

A májelzsírosodás nem invazív jellemzésének lehetőségei

Egresi Anna oh. ■ Lengyel Gabriella dr. ■ Hagymási Krisztina dr.

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

A májat érő különböző károsító hatások miatt (fertőző ágensek, anyagcserezavarok, nem megfelelő táplálkozás, elhízás, toxikus ártalmak, autoimmun folyamatok) kóros májműködés, májkárosodás jön létre, amely a máj elzsírosodásához, illetve kötőszövetes átépüléséhez vezethet. A májműködés zavarainak leggyakoribb okai a hepatitis B- és C-vírusok, az alkoholfogyasztás, illetve a nem alkoholos zsírmájbetegség. Napjainkban a májbetegségek kórisméjének arany standardja a szövettani vizsgálat. A májbiopszia veszélyei és szövődményei miatt azonban világszerte nagy az igény olyan, nem invazív jelzőmolekulák, pontrendszerek kidolgozására, képalkotó eljárások fejlesztésére, amelyek az elzsírosodás mértékét, illetve későbbiekben a betegség lefolyását, a gyulladási aktivitást és a fibrosis fokát is jól jelzik. A szerzők összefoglaló közleményükben áttekintik a májelzsírosodás nem invazív jellemzésének lehetőségeit. Bemutatják a próbák mutatóit (pozitív, negatív prediktív érték, érzékenység, fajlagosság). Kitérnek a képalkotó eljárások klinikai alkalmazásaira is. Az ismertetett módszerek közül több hasznos, nem invazív eljárás a steatosis értékelésében, a betegség lefolyásának és a terápiás válasz nyomon követésében, de pontos megítélésükre további vizsgálatok szükségesek. *Orv. Hetil.*, 2015, *156*(14), 543–551.

Kulcsszavak: májelzsírosodás, steatosis hepatis, nem invazív próbák, képalkotó eljárások

Non-invasive assessment of fatty liver

As the result of various harmful effects (infectious agents, metabolic diseases, unhealthy diet, obesity, toxic agents, autoimmune processes) hepatic damage may develop, which can progress towards liver steatosis, and fibrosis as well. The most common etiological factors of liver damages are hepatitis B and C infection, alcohol consumption and non-alcoholic fatty liver disease. Liver biopsy is considered as the gold standard for the diagnosis of chronic liver diseases. Due to the dangers and complications of liver biopsy, studies are focused on non-invasive markers and radiological imaging for liver steatosis, progression of fatty liver, activity of the necroinflammation and the severity of the fibrosis. Authors review the possibilities of non-invasive assessment of liver steatosis. The statistical features of the probes (positive, negative predictive values, sensitivity, specificity) are reviewed. The role of radiological imaging is also discussed. Although the non-invasive methods discussed in this article are useful to assess liver steatosis, further studies are needed to validate to follow progression of the diseases and to control therapeutic response.

Keywords: liver steatosis, fatty liver, non-invasive methods, radiological imaging

Egresi, A., Lengyel, G., Hagymási, K. [Non-invasive assessment of fatty liver]. *Orv. Hetil.*, 2015, *156*(14), 543–551.

(Beérkezett: 2015. január 20.; elfogadva: 2015. február 19.)

Rövidítések

AFLD = alkoholos zsírmájbetegség; AGA = American Gastroenterological Association; ALP = alkalikus foszfátáz; ALT = alanin-aminotranszferáz; AST = aszpartát-aminotranszferáz; ATP = adenzin-trifoszfát; BMI = testtömegindex; CAP = controlled attenuation parameter; CT = komputertomográfia; DALY = (disability adjusted life years) elveszített potenciális

életévek; EASL = European Association for the Study of the Liver; ETC = elektrontranszportlánc; FXR = farnesoid X receptor; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; IL-10 = interleukin-10; LDL = kis denzitású lipoprotein; LXR = máj X receptor; MRI = mágneses rezonancia képalkotás; MRS = mágneses rezonancia spektroszkópia; NAFLD = nem alkoholos zsírmáj; NASH = nem alkoholos steatohepati-

tis; NPÉ = negatív prediktív érték; PPAR = peroxiszómaproli ferátor aktiváló receptor; PPÉ = pozitív prediktív érték; PXR = pregnán X receptor; ROS = reaktív oxigén-gyökök; SREBP-1c = sterol regulatory element binding protein-1c; TE = tranziens elasztográfia; TGF- β = transzformáló növekedési faktor- β ; TNF- α = tumornekrózis-faktor- α ; UH = ultrahang, VLDL = nagyon kis denzitású lipoprotein

A májelzsírosodás (steatosis hepatis) a lipidek felhalmozódása a májsejtek citoplazmájában. Ha a májsejtek trigliceridtartalma meghaladja az 5%-ot, zsíros degenerációról, míg ha az elzsírosodás a májsejtek több mint 50%-át érinti, zsírmájról beszélünk [1]. A zsírmáj kialakulásának számos oka lehet, leggyakoribb kóroki tényezők az elhízás, a hyperlipidaemia és az inzulinrezisztencia (nem alkoholos zsírmájbetegség, non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD), a hepatitis-vírusfertőzések és az alkoholfogyasztás (alcoholic fatty liver disease – AFLD). A májelzsírosodás másodlagos okait az 1. táblázat ismerteti [2]. A zsírmáj előfordulása mágneses rezonanciával mérve 35% az átlagnépességben, elhízottakban 75% [3]. A máj elzsírosodása a lakosság 3–5%-ában vezet kóros transzaminázértékekkel és/vagy fibrosissal jellemzett nem alkoholos steatohepatitishez (NASH) [3]. A steatosis a más kóroki tényezők által okozott májkárosodás súlyosságát és kórlefolyását, valamint a terápia kimenetelét is befolyásolja. A társuló gyulladás és a kötőszövetes átalakulás végül májsugorhoz vezethet [3].

