

A zsírmáj és a globális kardiometabolikus kockázat

Szollár Lajos dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kóréletani Intézet, Budapest

Fehér János professzor azon ritka emberek közé tartozott, akik megközelítették az ideális értelmiségi eszményét. Az értelmiségi sokkal több, mint írástudó, mert az írást olvasni, írni és közvetíteni is tudja. Több mint szakértelmiségi technokrata, mert tudja – szakmáján túlmenően –, hogy nemzetének túlélése java-részt a közös nyelv, közös kultúra és a közös hagyomány megőrzésén múlik.

Az értelmiségi hosszú távú felelősséggel rendelkezik, inkább érték-, mint érdekorientált. Hirdeti az örök emberi ethoszt, a szép, a jó és az igaz antik egységét úgy, ahogy azt a klasszikus görögök a kalokagathia eszméjében megfogalmazták.

A professzor a latin profiteorból származik, amely annyit tesz, hogy hitet vallok, meggyőződést hirdetek. Tudja, hogy sorsa az élethosszan történő tanulás, és tudja, hogy sorsa az élethosszú tanítás és tudja, hogy leginkább és legjobban példájával tud nevelni. Értelmiségi az, aki bármilyen helyzetben, ha hittel hiszi és cselekszi mindazt, amit hisz és cselekszik, megpróbálja tanítványain keresztül önmagát mintegy újratermelni, hiszen a jövő túlélésének egyetlen záloga, hogy a következő generáció ugyanilyen felelős értelmiségi képviselői jobbak legyenek, mint mi voltunk. Ennek hittel való hirdetése is fontos, mert társadalmi szerepe csak így teljesezhet ki.

Jelen sorok írója büszke Fehér János sok évtizedes barátságára, és arra is, hogy sok-sok veretes küldetésében – mások mellett – társa lehetett. Igérjük, hogy dicső tetteit hirdetjük, reneszánsz-kori humanistákat idéző személyét pedig példaként állítjuk az utókor elé.

A nem alkoholos zsírmáj betegség (NAFLD = nonalcoholic fatty liver disease) az „iparilag fejlett” országok felnőtt lakosságának 30%-ában észlelhető. Előrehaladott, súlyosabb formája a nem alkoholos steatohepatitis (NASH = nonalcoholic steatohepatitis), amelyből az esetek 20%-ában cirrhosis alakul ki, a kialakult cirrhosis mintegy 30–40%-a májeredetű halálhoz, elsősorban hepatocellularis carcinomához vezethet. Az NAFLD-t sokan a metabolikus szindróma májbeli manifestációjának tartják, e két jelenség kapcsolatát tekintjük át, különös tekintettel a hasi elhízás, az inzulinrezisztencia, az oxidatív stressz és a csökkent antioxidáns védelem kóros szerepére. A májsejtek triglicerid-tartalmának növekedése együtt jár az egész szervezet, illetve a máj inzulinrezisztenciájával. Klasszikus tyúk-tojás probléma: a lipidlerakódás oka az inzulinrezisztencia, vagy az inzulinrezisztencia az ectopiás lipidfelhalmozódás következménye? A patogenetikai történések egy lehetséges sorrendje: megnövekedett zsírsavfluxus, a májbeli zsírsavkínálat növekedése → VLDL-túltermelődés, atherogen dyslipidaemia → a zsírsavak fokozott oxidációja és peroxidációja, enormis szabadgyök-terhelés → az antioxidáns védekezőrendszer kimerülése → a gyulladást és az immunválaszt kiváltó mediátorok „cunamiszerű” kiáramlása → a fibrosis progressióját elősegítő transzkripció és transzlációs változások → carcinogenesis. Az NAFLD és a metabolikus szindróma egyaránt része a globális kardiometabolikus kockázatnak, így lényeges a korai felismerés, és – amennyiben lehetséges a kezelés – ez ma a metabolikus szindróma részlegeinek kezelési ajánlásaiban testesül meg. Orv. Hetil., 2010, 47, 1946–1950.

