

# Nem alkoholos steatosis/steatohepatitis – 2010

Hagymási Krisztina dr. ■ Lengyel Gabriella dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

*A Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika munkatársai ezzel a dolgozattal emlékeznek Fehér János professzorra, a Klinika volt igazgatójára, aki sokak tanítómestere volt. Embersége, bölcsessége, szeretettelgi egyénisége soha nem felejtendő, mérték és útmutató tanítványai és munkatársai számára.*

A nem alkoholos eredetű zsírmáj és a steatohepatitis a kóros májműködés leggyakoribb oka. A szerzők áttekintik a kórkép fő kóros tényezőit, kialakulásának lehetséges hátterét, klinikumát, valamint a kórisme felállításának nehézségeit. Nagy az igény olyan, nem invazív biomarkerek (TNF- $\alpha$  adiponektin, lipidperoxidáció termékei, citokeratin-18, hialuronsav), pontrendszerek (Fibrotest, APRI), vizsgálatok (Fibroscan) kidolgozására, amelyek a betegség előrehaladását, a gyulladást és a fibrosist jelzik. Mind ez idáig megfelelően hatékony kezelés nem ismert. A terápia részben a kiváltó tényezők eliminálását (testsúlycsökkentés), az anyagcsere zavart (diabetes mellitus, hyperlipidaemia) kezelését célozza meg, részben a májvédelmet (antioxidánsok) helyezi előtérbe. *Orv. Hetil.*, 2010, 47, 1940–1945.

**Kulcsszavak:** biomarker, diagnózis, fibrosis-pontrendszerek, kezelés, kórok, nem alkoholos zsírmáj

## Non-alcoholic steatosis/steatohepatitis – 2010

Non-alcoholic steatosis/steatohepatitis is the most common etiology of abnormal liver function tests. Authors review the etiology, pathomechanism and clinical signs. Possibilities of the diagnosis are also summarized. There is an increasing need to find non-invasive biomarkers (TNF- $\alpha$ , adiponektin, end product of lipid peroxidation, cytoke- ratin-18, hyaluronic acid), score systems (Fibrotest, APRI), methods (Fibroscan), which would detect the progression of the disease, the development of inflammation and fibrosis. There is no proven specific therapy; the aim is the elimination of provoking factors (weight loss), treatment of diabetes mellitus and hyperlipidemia. Besides, liver protection (antioxidants) is important, as well. *Orv. Hetil.*, 2010, 47, 1940–1945.

**Keywords:** biomarkers, diagnosis, etiology, fibrosis score system, non-alcoholic steatosis/steatohepatitis, treatment

(Beérkezett: 2010. szeptember 15.; elfogadva: 2010. október 5.)

### Rövidítések

ALP = alkalikus foszfátáz; ALT = alanin-aminotranszferáz; ANA = antinukleáris antitest; AST = aszpartát-aminotranszferáz; BMI = testtömegindex; CT = komputertomográfia; CYP2E1 = citokróom P4502E1; DGAT = diacil-glicerol-acil-transzferáz; GLP-1 = glükagonszerű peptid-1; IGF-I = inzulinszerű növekedési faktor-I; IL-10 = interleukin-10; LDL = kis denzitású lipoprotein; NAFLD = nem alkoholos zsírmáj; NASH = nem alkoholos steatohepatitis; NK- és NKT-sejtek = természetes ölő/természetes ölő T-sejtek; PNPLA3 = patatin-like phospholipase-domain-containing-3; PPAR- $\gamma$  = peroxiszómaproliferátor aktiválta receptor- $\gamma$ ; SREBP-1c = sterol regulatory element binding protein-1c; TGF- $\beta$  = transzformáló növekedési faktor- $\beta$ ; TNF- $\alpha$  = tumornekrózis-faktor- $\alpha$ ; VLDL = nagyon kis denzitású lipoprotein

A nem alkoholos eredetű zsírmáj (NAFLD) szerzett metabolikus májbetegség, a kóros májműködés leggyakoribb oka. Májzsugor és májelégtelenség kialakulásához vezethet. A hepatocellularis carcinoma egyik kóros tényezője [1, 2].

A metabolikus szindróma része. Az inzulinrezisztenciával jellemzett metabolikus szindrómában a nem alkoholos zsírmáj a leggyakoribb májbetegség. A nem alkoholos steatohepatitis független és erős előrejelzője a metabolikus szindróma kialakulásának. A nem alkoholos zsírmáj az endothelialis diszfunkcióval, a carotisplakk előfordulásával, az intimavastagsággal, a szűrő jelleggel végzett EKG-n talált ischaemiás elváltozásokkal

szoros kapcsolatot mutat. Az NAFLD a metabolikus szindróma kórjólátát rontja [3, 4, 5, 6].

