Gibel gantzatsu ez-alkoholikoa (GGEA) espektro zabaleko gaixotasuna da, zeinak gaixotasun-multzo bat hartzen baitu barnean: gibel esteatositik hasi eta, hanturazko esteatosi hepatico ez-alkoholikoa, esteato-hepatitisa, zirrosia [1-4] eta zenbait kasutan gibel-minbizia izateraino irits daitekeena (1. irudia) [5,6]. Gibel-esteatosia, gaur egun prebalentzia handiena duen gibel-asaldura da, GGEAren formarik onberena. Adin ezberdinetako pertsonen eragiten dien gaixotasuna da, eta gainpisuarekin eta obesitatearekin duen lotura estua eta prebalentziaren handitze azkarra dela eta, geroz eta osasun-arazo larriagoa bihurtzen ari da, bereziki gizarte garatuetan [6].



1. irudia. GGEAren bilakaera, gibel osasuntsutik minbiziraino.

Gibel-esteatosi ez-alkoholiko terminoa 1980. urtean azaldu zen lehenengoz Ludwig-en eta haren kolaboratzaileen eskutik [7], hauek gibelesko arazoak zituzten pazienteetan diagnostika egiteko erabiltzen zuten biopsia egin ostean. Izan ere, histologiari dagokionez, GGEAk alkoholak eragindako gibelaren kaltearekin antzekotasun handia dauka, baina alkoholik kontsumitzen ez duten (edo gehiegi behintzat kontsumitzen ez duten) pazienteetan agertzen da [8]. Esperimentazio-animalietan, berriz, gibel-esteatosia kimikoki zein histologikoki diagnostikatzen da. Lehenengo kasuan, gibelesko triglizerido (TG) edukia gibelaren pisuaren $\geq 5\%$ denean, gibel-esteatosia dagoela onartzen da. Bigarren kasuan, berriz, irudi-proben bitartez (gibel zatiak tindatuz) hepatozitoek $\geq 5\%$ TG metaketa erakusten dutenean diagnostikatu ahalko da gibel esteatosia dagoela.

Obesitatearekin eta intsulinarekiko erresistentziarekin erlazionatuta dago GGEA, arrisku faktore nagusia bigarrena delarik [9-11]. Izan ere, gibel-esteatosiaren garapeneko lehen urrats gisa proposatu dira, intsulinarekiko erresistentzia dagoen egoeretan (gainpisan eta obesitatean ohikoa),

gibelera sartzen diren gehiegizko gantz-azido askeen (GAA) (gantz-ehuneko gehiegizko lipolisisitiko datozenak) pilaketa gertatzen baita [12]. Hori dela eta, GGEA sindrome metabolikoaren adierazpen hepatikoa dela esan daiteke [8, 13, 14]. Horrez gain, GGEAk badu erlazioa nutrizio parenterarekin, ahuleziarekin, zain-barneko glukosa tratamendurekin, kirurgia abdominalarekin, zenbait drogaren kontsumoarekin eta zenbait konposatu kimikorekin kontaktuan egotearekin ere [15].

2. PREBALENTZIA

Mundu-mailako populazioaren %25 inguruk GGEA pairatzen duela uste da [16]. Hala eta guztiz ere, kontuan hartzekoa da prebalentzia zehazteko dagoen zailtasuna, gaixotasuna oro har asintomatikoa delako eta diagnosi fidagarria egiteko biopsia baten beharra dagoelako. Biopsia egiteko bete behar diren baldintzen inguruan adostasunik ez dagoenez, zaila izaten da gaixotasuna detektatzea [17].

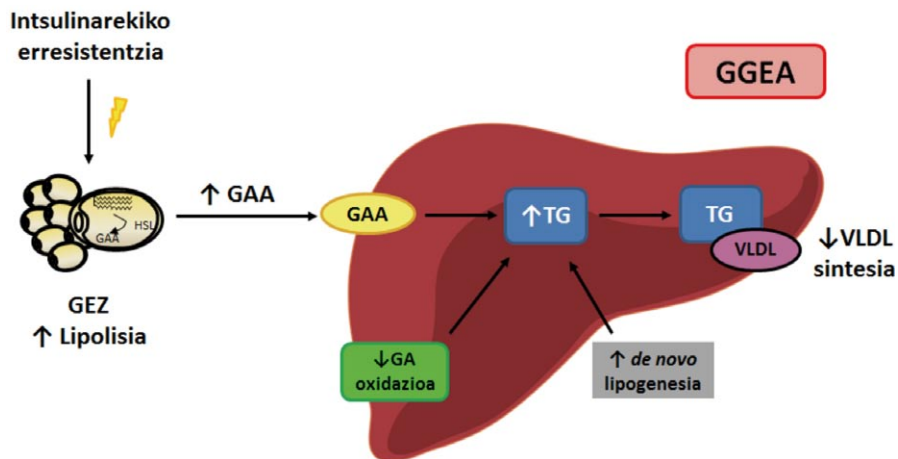
GGEAren prebalentzia obesitatearen eta 2 motako diabetes mellitus-aren prebalentziarekin batera handitu da. Horretaz gain, nabarmentzekoa da gaixotasun hau ez dela soilik helduetan gertatzen, baizik adin-tarte guztietan. Gauzak horrela, zenbait ikerketak ondorioztatu dutenaren arabera, obesitatea pairatzen duten banakoen %74-80k gibel gantzatsua dauka [1, 12, 18].