Kulcsszavak: nem alkoholos zsírmáj, metabolikus szindróma, steatosis, steatohepatitis, oxidatív stressz, globális kardiometabolikus kockázat

Fatty liver and global cardiometabolic risk

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) can be found in approximately 30% of adults in industrialized societies. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is its most severe histological form and progresses to cirrhosis in 20% of these patients. Once developed, 30% to 40% of patients with cirrhosis will suffer liver-related death. NAFLD is considered the hepatic manifestation of the metabolic syndrome. Recent findings linking the components of metabolic syndrome with NAFLD and the progression to nonalcoholic steatohepatitis will be reviewed; in particular, the role of visceral adipose tissue, insulin resistance, adipocytokines, oxidative stress and diminished antioxidants within the

liver in the exacerbation of these conditions. It is now widely accepted that non-hepatic mechanisms are largely responsible for the development of insulin resistance, which causes hepatic steatosis. Insulin resistance, a key feature of metabolic syndrome, is crucial for NASH development. We have a classical chicken-egg problem: insulin resistance causes hepatic steatosis or vice-versa? A possible sequence of the pathogenetic events is the following: increased free fatty acid supply – increased de novo lipogenesis – triglyceride and VLDL overproduction – atherogenic dyslipidemia- oxidative stress (lipid oxidation and peroxidation) – exhaustion of antioxidant defense system- „Tsunami” of inflammatory cytokines- fibrosis- carcinogenesis. Given the strong association of NAFLD with metabolic syndrome, early recognition, assessment and management are essential. The management emphasizes weight reduction and attention to global cardiometabolic risk factors, similar to recommendations for management of the elements of metabolic syndrome. *Orv. Hetil.*, 2010, 47, 1946–1950.

Keywords: non-alcoholic fatty liver, metabolic syndrome, steatosis, steatohepatitis, oxidative stress, global cardio-metabolic risk

(Beérkezett: 2010. szeptember 15.; elfogadva: 2010. október 12.)

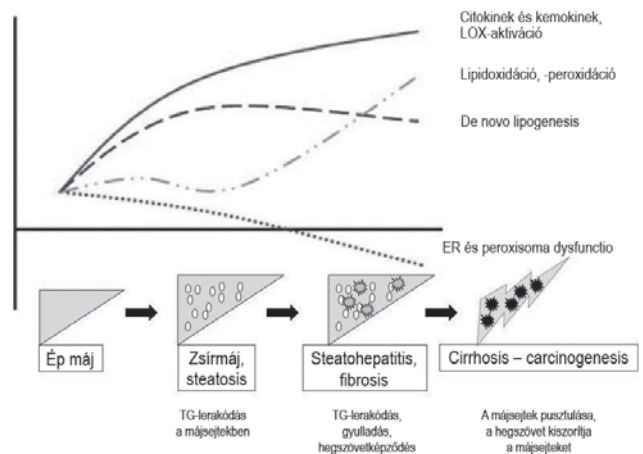
Rövidítések

CM = chylomicron; CRP = c-reaktív protein; DNS = dezoxiribonukleinsav; ER = endoplazmás retikulum; FFA = (free fatty acid) szabad zsírsav; HNE = 4-hidroxi-nonenal; HTG = hypertrigliceridaemia; IFG = (impaired fasting glucose) kóros éhomi vércukorszint; IGT = (impaired glucose tolerance) kóros cukorterhelés; IR = inzulinrezisztencia; IRS = insulin receptor substrate; LOX = lipoxigenáz; MDA = malondialdehid; NAFLD = (nonalcoholic fatty liver disease) nem alkoholos zsírmáj betegség; NASH = (nonalcoholic steatohepatitis) nem alkoholos steatohepatitis; NF- κ B = nukleáris faktor κ B; PAI = plazminogén aktivátor inhibitor; ROS = (reactive oxygen substances) reaktív oxigén gyökök; TG = triglicerid; TGF = (transforming growth factor) transzformáló növekedési faktor; TNF- α = tumornekrózis-faktor- α ; VLDL = very low-density lipoprotein

A nem alkoholos zsírmáj betegség (NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease) elnevezése abból fakad, hogy a régóta ismert alkohol okozta májártalomhoz hasonló szövettani elváltozások bizonyíthatóan absztinenseken vagy alkoholt csak nagyon kis mennyiségben fogyasztókon alakulnak ki. Az NAFLD fogalma a múlt század 80-as éveitől ismert, de csak az utóbbi mintegy 10 évben került az érdeklődés homlokterébe. A kezdeti összefoglalók – a kor divatjának megfelelően – elsősorban a lipidanyagcsere, illetve a szabadgyök-képződés kóros szerepét hangsúlyozták [1, 2, 3, 4, 5]. Kezdeti szakaszára a májsejtek trigliceridtartalmának egyre nagyobb arányú növekedése jellemző (zsírmáj, steatosis). Előrehaladott, súlyosabb formája a nem alkoholos steatohepatitis (NASH = nonalcoholic steatohepatitis), amelyből az esetek 20%-ában cirrhosis alakul ki, a kialakult cirrhosis mintegy 30–40%-a májeredetű halálhoz, elsősorban hepatocellularis carcinomához vezet [6, 7, 8].