## Előfordulás

Az NAFLD a lakosság 10–24%-át érinti, míg annak egyik alcsoportja, a nem alkoholos steatohepatitis (NASH), ahol a zsírfelhalmozódás mellett gyulladási reakció is látható, a lakosság 2–3%-ánál fordul elő [1, 2].

A nem alkoholos zsírmáj gyakoribb mexikói-amerikaiakban, fehérekhez és afroamerikaiakhoz hasonlítva. Afroamerikaiakban ritkább, mint fehérekben [7].

Halálozása általában 5%-nál kisebb, de azt a társbetegségek is befolyásolják. Az öt-, illetve tízéves túlélés 67, illetve 59% (vs. alkoholos hepatitis 38, illetve 15%). NASH-eredetű cirrhosisban primer májsejtrák 10 év alatt körülbelül 10%-ban fejlődik ki [1, 2].

## Kóroki tényezők

Minden életkorban előfordul, a betegek átlagos életkora 47–53 év. Mindkét nem egyenlő arányban (50–50%) érintett. Csaknem valamennyi beteg (69–100%) elhízott (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>). A betegek nagy százaléka (34–75%) szenved 2-es típusú diabetes mellitusban vagy hyperlipidaemiában (20–81%), a betegek közel fele hypertóniás [1].

Másodlagos okai lehetnek táplálkozási zavarok, vegyszerek, gyógyszerek, hasi sebészeti beavatkozások, idült gyulladási bélbetegségek, veleszületett anyagcsere-betegségek [1].

## Kialakulás

A nem alkoholos steatosis/steatohepatitis kialakulása, a májkárosodás, a progresszió folyamata nem pontosan ismert. Kialakulása két szakaszra osztható („two hits” hypothesis): 1. trigliceridfelhalmozódás a májban; majd 2. másodlagos kóros szabadgyök-felszabadulás, amely gyulladási reakciót és kötőszövet-képződést indít el [1, 8].

A metabolikus szindróma, s így a steatosis kialakulásában is az *inzulinrezisztencia* játsza a központi szerepet. A nagy leptinkoncentráció felelős a macrophagok megjelenéséért, valamint aktivációjáért a zsírszövetben, amelynek az immunrendszer fokozott aktivációja és gyulladás a következménye. Inzulinrezisztenciában az adipocytaktiváció következtében létrejövő fokozott proinflammatorikus adipocitokinelválasztás (TNF- $\alpha$ ) figyelhető meg, amely az inzulinhatást rontja az inzulinreceptor-szubsztrát-1 foszforilációjával. A citokinek a hormonszenzitív lipáz aktiválásával a perifériás lipolízist, valamint a szabadzsírsav-felszabadulást serkentik. A szabad zsírsavak az inzulinreceptor-szubsztrát tirozin foszforilációjának gátlásával, a glükóztranszporter-4

csökkent kifejeződésével az inzulin jelátvivő rendszerét tovább károsítják [4, 5, 9].

A májban létrejövő *zsírsav-felhalmozódás* az NAFLD kialakulásának kezdeti eseménye. Az inzulinrezisztencia a perifériás zsírszövetben a lipolízist, a hepatocytákban a zsírsavfelvételt és a felvett zsírsavak  $\beta$ -oxidációját fokozza, ugyanakkor a lipoprotein-lipáz elégtelensége miatt csökken a szövetek lipoprotein-felvétele. Az inzulin gátolja az apoB100 szintézisét, a VLDL képződését, s így a trigliceridek kiszállítását a májból [8, 10].

A leptinszenzitív diacyl-glicerol-acil-transzferáz (DGAT II) fokozott aktivitása felelős a diacylglicerol/triglicerid arány növekedéséért a májban. Az enzim védőhatása következtében a toxikus szabad zsírsavak a kevésbé toxikus trigliceriddé alakulnak. Elhízott egyéneknél a de novo lipogenezis is fokozott, amelynek hátterében a szterolszabályozó elementkötő fehérje-1c (sterol regulatory element binding protein-1c – SREBP-1c) transzkripciósi faktor, valamint a máj X-receptor és a peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor hyperinsulinaemia előidézte fokozott kifejeződése áll. Az újonnan szintetizálódó szabad zsírsavak a malonil-KoA szintjét emelik, amely a zsírsavak belépését a mitochondriumba gátolja, s így elmarad az oxidáció. A májsejtek felszínén kifejeződő cannabinoid receptorok aktivációja előidézte de novo lipogenezis is szerepet játszhat a májzsírosodás kialakulásában [4, 5].