A különböző kórokú zsírmáj kórisméjének arany standardja a szövettani vizsgálat, amelynek során kimutatásra kerül az elzsírosodás mértéke, a társuló necroinflammatio és kötőszövet-felzaporodás, -átépülés. A májbiopszia invazív beavatkozás. A betegek 30%-a érez fájdalmat a mintavétel után [4]. A szövödmények (vérzés, epecsorgás, légmell) előfordulása 0,3–0,6%, a beavatkozás halá-

lozása 0,009–0,12 [4]. A májbiopsziát korlátozó ellenjavallatok és szövödményei miatt világszerte intenzív kutatás folyik nem invazív vizsgálati módszerek után, amelyek nemcsak az elzsírosodást, hanem a társuló gyulladást, az oxidatív stresszt, a májsejtelhalást, a kötőszövetes átalakulást is jellemeznék. Az ideális biomarker a lakosság szűrésére, a steatosis mértékének meghatározására és a terápia monitorozására lenne alkalmas. További nem invazív vizsgálati lehetőséget képeznek a képalkotó eljárások: az ultrahangvizsgálat, a controlled attenuation parameter (CAP), a komputertomográfia és a mágneses rezonancián alapuló módszerek.

A szerzők összefoglaló közleményükben ismertetik és összehasonlítják a májelzsírosodás, illetve progresszióját jelző nem invazív mutatók, képalkotó eljárások statisztikai jellemzőit, kitérve klinikai hasznukra is.

HCV és a májelzsírosodás

A hepatitis C-vírus (HCV) jelentős egészségügyi probléma. Világszerte 170 millióan fertőzöttek [5]. Magyarországon lakosságának 0,7%-a, mintegy 70 000 egyén lehet fertőzött hepatitis C-vírussal [6].

Idült hepatitis C-vírussal fertőzött betegek májszöveti mintáiban 50%-ban (40–88%) mutatható ki a máj elzsírosodása [3]. Számos tényező vezet a HCV-hez kapcsolt steatosis kialakulásához: elhízás, 2-es típusú diabetes mellitus, idősebb életkor, alkoholfogyasztás. Sejtkultúrákban és transzgenikus egerekben a vírus direkt steatogenicus hatását is leírták [3]. Az 1-es és a 3-as genotípus direkt elzsírosodást okozó hatása ismert. A 3a genotípussal fertőzöttekben a májelzsírosodás mértéke korrelál a májban és a szérumban mérhető vírusszinttel. Az elzsírosodás csökken sikeres kezelés hatására, ismételt víruszaporodásnál újra kialakul [3]. A HCV magfehérjeje több jelátviteli utat is befolyásolhat, így a HCV három ponton is beavatkozhat a zsírsavanyagcserébe: fokozza a zsírsavszintézist, csökkenti a lebontásukat, valamint csökkenti a lipoproteinszekréción. Metabolikus elzsírosodás esetén a vírus indirekt módon a metabolikus X-szindrómával összefüggő utakon hozhat létre steatosis. Ebben a formában a zsírmáj a sikeres antivirális terápia ellenére is megmaradhat [7].

A májelzsírosodás az antivirális kezelésre adott választ rontja [7].

HBV és májelzsírosodás

Világszerte 360 millióan szenvednek idült HBV-fertőzésben [5]. A magyar lakosság 0,5–0,7%-át sújtja HBV [8].

Gyakran lehet májelzsírosodást kimutatni hepatitis B-vírussal fertőzött betegekben is. Kevésbé gyakori, mint HCV-fertőzésben, előfordulása 18–27% [9]. Számos vizsgálat azt erősítette meg, hogy a metabolikus tényezők (elhízás, hyperlipidaemia, inzulinrezisztencia) játszanak szerepet a zsírmáj kialakulásában idült HBV-fertő-

1. táblázat | A májelzsírosodás másodlagos okai [2]

Macrovesicularis steatosis	Microvesicularis steatosis
Alkoholfogyasztás	Reye-szindróma
Hepatitis C (3-as genotípus)	Terhesség alatt fellépő akut zsírmáj
Wilson-kór	HELLP-szindróma
Lipodystrophia	Anyagcsere zavarak (például: lecitin-koleszterol-aciltranszferáz- [LCAT-] elégtelenség)
Éhezés	Gyógyszerek (például: valproát, antiretrovirális szerek)
Parenteralis táplálás	
Abetalipoproteinaemia	
Gyógyszerek (például: amiodaron, methotrexát, szteroidok)	

zésben, a vírus közvetlen zsírosodást okozó hatása nem ismert [9, 10, 11]. A steatosis a HBV kórlefolását súlyosbítja [3].

Alkoholfogyasztás és májelzsírosodás

2010-ben az alkoholos májbetegségek 493 300 halálestet és 14,5 millió, alkoholos cirrhosis miatt elveszített potenciális életévet (DALY = disability adjusted life years) eredményeztek világszerte [12].