E rövid összefoglaló a nem alkoholos zsírmáj betegség (NAFLD = nonalcoholic fatty liver disease) és a metabolikus szindróma kapcsolatának néhány, a lipidológia szempontjából fontos új elemére kívánja felhívni a figyelmet, oly módon, hogy a finomabb részleteket illetően a hivatkozott összefoglalók adnak eligazítást. Az 1. ábra a jellemző szakaszokat mutatja be, a fő lipideltérések időbeli lefutásával együtt [9].

A nem alkoholos zsírmáj betegség (NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease) ötven évvel ezelőtt ritkaságszámba ment, azóta gyakorisága egyre növekszik, becslések szerint a „civilizált” országok felnőtt lakosságának 30, gyermek lakosságának 20%-ában észlelhető. E növekedés meglepő párhuzamot mutat az elhízás, illetve a hasi elhízás prevalenciájának járványszerű emelkedésével, ezért az NAFLD-t sokan a metabolikus szindróma májbeli manifesztációjának tekintik [10, 11, 12].

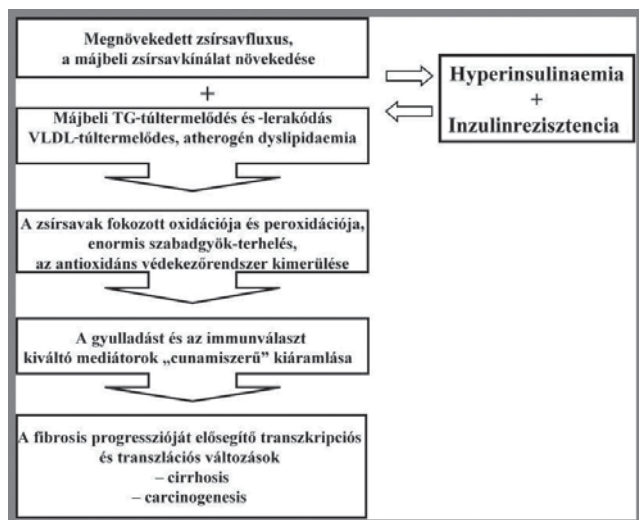


1. ábra | A nem alkoholos zsírmáj betegség stádiumai és jellemző lipideltérései az idő függvényében

A zsírmáj patomechanizmusa

A patogenetikai történések egy lehetséges sorrendjét foglalja össze a 2. ábra. A megnövekedett zsírsavfluxus növeli a máj zsírsavkínálatát, amely TG-túltermelődést és a zsírsejtekben TG-lerakódást hoz létre. Ez együtt jár – legalábbis a zsírmáj kialakulásának kezdeti szakaszában – VLDL-túltermelődéssel és atherogen dyslipidaemiával. A májsejtek trigliceridtartalmának növekedése együtt jár az egész szervezet, illetve a máj inzulinrezisztenciájával. E két jelenség – a kórélettanban nem szokatlan módon – tipikus tyúk-tojás probléma, azaz egyaránt vannak hívei annak, hogy a lipidlerakódást az inzulinrezisztencia okozza [13], mások úgy vélik, hogy az inzulinrezisztencia a de novo lipogenesis következtében létrejövő ectopiás lipidfelhalmozódás következménye [14, 15]. A 3. ábra A) része a metabolikus szindróma klasszikus patogenezt követi, amely szerint hyperinsulinaemia, illetve inzulinrezisztencia állapotában nagymértékben megnő a zsírszövetből származó FFA-leadás, és így nő a máj FFA-felvétele is. A máj triglicerid- és VLDL-termelődése szubsztrátfüggő, tehát gyakorlatilag a rendelkezésre álló FFA mennyiségétől függ [16]. Egy bizonyos határon túl ez ectopiás trigliceridlerakódáshoz vezet, létrehozva a zsírmáj különböző stádiumait [17, 18]. A 3. ábra B) része pont a fordítottját próbálja érzékeltetni, amely szerint a trigliceridlerakódás elsődleges oka a de novo lipidszintézis fokozódása, amely mitokondriális diszfunkció [19, 20], az endoplazmás reticulum stressz [21] révén vagy posztreceptor-szinten [22], ám egyelőre nem minden részletében tisztázott módon hozza létre az inzulinrezisztenciát.