A zsírsav-felhalmozódás a mikroszomális monooxygenázrendszer indukciója révén *szabadgyök-felszabadulást* eredményez. Szabad gyökök szabadulnak fel a szabad zsírsavak mitokondriális  $\beta$ - és peroxiszómalis  $\omega$ -oxidációja során is. A reaktív oxigéngyökök fokozott felszabadulása lipidperoxidációhoz, malon-dialdehid, hidroxinonenal képződéséhez, proteindenaturációhoz, DNS-károsodáshoz vezet. A lipidperoxidáció termékei az apoB proteolízis serkentésével a VLDL képződését és a trigliceridek exportját gátolják a májból, ezzel a steatosis súlyosbítják. A TNF- $\alpha$ , valamint a TGF- $\beta$  (transzformáló növekedési faktor- $\beta$ ) fokozott kifejeződése a májsejtek necrosisát, gyulladást eredményez, illetve a stellate-sejtek kollagéntermelő myofibroblastokká alakulását, a fibrogenézist fokozza. A szabad gyökös folyamatokat a portális endotoxaemia, a mitokondriális abnormalitások, a csillagsejtek leptintermelése és a mérsékelt vasszaporodás erősíti fel [1, 4, 8, 9].

Az immunrendszer aktivációja fontos szerepet játszik a metabolikus szindróma, az NAFLD kialakulásában, valamint a szervezet gyulladási állapotának fenntartásában. A főbb események: a lipopoliszacharidok, valamint a zsírsavak kiváltotta Kupffer-sejt-aktiváció, komplex-aktiváció, proinflammatorikus mediátorok felszabadulása, NK- (természetes öló) és NKT- (természetes öló T-) sejtek számának és aktivitásának megváltozása, az adaptív immunválasz aktiválása [11].

NAFLD-ben számos, gyakran szubklinikus hormonális eltérést írnak le: hypopituitarizmus, növekedési-

hormon-hiány, alacsony IGF-I- (inzulinszerű növekedési faktor-I-) koncentráció, hypothyreosis, glükokortikoidtúlsúly, ösztrogénhiány, férfiak hypo-, nők hyperandrogenismusa (polycystás ovarium szindróma), amelyek az energia-, a szénhidrátháztartás, valamint a testösszetétel megváltozásán keresztül vezetnek idült májbetegség, nem alkoholos zsírmáj kialakulásához [12].

A zsírsejtek által termelt hormonok közül nemcsak a leptin, hanem az aciláció stimulálta fehérje, valamint az adiponektin is szerepet kapnak a kórfolyamatokban [12].

A nem alkoholos steatosis/steatohepatitis genetikai hátterét, amely a kórképre való hajlamot befolyásolja, vizsgálják: CYP2E1 (citokrom P4502E1), TNF- $\alpha$ , IL-10 (interleukin-10) promotropolimorfizmusok, triacil-glicerol-lipázt kódoló PNPLA3 gén (patatin-like phospholipase-domain-containing-3) variáns, adiponektin, haptoglobin, PPAR- $\gamma$  (peroxiszómaproliferátor aktiváló receptor- $\gamma$ ) koaktivátor 1- $\alpha$ , macrophagmigrációt gátló faktor, valamint a lipidanyagcserében részt vevő egyéb gének polimorfizmusai [2, 5, 8].

## Diagnózis

### Tünetek, fizikális jelek, laboratóriumi eltérések

A betegek körülbelül 90%-a tünetmentes. Az emelkedett transzamináz-aktivitások más okból végzett laborvizsgálatok során derülnek ki.

A jobb bordaív alatti, epigastriális fájdalom, fáradtság, gyengeség a leggyakoribb szubjektív panasz.

A betegek 80%-ában az aminosztransferáz-aktivitások normálisak. Kóros májenzim-aktivitás esetén jellemzőek a normálérték felső határának 2–5-szörösére emelkedett aminosztransferáz-aktivitások (AST, ALT), a hipertrigliceridaemia, a hypercholesterinaemia (1. táblázat) [1].

### Képalkotó eljárások

A diffúz májzsírosodás kimutatására számos képalkotó vizsgálat alkalmas. A hasi ultrahangvizsgálat a legolcsóbb, 83%-os (60–94%) érzékenységgű, 84–95%-os specificitású a 30%-ot meghaladó zsírlerakódás kimutatásában. Elhízottakban a szenzitivitás 49%-ra, a specificitás 75%-ra csökken. Jelentős a vizsgálok közötti különbség is („interobserver variability”) [13].