Az alkohol, a hepatitis C-vírus-fertőzés után, az idült májkárosodás második leggyakoribb oka a fejlett országokban, a májcirrhosisok 25%-ában játszik szerepet [12]. Az alkohol okozta májkárosodás kórisméje felállítható, ha férfiaknál a napi alkoholbevitel a 20–40 g-ot, nőknél a 20 g-ot meghaladja. Az alkohol okozta károsodás célszerve, az alkohol lebontásában betöltött szerep révén, a máj. Az alkohol és metabolitjai (acetaldehid-acetát, zsírsavak etanolészterei, etanol-fehérje adduktok) hepatotoxicus vegyületek. Az alkohol okozta májkárosodás spektruma színes a steatosison keresztül a gyulladáson át a fibrosisig, majd cirrhosisig. A májkárosítás kórformata több útvonalon történik, amelyben gyulladásozó folyamatoknak, a redoxérzékeny transzkripciós faktorok aktiválódásának, immunfolyamatoknak, a reaktívoxigén-gyökök termelésének, a lipidperoxidációnak van szerepe [13]. A jellemző szövettani eltérések: macrovesicular steatosis, neutrophil lobularis beszűrődés, ballongdegeneráció, Mallory–Denk-testek, portalis és pericelluláris fibrosis. Az alkohol okozta elzsírosodás általában macrovesicularis vagy kevert: micro-macro vesicularis. A steatosis a centrilobularis 3-as zónában kezdődik, s terjed a periportalis 1-es zóna felé. A zsír felszaporodása a májsejtekben a csökkent zsírsav-oxidáció, a fokozott zsírsavszintézis és a csökkent trigliceridkiáramlás következtében jön létre [14].

Nem alkoholos zsírmáj (NAFLD)

A nem alkoholos eredetű májelzsírosodás (NAFLD) szerzett májbetegség, amelyet a zsírfelhalmozódáson kívül lobularis gyulladás (nem alkoholos steatohepatitis – NASH), kötőszövet-felszaporodás, illetve kötőszövetes átépülés kialakulása jellemezhet [15].

Az EASL (European Association for the Study of the Liver) ajánlása szerint a nem alkoholos zsírmáj kórisméje akkor állítható fel, ha az egyéb, májkárosodást okozó tényezők (HCV, HBV, májelzsírosodást okozó gyógyszerek) kizárásra kerülnek és az alkoholfogyasztás nőknél ≤ 20 g/nap, férfiaknál ≤ 30 g/nap. Az AGA (American Gastroenterological Association) irányelve szerint az NAFLD diagnózisa kimondható, ha férfiak ≤ 21 , nők ≤ 14 italt fogyasztanak hetente [16]. A nyugati országok lakosságának 20–30%-a (újabb adatok szerint 30–50%-a) NAFLD-ben szenved [1]. A nem alkoholos zsírmáj prevalenciája az életkorral nő, a leggyakoribb a 40–65 év közötti férfiak körében, nagyobb a spanyol és kisebb az

afroamerikai lakosságban [1]. Növekszik a prevalenciája gyerekek körében is az elhízással párhuzamosan [17]. A betegek (69–100%) elhízottak (BMI > 30 kg/m²), gyakran (34–75%) 2-es típusú diabetes mellitusban vagy hyperlipidaemiában (20–81%) szenvednek, a betegek közel fele hypertóniás [14].

A zsírmáj kialakulásának folyamata

A kórformát úgynevezett kétschapás-elmélet (two hit theory) szerint zajlik. A különböző károsító hatások során kóros lipidanyagcsere és glükózházttartás jön létre (első csapás). A májsejtek fokozott zsírsav-, a szövetek csökkent lipoproteinfelvétele, a fokozott de novo lipogenesis a májban, a csökkent trigliceridkiállítás a májból, a csökkent mitokondriális zsírsav-oxidáció eredményezi a májelzsírosodás kialakulását. A májelzsírosodás kialakulásának kulcseménye az *inzulinrezisztencia* kialakulása [14]. A májsejtekben lévő mitokondriumok alkalmazkodnak a megváltozott lipidösszetételhez, amelynek következtében a β -oxidáció és az elektrontranszportlánc (ETC) enzimaktivitása is fokozódik (második csapás), amelynek következménye a reaktívoxigén-gyökök (ROS) felszabadulása [18]. A mitokondriális ROS-termelés szerepet játszik az inzulinrezisztencia kialakulásában és az ETC működésének csökkenésében is. A károsodott működésű mitokondriumokban így felborul a β -oxidáció és az oxidatív foszforiláció egyensúlya, amely részlegesen oxidált köztermékek felhalmozódásához vezet, amelyek tovább rontják a folyamatot. Számos jelítviteli út játszik szerepet a kóros működésben: AMPK, PPAR-ek, LXR, FXR, PXR, SREBP-1c [19]. Ezek az útvonalak jelenthetik a későbbiekben a terápiás támadáspontokat.

A legtöbbet vizsgált faktor egy szerin/treonin proteinkináz, az AMPK, amely érzékeli a sejtek energiaellátottságát. Az AMPK aktivációja katabolikus folyamatokat indít be, amelyek a sejtek energiaellátottságát, az ATP elérhetőségét növelik, a zsírsavak oxidációjával és az ATP-t felhasználó lipidszintézis leállításával [20]. Az AMPK aktivitásának fokozásával csökkenthető lenne a lipidtermelés, s végeredményben a steatosis [19].

Három peroxiszómaproliferátor aktiválta receptor (PPAR) -izoforma létezik: α , γ és β/δ . A PPAR-ek nukleáris transzkripciós faktor receptorok, amelyek a sejt differenciáció, -fejlődés, illetve -anyagcsere szabályozásában szerepet játszó gének átíródását szabályozzák. A PPAR- α fontos szerepet játszik a mitokondriális, a peroxiszómalis és a mikroszómalis zsírsav-oxidáció serkentésében. A hepaticus lipidegyensúly érzékelője, zavara steatosishoz vezet [21]. A PPAR- γ csökkenti a szérumban trigliceridszintjét, ezzel csökkentve a hepaticus β -oxidáció szubsztrátját [19]. A PPAR β/δ olyan géneket céloz meg, amelyek a zsírsav-oxidációban, a glükózanyagcserében és a mitokondriális légzésben vesznek részt [19].