3 ETIOPATOGENIA

Gaixotasunaren jatorriari edo kausari dagokionez, oro har gibel gantzatsua gaixotasun asintomatikoa izaten da, eta konplikazio gutxi eman ohi ditu. Gainera, gaixotasun onbera da, eta itzulgarria izan daiteke neurri egokiak hartzen badira. Hala ere, kontuan hartu behar da gaixotasunak aurrera egin ahala izaten diren zenbait gertaerak (oxidazio-estresa, hantura, fibrosia eta lipidoen peroxidazioa, kasurako) gaixotasunaren larritasuna handiagotzen dutela (1. irudia) [19].

Gibel gantzatsua garapenak hurrenkera zehatz bati jarraitzen dio: hasteko, hepatozitoen (gibeleko zelulak) zitoplasman gantza metatu egiten da. Hepatozitoen gehiegizko gantz-metaketa hori hainbat faktorek eragin dezakete, baina nagusia intsulinarekiko erresistentzia da, zeina maiz obesitatearekin eta gainpisuarekin batera gertatzen baita, aurretik aipatu moduan. Intsulinarekiko erresistentzia dagoenean, intsulinak gantz-ehun zuriko lipolisia erregulatzeko duen gaitasuna galtzen du. Ondorioz, lipolisia areagotua dago, eta odolera askatzen den GAA kopurua handiagotzen da. Odoleko GAA hauek gibeleraino heltzen dira non TG-ak sintetizatzen

erabiliko diren [8,19,20]. Bestalde, egoera honetan gibelesko gantz-azidoen (GA) oxidazioa murriztua dago, lipidoen *de novo* sintesia (*de novo* lipogenesis) handiagotua eta gibeletik odolera egiten den lipidoen isurketa murriztua (B-100 apolipoproteinaren sintesi baxuagoagatik) (2. irudia). Hori guztia dela eta, giblean gero eta gantz gehiago metatzen da, eta gibel gantzatsua garatu daiteke [20, 21].



2. irudia. Intsulinarekiko erresistentziak gantz-ehun zurian (GEZ) eragiten duen lipolisiaren handitzeak GGEAn duen eragina azaltzeko proposatutako irudia. GGA: gantz-azido askeak; HSL: hormonekiko sentikorra den lipasa; GEZ: gantz-ehun zuria; TG: trigliceridoak; VLDL: oso dentsitate baxuko lipoproteinak.

Gantz-metaketa hau gibel gantzatsuan bilakatzea hainbat faktoreren menpekoa da, hala nola oxidazio-estresa edo lipidoen peroxidazioa. Horiek ez badira gertatzen, gaixotasuna bere horretan mantenduko da, eta onbera eta itzulgarria izango da. Aldiz, estimulu horien presentziak hantura, fibrosia eta zelulen heriotza eragingo dituzte, gaixotasunak aurrera egingo duen osasunerako larriagoak diren egoeretara (esteato-hepatitisa, zirrosia eta gibel-minbizia) [4].

4. DIAGNOSTIKOA

Lehen aipatu bezala, sarritan GGEAk ez du sintomarik azaleratzen, eta diagnostia zaildu egingo du. Hori dela eta, kasu askotan gaixotasun hau antzematen da beste gibel-asaldura batzuk aztertzeko egiten diren proben emaitzen ondorioz, nahigabeko diagnostia hain zuzen [22]. Hala ere, badira GGEAren diagnostikorako espezifikoak diren metodoak ere (1. taula).

1. taula. GGEAren diagnostikorako baliabideak.

Ebaluazio klinikoa

- Miaketa fisiko eta antropometrikoa
- Gehiegizko alkohol kontsumorik ez dagoela ziurtatzea
- Gibel-gaixotasunaren beste kausa batzuk baztertzea

Markatzaile serikoak eta indize biokimikoak

- Proba biokimikoak
- Markatzaile biologikoak eta hantura edo fibrosiaren markatzaileak

Irudi probak

- Ekografia abdominala, erresonantzia magnetikoa
- Ordenagailu bidezko tomografia axiala
- Erresonantzia magnetikoa