A komputertomográfia (CT) a májzsírosodás szemi-kvantitatív megítélésére használható. A gyulladás, a necrosis, valamint a fibrosis korai kimutatására nem alkalmas. Érzékenyebb, mint az ultrahang, de költségesebb. A súlyos, 30%-ot meghaladó steatosis kimutatásában érzékenysége 73–100%, fajlagossága 95–100%. A xenon-CT az elzsírosodás súlyosságának objektívebb megítélését teszi lehetővé, a jövő ígéretes lehetősége [13].

1. táblázat | Az NAFLD-re jellemző panaszok, fizikális eltérések, illetve laboratóriumi paraméterek

Panaszok	Esetek százaléka
Panaszmentes	30–40
Jobb bordaív alatti panaszok (fájdalom, diszkomfort)	~50
Fáradtság	<10
Viszketés	~5
Ödéma	<5
Gyomor-bél rendszeri vérzés	ritka
Ascites	ritka
Fizikális jelek	Esetek százaléka
Nincs eltérés	20–30
Elhízás	30–100
Májmegnagyobbodás	50–70
Ödéma	<10
Sárgaság	5
Lépmegnagyobbodás	nagyon ritka
Ascites	nagyon ritka
Laboratóriumi eltérések	Esetek százaléka
AST, ALT (normálérték 4–5-szöröse)	50–90
ALP (normálérték 2-szerese)	~30
AST/ALT<1	~100
Hypertrigliceridaemia	20–80
Bilirubin (↑)	végstádiumban
Albumin (↓)	végstádiumban
Protrombinidő (↑)	végstádiumban
ANA	15–20
szérumferritinszint (>300 mmol/l)	~60
transzferrinszaturáció (>55%)	~20

A legérzékenyebb, de a legköltségesebb, ugyanakkor ionizáló sugárzást nem használó mágneses rezonancia-vizsgálat ritkán segíti a diagnózis felállítását. Súlyos steatosisnál érzékenysége és fajlagossága nagyobb, mint 80–95%, enyhe elzsírosodásnál (5–10%) 85, illetve 100% [13].

A mágnesesrezonancia-spektroszkópia, a kontrasztanyag ultrahangvizsgálat, a kettős energiájú röntgensugár-abszorpciometria a jövőben a diagnózist segíthetik, de egyik képalkotó vizsgálat sem különbözteti meg a steatosis a steatohepatitistól [6].

### Szöveti eltérések

Az NAFLD-ben megfigyelhető szöveti elváltozások három formában jelenhetnek meg: 1. macrovesicularis zsírfelgyulladás (>5%); 2. steatosis gyulladásszerű reakció-

val: lobularis kevert gyulladási infiltráció, a hepatocyták ballonképződése, májsejtnecrosis Mallory-testekkel vagy a nélkül; 3. pericellularis, perisinusoidalis fibrosis vagy cirrhosis. Az elváltozások a 3-as zónában kezdődnek. Az acidophil testek, a lipogranulomák, az enyhe-közepes fokú portalis gyulladás, valamint a perisinusoidalis fibrosis szintén gyakori eltérések lehetnek. Mallory-testek ritkábban fordulnak elő NASH-ban, mint alkoholos steatohepatitisben. Megamitokondriumok és enyhe siderosis szintén jelen lehet. A hisztológiai kép és a kóros májműködési próbák között nincs összefüggés [14].

A különböző szemikvantitatív aktivitási pontrendszerek (Brunt grading system, NASH Clinical Research Network Scoring System) a betegség aktivitásának megítélésére szolgálnak (NAFLD activity score, NAS) [14].

Nincs olyan nem invazív diagnosztikus módszer, amely alkalmas lenne a steatosis és a steatohepatitis elkülönítésére. A jellegzetes szövettani elváltozások ellenére a májbiopszia szükségességét a NASH diagnózisában vita tárgya. A májbiopszia ellen szól a betegség jó prognózisa, a hatékony kezelés hiánya, valamint a biopszia költsége és kockázata (fájdalom, vérzés, perforáció, súlyos szövődmény: 0,3%, fatális szövődmény: 0,01%). Cryptogen hepatitis kizárására, a fibrosis mértékének megítélésére, valamint a prognózis meghatározására a szövettani mintavételt el kell végezni [14].