A máj X receptor (liver X receptor – LXR) szintén nukleáris transzkripciós faktor receptor, szabályozza a

lipid- és glükózháztartást, a szterolok felvételét és anyagcseréjét. Közvetlenül és közvetetten is növeli a steatosist olyan gének felül szabályozásával (például zsírsavszintáz), amelyek a lipidszintézisben vesznek részt [22].

A farnezoid X receptor (farnesoid X Receptor – FXR) és a pregnán X receptor (pregnane X Receptor – PXR) szintén részt vesz a zsírsavak anyagcseréjének, valamint a lipidszintézis szabályozásában [23].

A zsírmáj kórisméje

A májbiopszia

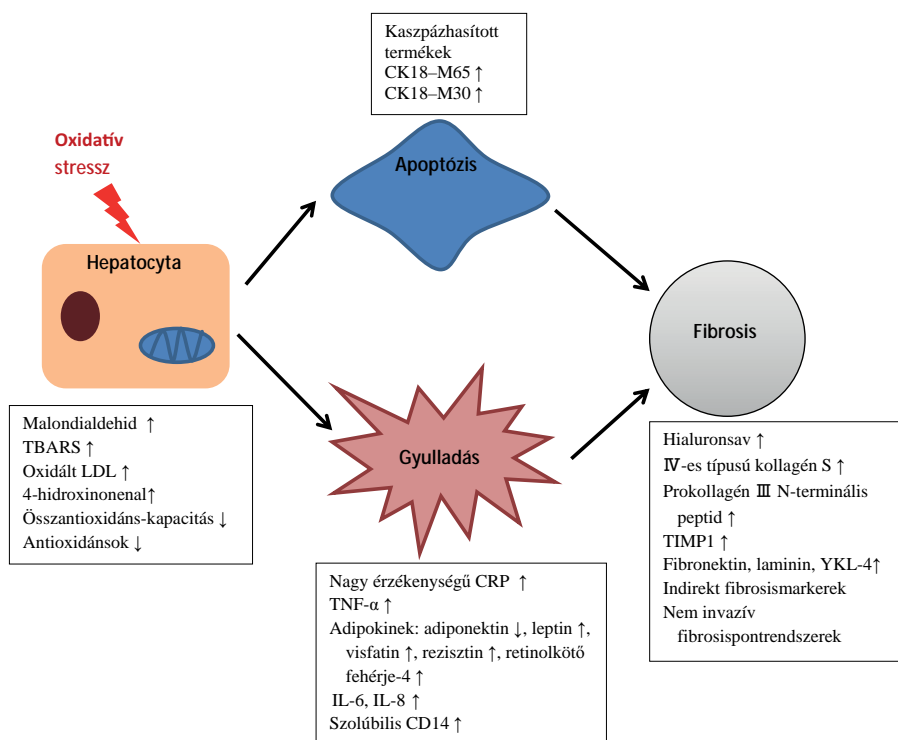
Jelenleg az idült májbetegségek diagnosztikájának arany standardja a májbiopszia. A szövettani vizsgálat lehetővé teszi a kórisme felállítását vagy bizonyos betegségek kizárását, az elzsírosodás mértékének, a gyulladásos aktivitásnak (grade), valamint a kötőszövetes átalakulás mértékének (stage) meghatározását [24].

A *Knodell és mtsai* által bevezetett szemikvantitatív „hisztológiai aktivitási index” (HAI) számszerűen értékelte az egyes szövettani jeleket és azt statisztikailag elemezte idült hepatitisben. Az újabb pontrendszerek a necroinflammatio mértékét („grade”) és a fibrosis fokát („stage”) elválasztják egymástól és külön értékelik (Scheuer, Ishak, METAVIR) [25]. Külön pontrendszer került kidolgozásra NAFLD/NASH eltérések leírására. 2005-ben közölték az NAFLD-aktivitás-pontrendszert (NAFLD Activity Score – NAS), amely a steatosist, a fel-fújtt májsejteket (hepatocyte ballooning), a lobularis gyulladást, valamint a kötőszövetes átalakulást veszi fi-

gyelemben [26], ahol S0: steatosist a májsejtek <5%-ában, S1: 5–33%; S2: 34–66% és S3: a májsejtek >66%-ában van jelen [27]. További, újabb szövettani pontrendszer a gyermekeknél használatos NAFLD szövettani rendszer (pediatric NAFLD histological score – PNHS) [28], amely a portalis gyulladást is figyelembe veszi, illetve az extrém elhízottakban alkalmazható SAF (steatosist, aktivitás, fibrosis) rendszer [29].

A májbiopszia alkalmazását számos tényező, többek között a mintavétel invazivitása, korlátozza. Szövődmények, bár ritkán, de felléphetnek a mintavétel során: vérzés, fertőzés, pneumothorax, bélperforáció [26]. Halálozás ritka ($\leq 0,01\%$) [30]. A szövődmények előfordulása összefügg a percutan biopsziát végző klinikus tapasztaltságával. A transjugularis májbiopszia csak néhány centrumban elérhető, biztonságosabb, jobban tolerálható és a hepaticus vénás nyomásgradiens mérésére is alkalmas [31]. A szövethenger mérete a diagnózis pontosságának fontos feltétele. A jelenlegi ajánlások szerint 1,6–2 cm hosszú, 1,2–1,8 mm átmérőjű, 10–11 portalis traktust magában foglaló minta az ideális [26, 30]. A máj 1:50 000-ed része kerül jellemzésre, így az egész májszövet állapotának megítélése nem lehetséges [26]. A vizsgálok közötti (interobserver) és egy vizsgáló különböző időben végzett értékelései (intraobserver) közötti különbségek, azaz az interpretáció variabilitása is tovább korlátozza alkalmazhatóságát [25].