Gibel-biopsia

4.1. Ebaluazio klinikoa

- Miaketa fisiko eta antropometrikoa: GGEA pairatzen duten paziente gehienek ez dute sintomarik adierazten diagnostikoan (%50-70), edo zehatzak ez diren sintomak azaltzen dituzte, astenia edo ondoez orokorra, adibidez. Miaketa fisikoan, ohikoa da gibelaren handitzea (hepatomegalia) edo gibelaren gaixotasun larrien adierazleak antzematea [23].
- Gehiegizko alkohol kontsumorik ez dagoela ziurtatzea: gehiegizko alkohol kontsumorik egiten ez dela baieztatzea ezinbestekoa da GGEA diagnostikatzeko orduan. Horretarako, galdetegiak erabiltzen dira, bai pazienteari zein pazientearen familia edo lagunei galdeketak egiteko. Izan ere, ezin daiteke GGEA diagnostikatu pazienteek alkohol gehiegi kontsumitzen badute (>20 g/egun emakumezkoetan eta >30g/egun gizonezkoetan). Zenbait kasutan, pazientearekin edo familiarekin komunikazioa murriztua dagoenean, alkoholismoa adieraz dezaketen parametro analitikoetan oinarritu beharra dago. Gaur egun, alkoholismo kronikoa detektatzeko metodorik sentikor eta fidagarriena transferrinaren analisisian oinarritzen da [23, 24].
- Gibel-gaixotasunaren beste kausa batzuk baztertzea: beste zenbait analisi ere egin behar dira (indize biokimikoak eta immunoserologikoak) beste etiologia batzuk baztertzeko (birikoak, autoimmuneak, metabolikoak edo toxikoak).

4.2. Markatzaile serikoak eta indize biokimikoak

- Proba biokimikoak: GGEAren diagnosirako hainbat proba biokimiko egiten dira, zeinetan odoleko adierazle ezberdinen mailak neurtzen baitira, hala nola transaminasak (alanina aminotransferasa (ALT) eta aspartato aminotransferasa (AST)), bilirrubina, albumina edo ferritina. Hala ere, esan beharra dago datu hauek ez direla GGEA diagnostikatzeko espezifikokoak [25].
- Markatzaile biologikoak eta hanturaren edo fibrosiaren markatzaileak: esteatosia eta fibrosia diagnostikatzeko, hainbat proba ez-inbasibo erabiltzen dira, betiere biopsia saihesteko. Esate baterako, C proteina errektiboa (CPR) gaixotasunaren fase akutuko adierazle bat da, honen odoleko mailaren neurketa GGEA diagnostikatzeko oso erabilgarria delarik [25].

4.3. Irudi-probak

- Ekografia abdominala: ekografia abdominala GGEA diagnostikatzeko lehen aukera izaten da. Teknika honek %60-94 sentikortasunarekin adierazten du esteatosiaren presentzia, nahiz eta sentikortasun hori modu esanguratsuan murrizten den esteatosi maila %30 baino baxuagoa denean [25].
- Ordenagailu bidezko tomografia axiala: larruazalpeko gantz-ehunaren loditasuna eta gibekeko gantza neurtzeko erabiltzen da. Haren erabilera eskasa da: izan ere, mugak ditu fibrosi-mailak neurtzeko orduan. Bestalde, erradiazioa erabiltzen denez, eragozpenak izan daitezke teknika hau zenbait pazientearekin erabiltzean (haurdun dauden emakumeak, kasurako).
- Erresonantzia magnetikoa: gaixotasunaren ebaluazio zehatz eta azkarra egiteko aproposa da, eta %88 inguruko sentikortasuna du [25-27].

4.4. Gibel-biopsia

- GGEA diagnostikatzeko gehien erabiltzen den proba da. Izan ere, pazienteen egoeraren sailkapena egitea ahalbidetzen du, bai hantura- edo fibrosi-mailaren arabera, bai eta zirrosia garatzeko duten arriskuaren arabera. Bestalde, metodo inbasiboa den aldetik, haren erabilpenak eragozpenak aurkezten ditu. Hala eta guztiz ere, gaur egun gehien erabiltzen den diagnosi-proba da, egundaino ez delako garatu biopsiak eskaintzen duen zehaztasun-mailara iristen den probarik [28].

5. TRATAMENDUA

Nahiz eta GGEA prebalentzia handiko osasun-arazoa izan, gaur egun ez dago oraindik tratamendu estandarizaturik. Gainera, horri paziente bakoitzaren kasuan tratamendu egokienari edo tratamendua bera hasteko momentu egokienari buruzko akordiorik ez dagoela gehitu behar zaio. Ondorengo lerroetan, GGEAren tratamendu nahiz hobekuntzarako erabili ohi diren esku-hartzeak biltzen dira.