### Biomarkerek

Számos biomarkert vizsgáltak, mint a betegség súlyossága, a terápiás válasz vagy a kórjóslat lehetséges előrejelzője. A gyulladás és az oxidatív stressz, valamint az apoptózis a fibrosis előremozdító, markereik a vizsgálatok lehetséges célpontjai.

A proinflammatorikus TNF- $\alpha$ , illetve az adiponektin közötti egyensúly felborulása az NASH-t jellemzi [9, 15]. A hs-C-reaktív protein szintjének emelkedése nem csak a gyulladásnak, hanem a fibrosisnak is előrejelzője [16].

A lipidperoxidáció termékei (lipidperoxidok, tiobarbitursav-reaktív termékek, oxidált LDL), az E-vitamin-szint, a glutation-peroxidáz-aktivitás, a Cu-, a Zn-szuperoxid-dizmutáz-aktivitás és az etánkilégzés előrejelző szerepét vizsgálták, változó eredménnyel [17].

A citokeratin-18 apoptózismarker (>395 U/l) specificitása 99,9%, szenzitivitása 85,7% NASH-ban [18].

Nagy az igény olyan nem invazív módon meghatározható paraméterre, illetve azok kombinációjára, amelyek a steatosis a gyulladási elemekkel is jellemzett steatohepatitistől megkülönböztetik (fatty liver index, ActiTest, SteatoTest, NASH Test.)

### A fibrosis nem invazív jellemzése

A fibrosis nem invazív jellemzése szintén intenzív kutatások tárgya. A hialuronsav a súlyos (3–4. fokú) fibrosis

jó előrejelzője. Az endothelin-1 emelkedett koncentrációját mérték NASH-ban egyszerű steatosisal összehasonlítva [19, 20].

A pulzusechó tranziens elasztográfia (FibroScan) a májállomány tömörségét jellemzi. Noninvazív vizsgálat, amellyel a májállomány nagy része jellemezhető kis hibalehetőséggel (érzékenység 87%, fajlagosság 91% a cirrhosist tekintve, illetve 70%, 84% F2-nél súlyosabb fibrosisnál). 8,7 és 10,3 kPa-nál negatív prediktív értéke az F3-nál súlyosabb fibrosis kizárására 95%, 99% [21, 22].

Az NAFLD fibrosispontrendszer, az „Original European Liver Fibrosis” teszt, az „Enhanced Liver Fibrosis” pontrendszer, a FibroMeter, a FibroTest, illetve az APRI segítségével a nem alkoholos zsírmájbetegség súlyossága megítélhető, de alkalmazhatóságuknak megítélésére validált prospektív vizsgálatok szükségesek [22, 23].

### Diagnosztikus kritériumok

A nem alkoholos steatohepatitis kórisméje az alábbi szempontok alapján állítható fel:

1. A napi alkoholbevitel nem haladja meg a 20–40 g-ot (egyes irodalmi adatok szerint férfiakban 20 g/nap, nőkben 10 g/nap).
2. A zsírmáj másodlagos okainak kizárása.
3. Más kórokú idült májbetegség kizárása (hepatitis B, C, autoimmun hepatitis, haemochromatosis, Wilson-kór, alfa-1-antitripszin-hány) [24].

### Terápia

Mind ez idáig megfelelő bizonyítékokkal alátámasztott hatásos kezelés nem ismert. A terápia részben a kiváltó tényezők eliminálását, az anyagcsere-zavar kezelését célozza meg, részben a májvédelmet. A steatosis/steatohepatitis kialakulásában szerepet játszó gyógyszerek szedése kerülendő, csakúgy, mint az alkoholfogyasztás [25, 26].

### Életmód-változtatás

A testsúly fokozatos csökkentése, mozgásterápiával kombinálva, az inzulinrezisztencia javításával a szövettani elváltozásokat mérsékli. A kiindulási testsúly 10%-kal csökkentendő, a csökkentés mértéke 0,45–0,9 kg/hét. A gyors súlyvesztés, a hosszan tartó éhezés kerülendő, mivel az a májelégtelenség kialakulásának kockázatát fokozza. Pontos ajánlások a diéta összetételével kapcsolatban nincsenek, napi 600–800 kalóriabevitel ajánlatos, 45–100 g magas minőségű állati fehérjével, és kevesebb mint 10 g zsírbevitellel, különösen olyan betegek esetében, akik 30%-os testsúlytöbblettel rendelkeznek. A többszörösen telítetlen zsírsavak, táplálkozási rostok fogyasztása az inzulinrezisztenciát javítja [1, 27, 28].