A májbiopszia korlátai miatt megnőtt az igény egyéb, nem invazív vizsgálmódszerek iránt, amelyek jól tükrözik a májelzsírosodás mértékét, megismételhetőek, költséghatékonyak és megbízhatóak.



1. ábra | Szérummarkerek [32]

Nem invazív steatosismarkerek, -képletek és -pontrendszerek

Az ideális jelzőmolekula fajlagos a májra, szintje korrelál a steatosissal mértékével, szabad formában van jelen a keringésben, koncentrációja könnyen meghatározható, ismételhető és olcsó. Vizsgálatok folynak e molekulák kombinálásával, illetve egyéb klinikai paraméterek bevonásával. Jelenleg ezen a téren a nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) és steatohepatitis (NASH) áll a kutatások középpontjában.

Igény van olyan nem invazív, érzékeny, fajlagos markerekre is, amelyek a steatosissal progresszióját, a necroinflammációt, illetve a fibrosist jelzik, s így, szemben a májbiopsziával és a szövettani vizsgálattal, alkalmasak a nagy kockázatú egyének szűrésére, követésére, valamint a kezelés hatékonyságának jellemzésére (1. ábra) [32].

A májelzsírosodás jelzői

NAFLD zsírmájpontszám (NAFLD liver fat score – NAFLD-LFS) [33]

$$\text{NAFLD-LFS} = -2,89 + 1,18 \times \text{metabolikus szindróma (van = 1/nincs = 0)} + 0,45 \times \text{T2DM (van = 2/nincs = 0)} + 0,15 \times \text{éhomizulinszint (}\mu\text{U/ml)} + 0,04 \times \text{AST(U/l)} - 0,94 \times \text{AST/ALT.}$$

-0,640 vagy ez alatti érték kizárja, míg -0,640-nél nagyobb érték megerősíti a nem alkoholos zsírmáj kóris-méjét. *Kotronen és mtsai* 86%-os érzékenységet és 71%-os fajlagosságot közöltek (cutoff: -0,640) a NAFLD-LFS képlettel, összevetve a mágneses rezonancia spektroszkópiával kimutatott steatosissal [33]. *Kahl és mtsai* viszont 35%-os érzékenységet és 91%-os fajlagosságot írtak le [34].

Steatosiss index (hepatic steatosis index – HSI) [35]

$$\text{HSI} = 8 \times \text{ALT/AST} + \text{BMI} (+ 2, \text{ ha DM fennáll}) (+ 2, \text{ ha nő})$$

A *Lee és mtsai* által kidolgozott képlet 30 alatti érték-nél 93,1%-os érzékenységgel zárta ki a steatosist, illetve 36 feletti értéknél 92,4%-os fajlagossággal erősítette meg a diagnózist [35]. Egy másik vizsgálat során *Kahl és mtsai* 100%-os érzékenységet közöltek az alsó, és 75%-os fajlagosságot a felső cutoff-értéknél [34].

Zsírmájindex (fatty liver index – FLI) [36]

$$\text{FLI} = \lg(0,953 \times \ln(\text{TG}) + 0,139 \times \text{BMI} + 0,718 \times \ln(\text{GGT}) + 0,053 \times \text{derékbőség (cm)} - 15,745) \times 100, \text{ ahol } \lg(x) = 1/(1+e^{-x})$$

Harminc alatti érték kizárja, 60 vagy a feletti érték megerősíti a steatosissal jelenlétét. A *Bedogni és mtsai* által kidolgozott képlet érzékenysége 61%, fajlagossága 86% a 60 feletti értékeknél, összehasonlítva az ultrahanggal

észlelt zsírmáj előfordulásával [36]. *Kahl és mtsai* is hasonló adatokat közöltek: érzékenységet 76%, fajlagosságot 83% [34]. *Zelber-Sagi és mtsai* 80,3%-os érzékenységet és 87,3%-os fajlagosságot írtak le (2. táblázat) [34, 37].

2. táblázat | A májelzsírosodás jellemzésére alkalmazott nem invazív paraméterek [34, 37]

Képlet	Érzékenység	Fajlagosság	NPÉ	PPÉ
NAFLD-LFS	35%	91%	86%	46%
HSI	100%	75%	88%	25%
FLI	76%	83%	84%	31%

A steatosiss progressziójának markerei

A gyulladás jelzői

Gyulladásos markerek, mint a ferritin és nagy érzékenységgű C-reaktív protein szintje, összefüggést mutatnak a nem alkoholos steatohepatitissal. Adipokinek és más citokinek koncentrációja is jól korrelál a betegség jelenlétével. Súlyosabb májkárosodást jelez a tumornekrozis-faktor- α (TNF- α) magas és az adiponektin alacsony szérumszintje. A betegség hasznos jelzői lehetnek egyéb adipocitokinek is (például visfatin és leptin) [32]. *Angin és mtsai* a leptin/adiponektin (L/A) arányt vizsgálták NAFLD-ben szenvedő betegek körében: szignifikáns különbséget találtak a beteg- és a kontrollcsoport között [38]. A rezisztin szintje nagyobb NAFLD-ben szenvedőkben, mint a kontrollcsoportban [39]. A nem alkoholos steatohepatitis (NASH) jó előrejelzője az interleukin-(IL-) 6 és az IL-8 koncentrációja is (AUROC: 0,8) [32]. Az ígéretek ellenére ellentmondó eredmények születtek a keringő adipokinek használhatóságáról. Nem elég érzékenyek és fajlagosak ahhoz, hogy a betegség önálló biomarkerei legyenek [32].