5.1. Farmakologikoa

GGEAren tratamendu farmakologikoa, intsulinarekiko erresistentzia tratatu eta gorputz-pisuaren galera eragiteko farmakoen erabilera oinarritzen da. Izan ere, lehen aipatu bezala, GGEA obesitatearekin eta intsulinarekiko erresistentziarekin lotura estua duen osasun-arazoa da. Bestalde, kontuan izan behar da GGEAren barruan gaixotasunak larritasun aldakorra izan dezakeela, eta ondorioz, tratamendua ere ezberdina izango dela. Egundaino farmakoeekin egin diren frogetan, gibelesko lipidoen metabolismoan eta intsulinarekiko erresistentzian/2 motako diabetesean eragiten dutenak izan dira gehien erabili direnak. Haietako bat metformina da (2 motako diabetesaren tratamenduan maiz erabilia), zeinak gibelesko lipidoen katabolismoa bideratzen baitu, AMP proteina kinasaren (AMPK) aktibazioa tarteko. GGEAren eragin onuragarriak izan dezakeen beste farmako talde bat tiazolinedionena (TZD) da. Hauek, peroxisomen ugalketak aktibatutako γ hartzailera (PPAR γ) aktibatzen dute gantz-ehunean, zeinek glukosa eta lipidoen metabolismoan, hanturan eta intsulinaren sentikortasunean eragiten baitute, besteak beste. Glukagoiaren antzeko 1 peptidoaren (GLP-1) hartzaileren agonistek AMPKk erregulatutako bide metabolikoak aktibatzen dituzte, autofagia (baraualdian edo beste estimulupean zelulek haien organuluaren kontura egindako ezohiko elikadura) bideratzen dute, erretikulu endoplasmikoaren estresak eragindako apoptosia murrizten dute eta intsulinarekiko sentikortasuna handiagotu. Estatinak (hiperkolesterolemiaren tratamenduan erabiltzen diren farmakoak) ere proposatu dira GGEAren tratamendu farmakologikorako. Izan ere, botika hauek eragiten duten lipido-murrizketak gibelesko entzimen mailen jaitsiera eragin dezakeela uste da. Zoritxarrez, gaur egun oraindik ez dago akordiorik GGEAren tratamendu farmakologiko egoki baten inguruan. Hori lortzeko, ezinbestekotzat jotzen da espresuki osasun-arazo honen tratamendua aurkitzeko diseinatutako ikerketak burutzea [29, 30].

5.2. Dietetikoa

GGEAren tratamendu dietetikoari dagokionez, energia murrizketa (EM) da gehien erabili dena eta emaitza onuragarrienak eragiten dituena.

Esku-hartze dietetiko hau, egunean kontsumitzen diren kalorien %20-40ko murrizketan oinarritzen da, oro har nutriente-ingestio egokiari eutsita. EMk GGEAren tratamenduan dituen efektu onuragarriak animaliekin (karraskariak nagusiki) zein gizakiekin eginiko ikerlanetan probatu dira. Azken hauen artean aipagarria da ikerketa bat, GGEA diagnostikatua zuten pertsonak 6 hilabetez EMn mantentzeak (eguneko 500-1000 kcal-eko murrizketa) haien gibelesko lipido-edukia modu esanguratsuan murriztu zuela egiaztatu zuena [31]. Beste autore batzuek ere [32] antzeko emaitzak lortu zituzten pertsonak denbora-tarte berean %25eko EM batean mantenduta. Animalia eredu esperimentalekin egindako ikerlanek erakutsi dutenez, EMk GGEAn eragindako efektuak hainbat bide metabolikotan eraginez gertatzen dira. Proposatu da EMk *de novo* lipogenesisian garrantzitsuak diren entzimen jarduera murrizten duela gibelean, bai eta lipidoen sintesian parte hartzen duten entzima nagusia ere. Bestalde, TG-en sintesia erregulatzen duten transkripzio-faktoreen espresioan ere eragiten duela ikusi da [33, 34]. Horrez gain, EMk gibelesko gantz-edukia lipofagia izeneko prozesua aktibatuz murrizten duela ikusi da. Autofagia mota honetan, hepatozito barneko lipido tantak tamaina txikiagoko molekuletan degradatzen dira [35]. Ikus daitekeenez, badirudi EM 6-12 hilabetez mantentzeak oro har efektu onuragarriak eragiten dituela GGEAn. Gomendatzen da, halaber, jarduera fisikoa handitzea, gorputz-pisuaren galera lortzeko bideratutako dietekin konbinatuz. Izan ere, ikusi da intentsitate ertaineko jarduera fisikoa (egunean 30-45 minutu ibiltzea, adibidez) insulinarekiko erresistentzia hobetzen duela, B100 apolipoproteinaen jarduera erregulatuz eta, ondorioz, esteatosiaren hobekuntzan modu esanguratsuan eraginez [36]. Horretaz gain, gantz-azido poliasegabeak ere proposatu dira GGEAren tratamendu dietetikoaren barruan. Gantz-azido mota hau peroxisomen ugalketak aktibatutako α hartzailearen (PPAR α) aktibatzailea dela frogatu da. Transkripzio faktore honek, berriz, gibelesko gantz-azidoen oxidazioa bideratzen du, hanturaren aurkako efektuak eragiten ditu, eta, ondorioz, GGEAren tratamenduan erabilgarritzat proposatu da [29]. Horrekin guztiarekin, dieta hipokalorikoaren bidezko pisu-galera eta jarduera fisikoa konbinatzen badira, GGEA duten pazienteen osasunean onura esanguratsua ikus daitezkeela esan daiteke [36]. Hala ere, estrategia hau ez da baliagarria zenbait kasutan. Gorputz masa-indizea (GMI) $>40 \text{ kg/m}^2$ edo $>35 \text{ kg/m}^2$ eta mugikortasun mugatua duten pazienteen kasuan, GGEAren hobekuntza ahalbidetuko duen gorputz-pisu galera eragiteko kirurgia bariatrikoa izan daiteke aukerarik eraginkorrena [36-38].