A fizikai aktivitás az inzulinrezisztenciát csökkenti (a glükóztranszporter-4 kifejeződésének fokozásával) és a máj zsírtartalmát előnyösen befolyásolja. Heti 3–5 alkalommal 30 perces mérsékelt vagy nagy intenzitású fizikai aktivitás javasolt [27].

Az elhízás farmakológiai kezelése a diéta és a testmozgás kiegészítő alkalmazásaként jön szóba. A *sibutramin* (10–15 mg/nap) és az *orlistat* (120 mg/nap) 30 kg/m<sup>2</sup>-nél nagyobb BMI esetén, illetve 27 kg/m<sup>2</sup>-nél nagyobb BMI és a testsúlytöbbletchez társuló más kockázati tényezők esetén alkalmazható. A *sibutramin* a monoaminok újrafelvételét gátolva növeli az étkezés utáni teltségérzetet, a szervezet alapanyagcseréjét, csökkenti a táplálékfelvételt, valamint fokozza az energialeadást. Az *orlistat* a gastrointestinális lipázok gátlója, így az enzim nem tudja a táplálékosztály eredetű triglicerideket bontani [27]. A táplálék- és kalóriabevitelt csökkentő szelektív cannabinoidreceptor-1-antagonista *rimonabant* szignifikáns testsúlycsökkentést eredményez (5%/év). A biztonságossági vizsgálatok eredményei azonban nem egyértelműek, további tanulmányok szükségesek [29].

Extrém obes egyéneknél (>35 kg/m<sup>2</sup>) műtéti megoldások is szóba jönnek (jejunoilealis bypass). Műtét után a steatosis és a gyulladásos eltérések regresszióját igazolták. Az esetszám növelése és hosszabb távú követés szükséges [1].

### Szénhidrátháztartás rendezése (inzulinérzékenyítők)

Kis kalóriájú diétás megszorítás és mozgásterápia javasolt, lényeges a vércukorszint rendszeres ellenőrzése.

Az inzulinrezisztencia javítására a biguanidok és a tiazolidindionok alkalmazhatóak.

A *metformin* a májban a glükóztermelés csökkentésével, a vázizomzatban a glükózfelvétel növelésével javítja az inzulinrezisztenciát. A TNF- $\alpha$  kifejeződését csökkenti a májban, a zsírsav-oxidációt serkenti és a lipogenezist gátolja. A *tiazolidindionok* a peroxiszóma-proliferátor-aktivált receptor- $\gamma$ -n keresztül ható inzulinérzékenyítők. A *rosiglitazon*, valamint a *pioglitazon* hosszú távú alkalmazásával kapcsolatban is további vizsgálatok szükségesek [27, 28, 30].

Az energiahomeosztázis és a táplálékfelvétel szabályozásában fontos szerepet betöltő béleredetű peptidok, főleg a *glükagonszerű peptid-1* (GLP-1) is ígéretes terápiás célpontok lehetnek a jövőben. A GLP-1-receptor-agonisták az inzulinszekréciót fokozzák, a glükagonelválasztást gátolják. A GLP-1-receptor-agonistákkal, illetve a GLP-1 bomlását gátló enzimgátlókkal vizsgálatok zajlanak 2-es típusú diabetes mellitusban. A GLP-1-receptor-agonista exendin-4 a májzsírosodást visszafordította állatkísérletekben [27].

### Lipidszintcsökkentés

Lipidszintcsökkentő kezelés (*gemfibrozil*, 600 mg/nap, 4 héten át) a májműködési paraméterek javulását eredményezte. Az antioxidáns hatással is bíró *probucol* (500 mg/nap 6 hónapon keresztül) kettős vak, randomizált, kontrollált vizsgálatban a transzamináz-aktivitások javulásához vezetett [1].