A sejthalál jelzői

A sejthalál, az apoptózis jelzőmolekulái is használhatóak a steatosiss kimutatására. Az extrinsic (halálreceptor által közvetített) és az intrinsic (organelum által indított) sejthalálút vonalak a mitokondriumokban találkoznak, amelynek a mitokondrium külső hártájának áteresztőképességének fokozódása, illetve a belső hártája fehérjéinek felszabadulása a következménye [32]. A kaszpáz 3 aktivációja során a citokeratin 18 (CK18) hasítása következik be, amely egy átmeneti filamentum a májsejtekben. Az ebből létrejövő CK18-M30 részlet (fragmentum) koncentrációja jól korrelál a NASH súlyosságával számos vizsgálat alapján [40, 41, 42], ugyanúgy, mint a CK18-M65 szintje (AUROC: 0,8) [32].

Az oxidatív stressz jelzői

A lipidperoxidáció termékei az oxidatív stressz jelzői, amelyek a betegség hasznos biomarkerei lehetnek a jövőben, de rövid fél életidejük miatt mérésük a szérumból nehézkes [32]. A malonaldehid, a tiobarbitursav-reaktív

3. táblázat | Pontrendszerek a májzsírosodás kimutatásában [46, 47]

Pontrendszer (cutoff)	Steatosis	Érzékenység	NPÉ	Fajlagosság	PPÉ
SteatoTest (0,38)	>S0	89,70%	41,30%	44,90%	90,90%
SteatoTest (0,69)	>S1	38,40%	52,70%	81,40%	71,00%
ActiTest (0,29)	NAS>4	28,20%	85,90%	90,70%	38,70%
ActiTest (0,17)	NAS>2	43,40%	66,80%	85,50%	69,20%
NashTest (0,70)	NAS>4	14,10%	84,30%	95,80%	41,40%
NashTest (0,50)	NAS>2	92,90%	86,40%	33,70%	51,30%

anyagok (thioarbituric acid reactive substances – TBARS), a 4-hidroxinonenal, az oxidált alacsony denzitású lipoproteinek (low density lipoprotein – LDL), illetve az antioxidánsok (koenzim Q10, Cu-Zn szuperoxid-dizmutáz, kataláz, C-vitamin, glutation, glutation-S-transzferáz), a totális antioxidáns kapacitás (ferric reducing ability of plasma – FRAP) vizsgálata az NALD progressziójának biomarkereként megerősítésre szorul [43, 44].

A fibrosis jelzői

A betegség progressziója során a máj kötőszövetes átépülése nem invazív közvetlen és közvetett jellemzőinek lehetőségeit korábbi összefoglaló közleményünkben ismertettük. A máj kötőszövetes átalakulása a szérumban mérhető mutatók segítségével is jellemezhető. Ezek a jelzőmolekulák mátrixalkotók, amelyeket főként a myofibroblastokká aktiválódott hepaticus stellate sejtek termelnek vagy a Kupffer-sejtek hibás működése következtében halmozódnak fel, illetve enzimek és citokinek is lehetnek – direkt fibrosismarkerek (glükózaminoglikánok, glikoproteinek, mátrixmetalloproteázok, kollagéndegradáció fragmentumai, citokinek, extracelluláris mátrixenzimek). A közvetett, indirekt jelzők a májban zajló gyulladás következtében kerülnek a vérbe, a máj által kiválasztott vagy termelt molekulák, illetve a májműködési zavar következtében megzavart folyamatok jelzői (AAR – alanin-aminotranszferáz/aszpartát-aminotranszferáz arány, APRI – aszpartát-aminotranszferáz/thrombocytá hányadosindex, FIB-4, GUCI – Göteborg University Cirrhosis Index, BARD, NAFLD fibrosis score, Fibrotest, Enhanced Liver Fibrosis score) [45].

Pontrendszerek

A SteatoTest® a korhoz, a nemhez és a BMI-hez igazítva vizsgálja különböző paraméterek (α 2-makroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobulin, összbilirubinszint, GGT, ALT, szérumglükóz, trigliceridek és koleszterin) viszonyát a zsírmáj súlyosságához. *Poynard és mtsai* a Steatotestet a NAS pontrendszerrel hasonlították össze. A SteatoTest pozitív prediktív értéke (PPÉ) 92,4%-osnak mutatkozott a steatosis (>S0) kimutatásában (0,38 cutoff), és 59,3%-os negatív prediktív értéket (NPÉ) közöl-

tek az S1-nél súlyosabb steatosis kimutatásában (0,69 cutoff) [46].

Az ActiTest® a korhoz és a nemhez igazított paramétereket (α 2-makroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobulin, összbilirubin, GGT, ALT) használja fel. *Poynard és mtsai* vizsgálatai alapján a steatohepatitis kórisméjének felállításához az ActiTest negatív prediktív értéke 96,0% (NAS>4, 0,29 cutoff), és a NASH súlyosságának elkülönítéséhez az AT-pozitív prediktív értéke (NAS>2) 47,5% (0,17 cutoff) volt [46].

A NashTest® (NT) 13 paramétert használ fel (többek között testsúly, trigliceridek, glükóz, alfa-2-makroglobulin, apolipoprotein) [32]. Az érzékenysége a steatohepatitis kimutatásában 92,9% (NAS>2, cutoff 0,5), fajlagossága 95,8% az előrehaladott NASH (NAS>4) kimutatásában (cutoff 0,7) [46].

A nem invazív pontrendszerek alkalmasak lehetnek nagy kockázatú egyénekben (hyperlipidaemia, diabetes mellitus) a májzsírosodás szűrésére (3. táblázat) [46, 47].