5.3. Konposatu fenolikoak

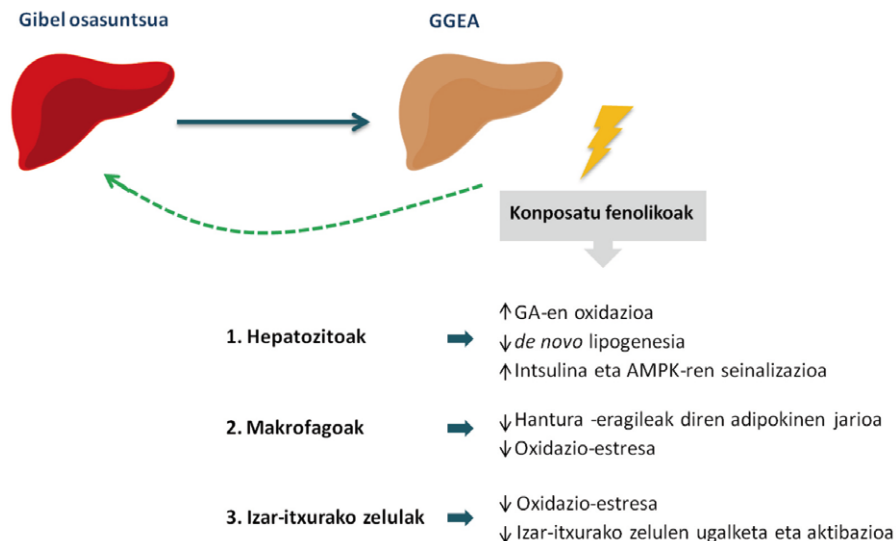
Azkenik, aipatu beharra dago ikerkuntza GGEAren tratamendu dietetikoan lagundu dezaketen estrategia berriagoak aurkitzen ari dela azken urteotan. Horien artean, konposatu fenolikoaren erabilera aurkitu dezakegu.

Konposatu fenolikoak landare-jatorriko elikagaietan aurkitzen diren molekula bioaktiboak dira, zeintzuei osasunerako efektu onuragarri asko esleitu baitzaizkie. Zehazki, polifenolek gibel-babes efektua izan dezaketela ikusi da, GA-en oxidazioaren handitzea, intsulinarekiko erresistentziaren modulazioa eta oxidazio-estresa eta hantura kontrolatzeko duten gaitasunaren harira. Kontuan eduki beharra dago aipatutako faktore patogeniko hauek erabakigarriak direla gantz-akumulazio arin batetik esteato-hepatitis ez-alkoholiko batera igarotzeko [39].

Polifenolek izan dezaketan gibel-babes efektuaren mekanismo molekularrak ezartzeko, oso erabilgarriak izan dira hepatozitoen kultiboekin eta laborategiko animaliekin eginiko ikerketak, hala nola gizakiekin egin diren entsegu klinikoak, azken hauek gutxi izan badira ere [40]. Oro har, konposatu fenolikoek gibel-mailan eragindako hobekuntzak hepatozitoetan, makrofagoetan eta gibelesko izar-itxurako zeluletan ezarri dira [41] (3. irudia). Hepatozitoetan GA-en oxidazioaren suspertzea ikusi da, ikerketa askotan konposatu fenolikoek karnitina 1 palmitoiltransferasa (CPT-1) eta PPAR α geneen espresioa erregulatu egiten dutela ikusi izan delako. PPAR α transkripzio faktoreak GA-en oxidazioan jarduten duten hainbat entzimaren aktibitatea handitzen du, eta CPT-1 entzimak GA-k mitokondriaren barnera garraiatzen ditu, han gertatzen baita euren oxidazioa. Bestetik, *de novo* lipogenesiaren murrizketa eragiten dute, bide metaboliko horretan garrantzitsuak diren entzimen jardura murriztuz. Horrez gain, intsulinaren eta AMPKren seinaleztapenean ere eragiten dute, azken batean GA-en oxidazioa eta *de novo* lipogenesia erregulatuko duten ezinbesteko bide metabolikoak. Bestetik, makrofagoen gain eginiko erregulazioari esker, konposatu fenolikoek hantura eragiten duten adipokinen jarioa, gantz-ehuneko zelulek askaturiko molekulena alegia, eta oxidazio-estresa murriztu egiten dute, lehen aipatu bezala gaixotasunaren arriskua handitzen duten bi faktore garrantzitsu horiek kontrolpean mantenduta. Gibelesko izar-itxurako zelulak modu inaktiboan aurkitu daitezke bizitza osoan zehar, baina gibel-kaltea agertutakoan aktibatu egiten dira, kontrolrik gabe kolagenoa eratu eta zelulen arteko tartera jariatuko dutelarik, egoera patologikoa larrituz. Oxidazio-estresak zelula hauen aktibazioan rol garrantzitsua duela ikusi den aldetik [42, 43], polifenolek oxidazio-estresa murriztuta zelula hauen aktibazioa geldituko dutela postula daiteke.