### Antioxidánsok, hepatoprotektív szerek

Számos antioxidáns hatóanyagot vizsgáltak az NAFLD kezelésében, rutinszerű alkalmazásukat nem ajánlják [25]. Lipofil antioxidánsunk az *E-vitamin* (300 mg/nap), a TNF- $\alpha$  és az interleukin-1, -6, -8 expresszióját gátolja a monocytákban, illetve a Kupffer-sejtekben. Megakadályozza a hepaticus kollagén- $\alpha$ -1 gén kifejeződését. Az E-vitamin és pioglitazon, valamint az E- és C-vitamin, illetve urzodeoxikólsav kombinált kezelés hatékonyabbnak tűnik, mint az E-vitamin önmagában. Az *urzodeoxikólsav* (10-15 mg/ttkg/nap) citoprotektív, antioxidáns és immunmoduláns aktivitással bíró hidrofílus epesav. A *betain* az S-adenozilmetionin prekursora, metildonorként a zsírfelhalmozódást csökkenti a májban. Az *N-acetil-cisztein* a glutation előanyagaként hatékony az oxidatív stressz mérséklésében. Az antioxidáns silybin az inzulinrezisztenciát, a steatosis és a fibrosis markereinek szintjét a plazmában csökkenti. A jövőben ígéretes terápiás alternatíva lehet, csakúgy, mint a gyulladáscsökkentő, antioxidáns, antifibroticus hatással rendelkező *S-adenozil-metionin* (600 mg/nap), valamint a szintén antioxidáns, antifibroticus hatású *metadoxin* [1, 27, 28, 31].

### Egyéb lehetőségek

A baktériumok túlnövekedésének a bélben szerepe lehet a nem alkoholos steatohepatitis kialakulásában. A *probiotikumok* a bél immunrendszerén keresztül kedvezően befolyásolják a szervezet védekezőrendszerét (humorális és celluláris immunválasz) [32].

A vasfelesleg eltávolítása *venasectióval* az inzulinrezisztenciát javíthatja, a transzamináz-aktivitásokat mérsékli, a progressziót megelőzheti [28].

### Májtranszplantáció

Végstádiumú NASH-betegekben terápiás alternatíva lehet. Az Amerikai Egyesült Államokban a májátültetések körülbelül 3%-a nem alkoholos steatohepatitis miatt történik. A kimenetel hasonló a más okból végzett májtranszplantáció kimenetelével, bár idősebb, elhízott, magas vérnyomásban, cukorbetegségben szenvedő betegek esetén nagyobb a halálozás (50%/1 év). A transzplantáción átesett betegekben azonban gyakran kifejlődik ismét a steatohepatitis. Öt év után az esetek kétharmadában megjelennek a zsíros elfajulás

jelei, míg más indikáció miatt végzett májtranszplantációban ez az arány 20–25%. Néhány esetben nagyon gyorsan fibrosis is kialakul [1, 33, 34].

### A jövő terápiás lehetőségei

A jövő terápiás lehetőségei közé tartozik az *anti-TNF- $\alpha$ -antitest* (influximab, adalimumab), a TNF- $\alpha$ -produktiót gátló *pentoxifillin*, a plazmamembrán-protein *caveolinok*, az *IL-6-receptor-antitest* (tocilizumab), a májban a de novo lipogenezist csökkentő  $\beta$ -D-fuktóz, az angiotenzin-II-receptor-antagonista *lozartan*, az *aciláció serkentette fehérféle agonistái*, az *adiponektin*, az  $\alpha$ -glükózidáz-gátló *akarabóz*, a *kaspázgátlók*, a *májspecifikus thyreomimetikumok*, az *AMP aktiválta proteinkináz aktiválása*, a *farnezooid X-receptor-agonisták*, valamint a *pregnán X-receptor-agonisták* [7, 27, 35].