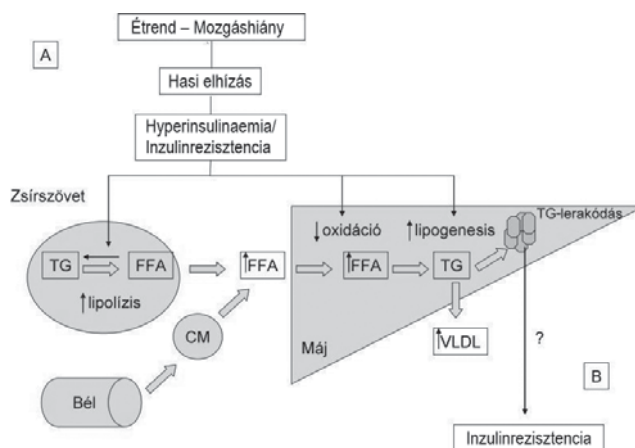
A májbeli trigliceridlerakódás bizonyos értelemben „jótékony” alkalmazkodási reakciónak is tűnik, amely az extrém zsírterhelést igyekszik kompenzálni, ez a folyamat első, úgymond „benignus” szakaszában együtt jár a zsírsavak mitokondriális oxidációjának növekedésével,



2. ábra | A nem alkoholos zsírmáj betegség patomechanizmusának egy lehetséges sorrendje

amely azonban hamar eléri teljesítőképességének felső határát. Többen úgy vélik, hogy a steatosis a „benignus” szakasz, amely a kimerülés után átcsap az immár „malignus” (nekro)inflammációval és fibrosissal járó steatohepatitis állapotába [23, 24].

Az 1. táblázat az NAFLD patogenezt sokat idézett „két csapás” modelljét foglalja össze [25, 26]. A „második” csapás az oxidációs és tárolási kapacitás túlzott nyomása esetén történő újabb, már igen súlyos szövetkárosító mechanizmusokat mutatja. Az oxidáció mellett fokozódik a peroxidáció is, és nagymértékben megnő az oxigénből származó toxikus szabad gyökök mennyisége. A lipidek oxidációja során toxikus aldehid vegyületek (HNE, MDA) is keletkeznek, amelyek egyrészt kimerítik a természetes antioxidáns védekezőrendszer kapacitását, másfelől pedig fehérje- és DNS-káro-



3. ábra | A steatosis és az inzulinrezisztencia „tyúk – tojás” dilemmája

1. táblázat | Az NAFLD patogenezt „két csapás” modellje

Normális, inzulinérzékeny máj	„Első csapás” Centrális elhízás és polifériás IR FFA-fluxus nő Postprandiális HTG De novo lipogenesis (zsírsavsintézis, TG-szintézis, VLDL-szekréció) nő Mitokondriális β -oxidáció csökken
Steatosis Máj-inzulinrezisztencia	„Második csapás” FFA-túlsúly a májban TG-lerakódás a májsejtekben Oxidatív stressz (ROS, HNE, MDA) Lipidperoxidáció fokozódik (ER-mikroszóma: ω -oxidáció és peroxiszóma: β -oxidáció) Gyulladásos citokinek és kemokinek (TNF- α , TNF- β , IL-6, TGF- β , NF- κ B nő, a diponectin csökken)
Steatohepatitis (NASH) Fibrosis	Gyulladás Hepatocytakárosodás Stelláris sejt aktiváció Kollagénszintézis nő
Cirrhosis Carcinogenesis	

sodást okoznak, és az intracelluláris jelátviteli utakat is befolyásolják [27, 28]. A lipidperoxidáció mind a mikroszómában, mind a peroxiszómában nő, emellett mitokondriális diszfunkció és endoplazmás reticulumstressz alakul ki. A steatosis szakaszában tehát már megkezdődik a májsejtek károsodása, amelyet a steatohepatitis szakaszában kifejezett gyulladásos és sejtelhalásos jelenségek is kísérnek, amelyeket jól jelez a gyulladásos citokinek és kemokinek felszaporodott mennyisége [29]. A kialakult sejtkárosodás, cirrhosis és carcinogenesis mechanizmusát és részleteit illetően néhány összefoglaló közleményre utalunk [30, 31].