Azken urteotan egin diren entsegu klinikoek erresberatrola erabili dute dosi eta tratamendu-iraupen ezberdinetan (500 mg, 600 mg edo 3.000 mg-ko gehigarriak; 4, 8 eta 12 aste eta 6 hilabete) [44-46], edo bi landareen erauzkinetako polifenol nahasketak, 150 eta 1350 mg-ko dosietan [47-49]. Gaurdaino egin diren 6 entseguetatik 4-k emaitza positiboak eskuratu dituzte GGEAren tratamenduan, baina modu oso sotilean animalietan eginiko ikerketekin konparatzen baditugu. Gainera, entsegu gutxi izateaz gain, ikerketek hainbat muga aditzera eman dituzte, gibel-biopsia-

rik egin ez zela, adibidez. Hortaz, ikerketa gehiagoren beharra dago benetan konposatu fenolikoek GGEAren tratamenduan positiboki eragin dezaketela irmoki aldarrikatu aurretik.



3. irudia. Konposatu fenolikoek GGEAren hobekuntza eragiteko. GGEA: gibel gantzatsu ez-alkoholikoa; GA: gantz-azidoak; AMPK: AMP proteina kinasa (Rodríguez-Ramiro 2016 artikulutik moldatua).

6. ONDORIOAK

GGEA gaur egungo gizartean gero eta garrantzi handiagoa duen osasun-arazoa bilakatzen ari da, ez bakarrik helduetan, baita haur eta gazteen artean ere. Izatez, gaixotasun honen prebalentziaren gorakada egungo osasun-egoera orokorraren isla dela esan daiteke, non gainpisua eta obesitatea epidemia mailetara heltzen ari baitira, eta bizimodu sedentarioa eta kaloriari aberatsak diren jakien kontsumoa normaltzat hartzen baita. Egoera honen arriskurik handiena, ordea, GGEAk, larriagoak eta itzulezinak izan daitezkeen gibel-arazoetara jotzeko duen ahalmena da. Hori horrela, ezinbestekotzat jotzen da gibel-asaldura honen inguruan neurri egokiak hartzea.

Nahiz eta azken urteetan GGEAri merezi duen garrantzia eman zaion, oraindik ere elikadura eta bizitza-ohitura egokiak eramatea dira honen aurrerantz eta tratamendurako ezagutzen diren neurririk eraginkorrenak. Botikez gain, konposatu fenolikoekin egindako ikerketetan lortutako emaitza positiboek, gero eraginkorragoak diren tratamenduen garapenerako bidea ireki dute. Hala ere, gaur egun argi dagoena da, konposatu hauek

GGEAren tratamenduan modu egoki eta seguru batean erabili ahal izateko ikerketa gehiagoren beharra dagoela.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] LÜCKHOFF H.K., KRUGER F.C., KOTZE M.J. 2015. «Composite prognostic models across the non-alcoholic fatty liver disease spectrum: Clinical application in developing countries». *World J Hepatol*, **7**, 1192-1208.
- [2] PETTINELLI, P., OBREGÓN A.M., VIDELA L.A. 2011. «Molecular mechanisms of steatosis in nonalcoholic fatty liver disease». *Nutr Hosp*, **26**, 441-450.
- [3] REDDY J.K., RAO M.S. 2006. «Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation». *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, **290**, G852-858.
- [4] BROWNING J.D., HORTON J.D. 2004. «Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury». *J Clin Invest*, **114**, 147-152.
- [5] AHMED M. 2015. «Non-alcoholic fatty liver disease in 2015». *World J Hepatol*, **7**, 1450-1459.
- [6] ABD EL-KADER S.M., EL-DEN ASHMAWY E.M. 2015. «Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management». *World J Hepatol*, **7**, 846-858.
- [7] LUDWIG J., VIGGIANO T.R., MCGILL D.B., OH B.J. 1980. «Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease». *Mayo Clin Proc*, **55**, 434-438.
- [8] ANGULO P. 2002. «Nonalcoholic fatty liver disease». *N Engl J Med*, **346**, 1221-1231.
- [9] MORETTO M., KUPSKI C., MOTTIN C.C., REPETTO G., GARCIA TONETO M., RIZZOLLI J., BERLEZE D., DE SOUZA BRITO C.L., CASAGRANDE D., COLOSSI F. 2003. «Hepatic steatosis in patients undergoing bariatric surgery and its relationship to body mass index and comorbidities». *Obes Surg*, **13**, 622-624.
- [10] HSIAO P.J., KUO K.K., SHIN S.J., YANG Y.H., LIN W.Y., YANG J.F., CHIU C.C., CHUANG W.L., TSAI T.R., YU M.L. 2007. «Significant correlations between severe fatty liver and risk factors for metabolic syndrome». *J Gastroenterol Hepatol*, **22**, 2118-2123.
- [11] VIDELA L.A., RODRIGO R., ARAYA J., PONIACHIK J. 2006. «Insulin resistance and oxidative stress interdependency in non-alcoholic fatty liver disease». *Trends Mol Med*, **12**, 555-558.
- [12] AGUIRRE L., PORTILLO M.P., HIJONA E., BUJANDA L. 2014. «Effects of resveratrol and other polyphenols in hepatic steatosis». *World J Gastroenterol*, **20**, 7366-7380.
- [13] FRACANZANI A.L., VALENTI L., BUGIANESI E., ANDREOLETTI M., COLLI A., VANNI E., BERTELLI C., FATTA E., BIGNAMINI D., MAR-