### Irodalom

- [1] Hagymási K., Fehér J.: Nem alkoholos steatosis/steatohepatitis. Orv. Hetil., 2005, 146, 1494–1495.
- [2] Erickson, S. K.: Nonalcoholic fatty liver disease. J. Lipid. Res., 2009, 50, S412–S416.
- [3] Fehér J., Németh E., Lengyel G.: A nem alkoholos steatohepatitis (NASH) a metabolikus szindróma része? Orv. Hetil., 2004, 145, 1499–1506.
- [4] Greenfield, V., Cheung, O., Sanyal, A. J.: Recent advances in non-alcoholic fatty liver disease. Curr. Opin. Gastroenterol., 2008, 24, 320–327.
- [5] Cheung, O., Sanyal, A. J.: Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. Curr. Opin. Gastroenterol., 2010, 26, 202–208.
- [6] Neuschwander-Tetri, B. A.: Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. Am. J. Med. Sci., 2005, 330, 326–335.
- [7] Lewis, J. R., Mohanty, S. R.: Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. Dig. Dis. Sci., 2010, 55, 560–578.
- [8] Hijona, E., Hijona, L., Arenas, J. I. és mtsai: Inflammatory mediators of hepatic steatosis. Mediators Inflamm., 2010, 2010: 837419.
- [9] Carter-Kent, C., Zein, N. N., Feldstein, A. E.: Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment. Am. J. Gastroent., 2007, 103, 1036–1042.
- [10] Basaranoglu, M., Kayacetin, S., Yilmaz, N.: Understanding mechanisms of the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. W. J. Gastroenterol., 2010, 16, 2223–2226.
- [11] Valenti, L., Fracanzani, A. L., Fargion, S.: The immunopathogenesis of alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis: two triggers for one disease? Semin. Immunopathol., 2009, 31, 359–369.
- [12] Hagymási K., Reismann P., Rácz K. és mtsai: Az endokrin rendszer szerepe a nem alkoholos zsírmáj kialakulásában. Orv. Hetil., 2010, 150, 2173–2181.
- [13] Fabbrini, E., Conte, C., Magkos, F.: Methods for assessing intrahepatic fat content and steatosis. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care, 2009, 12, 474–481.
- [14] Tiniakos, D. G.: Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2010, 22, 643–650.
- [15] Watanabe, S., Yaginuma, R., Ikejima, K. és mtsai: Liver diseases and metabolic syndrome. J. Gastroenterol., 2008, 43, 509–518.
- [16] Yoneda, M., Mawatari, H., Fujita, K. és mtsai: High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. J. Gastroenterol., 2007, 42, 573–582.
- [17] Madan, K., Bhardwaj, P., Thareja, S. és mtsai: Oxidant stress and antioxidant status among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). J. Clin. Gastroenterol., 2006, 40, 930–935.
- [18] Wieckowska, A., Zein, N. N., Yerian, L. M. és mtsai: In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 2006, 44, 27–33.
- [19] Lydatakis, H., Hager, I. P., Kostadelou, E. és mtsai: Non-invasive markers to predict the liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int., 2006, 26, 864–871.
- [20] Degertekin, B., Ozenirler, S., Elbeg, S. és mtsai: The serum endothelin-1 level in steatosis and NASH, and its relation with severity of liver fibrosis. Dig. Dis. Sci., 2007, 52, 2622–2628.
- [21] Wong, V. W., Vergniol, J., Wong, G. L. és mtsai: Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 2010, 51, 454–462.
- [22] Patel, K.: Noninvasive tools to assess liver disease. Curr. Opin. Gastroenterol., 2010, 26, 227–233.
- [23] Younossi, Z. M., Jarrar, M., Nugent, C. és mtsai: A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Obes. Surg., 2008, 18, 1430–1437.
- [24] Hee, C., Younossi, Z. M.: Nonalcoholic fatty liver disease: A manifestation of the metabolic syndrome, 2008. Clev. Clin. J. Med., 2008, 75, 721–728.
- [25] Socha, P., Horvath, A., Vajro, P. és mtsai: Pharmacological interventions for nonalcoholic fatty liver disease in adults and in children: a systematic review. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 2009, 48, 587–596.
- [26] Musso, G., Gambino, R., Cassader, M. és mtsai: A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 2010, 52, 79–104.
- [27] Méndez-Sánchez, N., Arrese, M., Zamora-Valdés, D. és mtsai: Treating nonalcoholic fatty liver disease. Liv. Int., 2007, 27, 1157–1165.
- [28] Targher, G., Bellis, A., Fornengo, P. és mtsai: Prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Dig. Liver Dis., 2010, 42, 331–340.
- [29] Igaz P., Tulassay Zs.: Az elhízás gyógyszeres kezelése. Magy. Belorv. Arch., 2009, 62, 5–8.
- [30] Caldwell, S. H., Argo, C. K., Al-Osaimi, A. M. S.: Therapy of NAFLD. Insulin sensitizing agents. J. Clin. Gastroenterol., 2006, 40 (Suppl. 1), S61–S66.
- [31] Chang, C. Y., Argo, C. K., Al-Osaimi, M. S. és mtsai: Therapy of NAFLD. Antioxidants and cytoprotective agents. J. Clin. Gastroenterol., 2006, 40 (Suppl. 1), S51–S60.
- [32] Lirussi, F., Mastropasqua, E., Orlando, S. és mtsai: Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. Cochrane Database Syst. Rev., 2007, 24, CD005165.
- [33] Yalamanchili, K., Sadeh, S., Klintmalm, G. B. és mtsai: Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. Liver Transpl., 2010, 16, 431–439.
- [34] Malik, S. M., deVera, M. E., Fontes, P. és mtsai: Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. Am. J. Transplant., 2009, 9, 782–793.
- [35] Musso, G., Gambino, R., Cassader, M.: Emerging molecular targets for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Annu. Rev. Med., 2010, 61, 375–392.

(Hagymási Krisztina dr.,  
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088  
e-mal: hagymasikriszti@freemail.hu)