Zsír máj és a metabolikus szindróma

A metabolikus szindróma a népesség 30–50%-ában fellelhető (a diagnosztikai kritériumoktól függően). Egyike a legveszélyesebb olyan anyagcsere-elváltozásoknak, amelyek az ischaemiás szívbetegség kockázatával járnak. A szindrómában szenvedők atheroscleroticus betegségek iránti fogékonysága és így kockázata 3–4-szer nagyobb, míg a cukorbetegség veszélye – főleg idősebb korban – 6–14-szer nagyobb, mint az egészséges népességé. Kialakulásában három fő patogenetikai tényező fontosságát hangsúlyozzák: az egyik álláspont szerint a visceralis elhízás a döntő elem [32]. A hasi zsírszövet mennyiségének megnövekedése nemcsak energetikailag esik a latba, hanem az általános endokrin „mozgósítás” szerve, amikor is számos hormon és a gyulladásban is érintett mediátor zsírszöveti kiáramlása hozhatja létre a szindróma lényegéhez tartozó alacsony fokozatú gyulladást, annak összes következményével [33].

A második megközelítés a máj inzulinrezisztenciájának elsődlegességét hangsúlyozza [34], és a már említett ectopiás zsírlerakódást vélik a fő oknak.

A harmadik elképzelés az inzulin iránti érzékenység csökkenését tartja elsődlegesnek, de nem világos, hogy a nyilvánvaló örökletes háttér mellett az életmód tényezői (elhízás, fizikai inaktivitás, táplálkozás stb.) hogyan hozzák létre az inzulin iránti érzéketlenséget. Az inzulinreceptor–szignálrendszer–glükóztranszporterek útvonal számos pontjának zavarai lehetnek kóroki tényezők [35, 36, 37].

Régóta ismert a zsírsav–glükóz versengés kapcsán a zsírsav okozta inzulinrezisztencia. A többlet zsírsav az inzulinreceptor-szubsztrát (IRS) foszforilációját az aktivitást biztosító tirozinfoszforilációról a szerin- és threoninláncokra tereli át, ami rezisztenciát hoz létre. A többlet zsírsav növeli a diacilglicerinek koncentrációját, ez pedig olyan jelátviteli utakat erősít, amely szintén rezisztenciát okoz, továbbá a gyulladásos mediátorokon át a tumornekrózis-faktor termelődését is serkenti, ez a harmadik rezisztenciát kiváltó tényező [38].

A metabolikus szindróma neuroendokrin rendszert érintő patomechanizmusa [39, 40] szerint arra hajlamosakban a pszichoszociális stresszorokra adott

„distressz” válasz is lehet súlyosbító, esetleg kiváltó ok, hiszen ennek kulcseleme a tartósan magas zsírsav-koncentráció.

A stressz okozta védekezőreakció fontos eleme az inzulinrezisztencia, amely a tárolási kapacitás „háttérbe” szorítása mellett a szervezet összes tartalékát az ártó behatás ellen mozgósítja, így a hipertónia, a dyslipidaemia stb. egyaránt lehet a nagy zsírsavfluxus következménye [41, 42].

Zsír máj és a globális kardiometabolikus kockázat

Nem hagyható azonban figyelmen kívül, hogy az NAFLD nemcsak a májeredetű halálokokra predesztinál, hanem – a metabolikus szindróma révén – növeli a globális kardiometabolikus kockázatot, amely szerint többszöröseire növekszik mind a cardiovascularis betegségek, mind a cukorbetegség, illetve szövődményei okozta halálozás is [43, 44, 45, 46].

A globális kardiometabolikus kockázat [47, 48, 49, 50, 51] magába foglalja a „klasszikus” kockázatok (magas vérnyomás, koleszterinszintek, dohányzás), *valamint az „új”* elemeket: metabolikus szindróma, kövérség, hasi elhízás, inzulin iránti érzéketlenség, szénhidrátanyagcsere-zavar (IFG vagy IGT), trigliceridszint stb., továbbá a proinflammatorikus és prothromboticus kockázatjelzők (például fibrinogén, homocisztein, CRP és PAI1) összességét. Úgy tűnik, hogy a globális kockázatot jelző elemek közé a nem is nagyon távoli jövőben bekerülhet a zsír máj is. Ez a cluster („nyaláb”) arra hívja fel az orvos figyelmét, hogy ha akár csak egyet is észlel a felsoroltak közül, azonnal keresse a többit is a betegénél. A kockázat annál nagyobb, minél több van jelen, és ennek megfelelően haladéktalanul el kell kezdenie a szakma éppen érvényes szabályai és előírásai szerinti megfelelő preventív intézkedéseket és/vagy a kezelést.