- CHESINI G. *et al.* 2008. «Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes». *Hepatology*, **48**, 792-798.
- [14] FAN J.G., PENG Y.D. 2007. «Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: Asian definitions and Asian studies». *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, **6**, 572-578.
- [15] DUVNJAK M., LEROTIĆ I., BARSIĆ N., TOMASIĆ V., VIROVIĆ JUKIĆ L., VELAGIĆ V. 2007. «Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease». *World J Gastroenterol*, **13**, 4539-4550.
- [16] ARAÚJO A.R., ROSSO N., BEDOGNI G., TIRIBELLI C., BELLENTANI S. 2018. «Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future». *Liver Int*, **38** (Suppl 1), 47-51.
- [17] HARRISON S.A., KADAKIA S., LANG K.A., SCHENKER S. 2002. «Non-alcoholic steatohepatitis: what we know in the new millennium». *Am J Gastroenterol*, **97**, 2714-2724.
- [18] FONG D.G., NEHRA V., LINDOR K.D., BUCHMAN A.L. 2000. «Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver». *Hepatology*, **32**, 3-10.
- [19] LEWIS G.F., CARPENTIER A., ADELI K., GIACCA A. 2002. «Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes». *Endocr Rev*, **23**, 201-229.
- [20] BHATT H.B., SMITH R.J. 2015. «Fatty liver disease in diabetes mellitus». *Hepatobiliary Surg Nutr*, **4**, 101-108.
- [21] MEHTA K., VAN THIEL D.H., SHAH N., MOBARHAN S. 2002. «Non-alcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants». *Nutr Rev*, **60**, 289-293.
- [22] BACON B.R., FARAHVASH M.J., JANNEY C.G., NEUSCHWANDER-TETRI B.A. 1994. «Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity». *Gastroenterology*, **107**, 1103-1109.
- [23] MORENO-SÁNCHEZ D. 2006. «Epidemiology and natural history of primary nonalcoholic fatty liver disease». *Gastroenterol Hepatol*, **29**, 244-254.
- [24] ILAN Y. 2012. «Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis». *World J Gastroenterol*, **18**, 2609-2618.
- [25] FIERBINTEANU-BRATICEVICI C., DINA I., PETRISOR A., TRIBUS L., NEGREANU L., CARSTOIU C. 2010. «Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis». *World J Gastroenterol*, **16**, 4784-4791.
- [26] FESTI D., SCHIUMERINI R., MARZI L., DI BIASE A.R., MANDOLESI D., MONTRONE L., SCAIOLI E., BONATO G., MARCHESINI-REGGIANI G., COLECCHIA A. 2013. «Review article: the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease — availability and accuracy of non-invasive methods». *Aliment Pharmacol Ther*, **37**, 392-400.
- [27] WILSON S.R., ROSEN I.E., CHIN-SANG H.B., ARENSON A.M. 1982. «Fatty infiltration of the liver—an imaging challenge». *J Can Assoc Radiol*, **33**, 227-232.