A SteatoTest® mellett az ActiTest®, a NashTest® és a FibroTest® kombinációja a FibroMax® panel, amelynek használatával a diagnosztikus értékük növelhető, a steatosis progressziója (necrosis, inflammatio, fibrosis) jellemezhető [46].

Képzőanyagok eljárások

Ultrahangvizsgálat

Az ultrahangvizsgálat során a zsírmáj fokozott, diffúz echogenitással (világos máj – bright liver) jelenik meg a megnövekedett ultrahang-visszaverődés miatt, amely a zsírvakuólumok intracelluláris felhalmozódása miatt keletkezik. A steatosis ultrahang általi megítélése egy vizuális, minőségi vizsgálaton alapszik, amely a máj és a vesék közötti echóamplitúdót, a májszövetbe való behatolás mélységét és a májban lévő erek szerkezetének láthatóságát méri. Klinikailag egy 4 pontos skálát alkalmaznak a steatosis súlyosságának leírására: normális (grade 0), enyhe (grade 1), közepes (grade 2) és súlyos (grade 3) [48].

Az ultrahangvizsgálat érzékenysége 81,8–100%-os, fajlagossága 98%-os a közepes és súlyos steatosis kimutatásában (amely legalább \geq 30%, illetve \geq 33% zsírfelhalmozódást jelent). Ezzel ellentétben, enyhe steatosis (elzsi-

rosodás $\leq 3\%$ vagy $\leq 5\%$) kimutatásában 53,3–66,6%-os érzékenységet és 77,0–93,1%-os fajlagosságot közöltek [49, 50, 51].

A vizsgálok közötti (interobserver) és egy vizsgáló különböző időközönkénti mérései (intraobserver) közötti különbségek korlátozzák az ultrahang alkalmazhatóságát a steatosis megítélésére. Számítógépesített, mennyiségi analízisek áthidalhatják ezeket a korlátokat, de a módszerek felhasználásához további klinikai megerősítés szükséges [48].

Az új, kvantitatív ultrahangmódszer (quantitative ultrasound model: liver fat content (%) = $61.519 \times$ ultrasound hepatic/renal ratio + $167.701 \times$ hepatic echo-intensity attenuation rate -26.736) egyszerű, olcsó, érzékeny a májelzsírosodás vizsgálatára, a kezelés hatékonyságának megítélésére a klinikai gyakorlatban [52].

Controlled attenuation parameter (CAP)

A steatosis kimutatására és mennyiségi meghatározásra egy új, ultrahangalapú vizsgálati módszer került kidolgozásra. A controlled attenuation parameter (CAP) lehetővé teszi a steatosis mértékének megítélését, számszerűsítését a májban terjedő ultrahanghullámok amplitúdójának változásaiból. A módszer a májszövetben haladó ultrahang jelcsökkenését, gyengülését (go-and-return path) méri a hagyományos vagy a Fibroscan® vizsgálat során, mértékegysége: dB/m [53]. A vizsgálat érzékenysége 78%-os, fajlagossága 79%-os $<10\%$ -os májsejtérintettség esetén. 85%-os érzékenység és 79%-os fajlagosság mutatkozott 11–33%-os elzsírosodás esetén. 67–100%-os steatosis esetén 83%-os érzékenységet és 79%-os fajlagosságot közöltek [54]. A májbiopsziához képest 100-szor nagyobb májszövetet jellemez. A Fibroscan vizsgálat során nemcsak a májelzsírosodás, hanem a fibrosis megítélésére is lehetőség van [45, 53].

További prospektív vizsgálatok szükségesek a módszer klinikai alkalmazhatóságának megítélésére.

Komputertomográfia (CT)

A zsírmáj CT-vizsgálata során a májszövet csökkent, Hounsfield egységekben (Hounsfield unit – HU) mért denzitásértékei kerülnek leírásra. A zsír denzitásértéke (körülbelül -100 HU) sokkal alacsonyabb, mint a lágy szöveté [48].

A máj/lép denzitásarányt (L/S ratio) alkalmazzák a májelzsírosodás becslésére, de a $<0,9$ érték sem eléggé érzékeny a steatosis kimutatására, s a $>0,9$ érték sem jelzi előre a májelzsírosodást. A közepes és súlyos steatosis jól jelzi a CT, de alkalmazhatósága csökken enyhe zsírmáj kimutatásánál. A 30%-ot meghaladó májelzsírosodás kimutatásában érzékenysége 73–100%, fajlagossága 95–100%. A vizsgálat ugyanakkor nem alkalmas a gyulladás, a necrosis és a fibrosis korai kimutatására sem. A nagy dózisu ionizáló sugárzás miatt sem alkalmas gyerekek vizsgálatára és hosszú távú terápiás monitorozásra. A xenon-CT a májelzsírosodás objektívebb, ígéretes jövőbeli módszere [48].

Mágneses rezonanciavizsgálat

A mágneses rezonancián alapuló képalkotás a zsírban lévő protondenzitást méri (proton density fat fraction – PDFF), amely a zsírhoz kötött protonok mennyisége elosztva a májban lévő összes protonnal (zsírhoz és vízhez kötött protonok összessége). Két vizsgálati eljárás használható a zsírmáj diagnosztikájában: a mágneses rezonancián alapuló képalkotás (MRI) és a spektroszkópia (MRS). Számos különböző MR-módszert dolgoztak ki a zsírmáj kimutatására, többek között a kémiai eltolódás képalkotást (chemical-shift imaging – CSI), a zsírsaturációt (fat saturation) és a zsírszelektív gerjesztést (fat-selective excitation). A CSI megközelítést széleskörűen alkalmazzák [48]. A $\geq 5\%$ -os, szövettannal megállapított steatosis kimutatásában az MRI 76,7–90,0%-os érzékenységgel és 87,1–91%-os fajlagossággal rendelkezik [49, 55].