Irodalom

- [1] *Fehér J.*: A nem alkoholos steatohepatitis. *Orv. Hetil.*, 2002, *143*, 1875–1877.
- [2] *Werling K.*: Nem alkoholos eredetű zsír máj. *Hippocrates*, 2003, *5*, 6–9.
- [3] *Szollár L.*: A máj kórétana. In: *Hepatology*. Szerk.: *Fehér J., Lengyel G.* Medicina Kiadó, Budapest, 2001, 90–121.
- [4] *Szollár L.*: Dyslipidaemia és metabolikus szindróma. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 2003, *8*, 103–109.
- [5] *Perlemuter, G., Bigorgne, A., Cassard-Doulicier, A. M. és mtsa.*: Nonalcoholic fatty liver disease: from pathogenesis to patient care. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2007, *3*, 458–469.
- [6] *Liou, I., Kowdley, K. V.*: Natural history of nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2006, *40*, S11–S16.
- [7] *El-Zayadi, A. R.*: Hepatic steatosis: A benign disease or a silent killer. *World J. Gastroenterol.*, 2008, *14*, 4120–4126.
- [8] *Reddy, J. K., Rao, M. S.*: Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2006, *290*, G852–G858.

- [9] Puri, P., Wiest, M. M., Cheung, O. és *mtsai*: The plasma lipidomic signature of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2009, 50, 1827–1838.
- [10] Fehér J., Németh E., Lengyel G.: A nem alkoholos steatohepatitis (NASH) a metabolikus szindróma része? *Orv. Hetil.*, 2004, 145, 1499–1506.
- [11] Kotronen, A., Yki-Jarvinen, H.: Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008, 28, 27–38.
- [12] Rector, R. S., Thyfault, J. P., Wei, Y. és *mtsai*: Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: An update. *World J. Gastroenterol.*, 2008, 14, 185–192.
- [13] McCullough, A. J.: Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2006, 40, S17–S29.
- [14] Postic, C., Girard, J.: Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J. Clin. Invest.*, 2008, 118, 829–838.
- [15] Fodor M.: A zsírmáj szerepe a metabolikus szindróma kialakulásában. *Orv. Hetil.*, 2010, 151, 1430–1433.
- [16] Adiels, M., Olofsson, S.-O., Taskinen, M.-R. és *mtsai*: Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008, 28, 1225–1236.
- [17] Byrne, C. D., Olufadi, R., Bruce, K. D. és *mtsai*: Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Sci.*, 2009, 116, 539–564.
- [18] Fülöp P., Paragh Gy.: A steatosis kialakulásának patomechanizmusai. *Orv. Hetil.*, 2010, 151, 323–329.
- [19] Sato, N.: Central role of mitochondria in metabolic regulation of liver pathophysiology. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, 22, S1–S6.
- [20] Kim, J.-A., Wei, Y., Sowers J. R.: Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circ. Res.*, 2008, 102, 401–414.
- [21] Flamment, M. L., Kammoun, H. L., Hainault, I. és *mtsai*: Endoplasmic reticulum stress: a new actor in the development of hepatic steatosis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2010, 21, 239–246.
- [22] Semple, R. K., Sleight, A., Murgatroyd, P. R. és *mtsai*: Postreceptor insulin resistance contributes to human dyslipidemia and hepatic steatosis. *J. Clin. Invest.*, 2009, 119, 315–322.
- [23] Tsukamoto, H., She, H., Hazra, S. és *mtsai*: Fat paradox of steatohepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, 23, S104–S107.
- [24] Cusi, K.: Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin. Liver Dis.*, 2009, 13, 545–563.
- [25] Day, C. P., James, O. F.: Steatohepatitis: a tale of two „hits”? *Gastroenterology*, 1998, 114, 842–845.
- [26] Gan, S. K., Leon, A., Watts, A. és *mtsai*: The trials and tribulations of the treatment of nonalcoholic fatty-liver disease. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2008, 19, 592–599.