- [28] ROMERO F.P. 2009. «Will non-invasive testing replace liver biopsy in the diagnosis and follow-up of non-alcoholic steatohepatitis (NASH)? » *Rev Esp Enferm Dig*, **101**, 521-527.
- [29] CERNEA S., CAHN A., RAZ I. 2017. «Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes». *Expert Rev Clin Pharmacol*, **10**, 535-547.
- [30] ALKHOURI N., SCOTT A. 2018. «An Update on the Pharmacological Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Beyond Lifestyle Modifications». *Clin Liver Dis (Hoboken)*, **11**, 82-86.
- [31] ELIAS M.C., PARISE E.R., DE CARVALHO L., SZEJNFELD D., NETTO J.P. 2010. «Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease». *Nutrition*, **26**, 1094-1099.
- [32] LARSON-MEYER D.E., NEWCOMER B.R., HEILBRONN L.K., VOLAUFOVA J., SMITH S.R., ALFONSO A.J., LEFEVRE M., ROOD J.C., WILLIAMSON D.A., RAVUSSIN E. *et al.* 2008. «Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and liver lipids and markers of liver function». *Obesity (Silver Spring)*, **16**, 1355-1362.
- [33] LINDEN M.A., FLETCHER J.A., MEERS G.M., THYFAULT J.P., LAUGHLIN M.H., RECTOR R.S. 2016. «A return to ad libitum feeding following caloric restriction promotes hepatic steatosis in hyperphagic OLETF rats». *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, **311**, G387-395.
- [34] KIM K.E., JUNG Y., MIN S., NAM M., HEO R.W., JEON B.T., SONG D.H., YI C.O., JEONG E.A., KIM H. *et al.* 2016. «Caloric restriction of db/db mice reverts hepatic steatosis and body weight with divergent hepatic metabolism». *Sci Rep*, **6**, 30111.
- [35] SINGH R., KAUSHIK S., WANG Y., XIANG Y., NOVAK I., KOMATSU M., TANAKA K., CUERVO A.M., CZAJA M.J. 2009. «Autophagy regulates lipid metabolism». *Nature*, **458**, 1131-1135.
- [36] KASER S., EBENBICHLER C.F., TILG H. 2010. «Pharmacological and non-pharmacological treatment of non-alcoholic fatty liver disease». *Int J Clin Pract*, **64**, 968-983.
- [37] MINGRONE G., PANUNZI S., DE GAETANO A., GUIDONE C., IACONELLI A., LECCESI L., NANNI G., POMP A., CASTAGNETO M., GHIRLANDA G. *et al.* 2012. «Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes». *N Engl J Med*, **366**, 1577-1585.
- [38] CARLSSON L.M., PELTONEN M., AHLIN S., ANVEDEN Å., BOUSSARD C., CARLSSON B., JACOBSON P., LÖNROTH H., MARGLIO C., NÄSLUND I. *et al.* 2012. «Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects». *N Engl J Med*, **367**, 695-704.
- [39] RODRIGUEZ-RAMIRO I., VAUZOUR D., MINIHAINE A.M. 2016. «Polyphenols and non-alcoholic fatty liver disease: impact and mechanisms». *Proc Nutr Soc*, **75**, 47-60.

- [40] ABENAVOLI L., MILIC N., LUZZA F., BOCCUTO L., DE LORENZO A. 2017. «Polyphenols Treatment in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease». *J Transl Int Med*, **5**, 144-147.
- [41] SALOMONE F., GODOS J., ZELBER-SAGI S. 2016. «Natural antioxidants for non-alcoholic fatty liver disease: molecular targets and clinical perspectives». *Liver Int*, **36**, 5-20.
- [42] NIETO N., FRIEDMAN S.L., GREENWEL P., CEDERBAUM A.I. 1999. «CYP2E1-mediated oxidative stress induces collagen type I expression in rat hepatic stellate cells». *Hepatology*, **30**, 987-996.
- [43] NIETO N., FRIEDMAN S.L., CEDERBAUM A.I. 2002. «Stimulation and proliferation of primary rat hepatic stellate cells by cytochrome P450 2E1-derived reactive oxygen species». *Hepatology*, **35**, 62-73.
- [44] FAGHIHZADEH F., ADIBI P., RAFIEI R., HEKMATDOOST A. 2014. «Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease». *Nutr Res*, **34**, 837-843.
- [45] CHEN S., ZHAO X., RAN L., WAN J., WANG X., QIN Y., SHU F., GAO Y., YUAN L., ZHANG Q. *et al.* 2015. «Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial». *Dig Liver Dis*, **47**, 226-232.
- [46] CHACHAY V.S., MACDONALD G.A., MARTIN J.H., WHITEHEAD J.P., O'MOORE-SULLIVAN T.M., LEE P., FRANKLIN M., KLEIN K., TAYLOR P.J., FERGUSON M. *et al.* 2014. «Resveratrol does not benefit patients with nonalcoholic fatty liver disease». *Clin Gastroenterol Hepatol*, **12**, 2092-2103.e2091-2096.
- [47] CHANG H.C., PENG C.H., YEH D.M., KAO E.S., WANG C.J. 2014. «Hibiscus sabdariffa extract inhibits obesity and fat accumulation, and improves liver steatosis in humans». *Food Funct*, **5**, 734-739.
- [48] GUO H., ZHONG R., LIU Y., JIANG X., TANG X., LI Z., XIA M., LING W. 2014. «Effects of bayberry juice on inflammatory and apoptotic markers in young adults with features of non-alcoholic fatty liver disease». *Nutrition*, **30**, 198-203.
- [49] POULSEN M.K., NELLEMANN B., BIBBY B.M., STØDKILDE-JØRGENSEN H., PEDERSEN S.B., GRØNBAEK H., NIELSEN S. 2018. «No effect of resveratrol on VLDL-TG kinetics and insulin sensitivity in obese men with nonalcoholic fatty liver disease». *Diabetes Obes Metab*, **20**, 2504-2509.