- [27] Poli, G., Biasi, F., Leonarduzzi, G.: 4-hydroxynonenal-protein adducts: A reliable biomarker of lipid oxidation in liver diseases. *Mol. Aspects Med.*, 2008, 29, 67–71.
- [28] Poli, G., Schaur, R. J., Siems, W. G. és *mtsai*: 4-hydroxynonenal: a membrane lipid oxidation product of medicinal interest. *Med. Res. Rev.*, 2008, 28, 569–631.
- [29] 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. Gastroenterol.*, 2008, 103, 1036–1042.
- [30] Chang, C. Y., Argo, C. K., Al-Osaimi, A. és *mtsai*: Therapy of NAFLD. Antioxidants and cytoprotective agents. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2006, 40, S51–S60.
- [31] Cheung, O., Sanyal, A. J.: Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2009, 25, 230–237.
- [32] Fabbrini, E., Sullivan, S., Klein, S.: Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic and clinical implications. *Hepatology*, 2010, 51, 679–689.
- [33] Rizvi, A. A.: Cytokine biomarkers, endothelial inflammation and atherosclerosis in the metabolic syndrome: emerging concepts. *Am. J. Med. Sci.*, 2009, 338, 310–318.
- [34] Haas, J. T., Biddinger, S. B.: Dissecting the role of insulin resistance in the metabolic syndrome. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2009, 20, 206–210.
- [35] Despres, J.-P., Lemieux, I.: Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 2006, 444, 881–887.
- [36] Despres, J.-P., Lemieux, I., Bergeron, J. és *mtsai*: Abdominal obesity and the metabolic syndrome: Contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008, 28, 1039–1049.
- [37] Bruce, K. D., Byrne, C. D.: The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder. *Postgrad. Med. J.*, 2009, 85, 614–621.
- [38] Samuel, V. T., Petersen, K. F., Shulman G. I.: Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet*, 2010, 375, 2267–2277.
- [39] Kékes E., Czuriga I.: Metabolikus szindróma. Klinikai kép, diagnózis, patomechanizmus. *LAM*, 2004, 14, 7–16.
- [40] Hagymási K., Reismann P., Rácz K. és *mtsai*: Az endokrin rendszer szerepe a nem alkoholos zsírmáj kialakulásában. *Orv. Hetil.*, 2009, 150, 2173–2181.
- [41] Savage, D. B., Petersen, K. F., Shulman, G. I.: Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol. Rev.*, 2007, 87, 507–520.
- [42] Savage, D. B., Semple, R. K.: Recent insights into fatty liver, metabolic dyslipidaemia and their links to insulin resistance. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2010, 21, 329–336.
- [43] Zámolyi K.: Az intraabdominalis adipositas szerepe a cardiovascularis betegségek kialakulásában. *LAM*, 2006, 16, 729–736.
- [44] Ábel T., Fehér J.: A nem alkoholos zsírmáj és a szív-ér rendszeri kockázat. *Orv. Hetil.*, 2008, 149, 1299–1305.
- [45] Nádás J., Jermendy Gy.: A metabolikus szindrómától a kardiometabolikus kockázat fogalmáig. *Orv. Hetil.*, 2009, 150, 821–829.
- [46] Halmos T., Suba I.: A metabolikus szindróma koncepciójának változása. *LAM*, 2010, 20, 21–30.
- [47] Arsenault, B. J., Pibarot, P. és Després, J.-P.: The quest for the optimal assessment of global cardiovascular risk: are traditional risk factors and metabolic syndrome partners in crime? *Cardiology*, 2009, 111, 35–49.
- [48] Szollár L.: A globális kardiometabolikus kockázat elmélete és diagnosztikai lehetőségei. *Orvosképzés*, 2008, 4, 298–299.
- [49] Szollár L.: IV. Magyar Kardiiovaszkuláris Konszenzus Konferencia 2009. – Ajánlásunk az elmúlt két év európai törekvéseinek tükrében. *Metabolizmus*, 2010, 8, 4–8.
- [50] Gerő L.: Kardiiovaszkuláris kockázati tényezők vagy metabolikus szindróma?. *Orvosképzés*, 2010, 2, 97–184.
- [51] Farsang Cs.: A kardiometabolikus kockázat. *Metabolizmus*, 2010, 8, 16–18.

(Szollár Lajos dr.,
Budapest, Nagyvárad tér 4., 1089
e-mail: szollaj@net.sote.hu)