Az MR-spektroszkópia a májelzsírosodás legpontosabb jellemzési lehetősége, s alkalmas a felhalmozódott lipidek minőségi jellemzésére is. A módszer a máj víztartalmában és a zsírsavakban található protonok rezonanciájának T1 és T2 relaxációbeli különbségén alapszik (4. táblázat) [27, 48, 56].

4. táblázat | Képalkotó vizsgálatok és értékük a májelzsírosodás kimutatásában [27, 48, 56]

Képalkotók	Szövettan	Érzékenység	Fajlagosság	NPÉ	PPÉ
UH	S $>3\%$	53,3–66,6%	77–93,1%		
	S $>30\%$	81,8–100%	98%		
CAP	S $>1\%$	91,1%	51,6%	89,2%	56,9%
	S $>2\%$	60%	91,5%	93,5%	52,9%
CT		82%	100%		
MRI	S $>5\%$	76,7–90%	87,1–91%		
MRS	S $>5\%$	80–91%	80,2–87%		

Következtetések

A nem alkoholos zsírmájbetegség a kóros májműködés leggyakoribb oka, amelynek progressziója során steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis, s végső soron hepatocellularis carcinoma alakulhat ki. A májelzsírosodás a vírushepatitisek kórjósolatát, az antivirális kezelésre adott választ rontja. A steatosis mértékének megítélése, a természetes kórlefolyás követése, a kezelés hatásosságának ellenőrzése nagy jelentőségű a betegek életminősége szempontjából. A steatosis mértékének és progressziójának ismerete elengedhetetlen a kezelés megkezdésének, a terápiaváltás szükségességének megítélésében is. A májelzsírosodás kimutatásának is arany standardja a májbiopszia, a szövettani vizsgálat, amely invazív, fájdalmas, szövődmény-lehetőséggel bíró vizsgálat, amely során a májállomány 1/50 000-ed része kerül jellemzésre. A különböző nem invazív, vérből meghatározható paramétereket felhasználó

náló, a steatosis kimutatására alkalmas, érzékeny és fajlagos képletek és pontrendszerek világszerte a kutatások középpontjában állnak. A legtöbb jelzót a nem alkoholos zsírmájban szenvedőkben validálták és használták.

Ezeknek a jelzőmolekuláknak azonban hátrányuk is van, szintjüket a steatosison kívül egyéb tényezők is befolyásolhatják. A bonyolultabb pontrendszerek (SteatoTest[®], ActiTest[®], NashTest[®]) ugyan pontosabbak, de elérhetőségük korlátozott, költséges. További ígéretes lehetőségek az ultrahanggalapú vizsgálati módszerek (kvantitatív ultrahangvizsgálat, controlled attenuation parameter).

A diagnosztikus májbiopszia alkalmas a steatosis mennyiségi meghatározására, s jelenleg az egyetlen módszer, amely a steatohepatitist a steatostól megkülönbözteti. Invazív, ezért nagy kockázatú csoportokban a steatosis szűrésére, a betegség progressziójának és a terápia hatékonyságának követésére nem alkalmas. A májbiopszia időpontjában meghatározott nem invazív steatosis jelző alkalmas későbbiekben a betegség progressziójának követésére. Jelenleg nincs megfelelő pontosságú marker, amely a májbiopszia helyét teljesen átvenné. A májbiopszia és a nem invazív jelzők kiegészítő szerepet töltenek be, kombinált alkalmazásuk csökkentheti a májbiopsziák szükségességét.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: H. K.: A téma felvetése. E. A., L. G., H. K.: A kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] *Bedogni, G., Nobili, V., Tiribelli, C.:* Epidemiology of fatty liver: an update. *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(27), 9050–9054.
- [2] *Weiss, J., Rau, M., Geier, A.:* Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2014, 111(26), 447–452.
- [3] *Persico, M., Iolascon, A.:* Steatosis as a co-factor in chronic liver diseases. *World J. Gastroenterol.*, 2010, 16(10), 1171–1176.
- [4] *Usluer, G., Erben, N., Aykin, N., et al.:* Comparison of non-invasive fibrosis markers and classical liver biopsy in chronic hepatitis C. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2012, 31(8), 1873–1878.
- [5] *Michielsen, P. P., Francque, S. M., van Dongen, J. L.:* Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World J. Surg. Oncol.*, 2005, 3, 27.
- [6] *Hunyady, B., Gervain, J., Horváth, G., et al.:* Diagnosis, treatment, and follow-up of hepatitis C-virus related liver disease. Hungarian national consensus guideline. [A C-vírus hepatitisz diagnosztikája, antivirális kezelése, kezelés utáni gondozása. Magyar konszenzusajánlás.] *Orv. Hetil.*, 2014, 155 (Suppl. 2), 3–24. [Hungarian]
- [7] *Lakatos, M., Hagymási, K., Lengyel, G.:* Fatty liver and hepatitis C virus infection. [A májzsírosodás és a hepatitis C-vírus-fertőzés.] *Orv. Hetil.*, 2011, 152(38), 1513–1519. [Hungarian]
- [8] *Horváth, G., Hunyady, B., Gervain, J., et al.:* Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B and D. Hungarian national consensus guideline. [A B- és D-vírus hepatitisz diagnosztikája, antivirális kezelése. Magyar konszenzusajánlás.] *Orv. Hetil.*, 2014, 155 (Suppl. 2), 25–36. [Hungarian]
- [9] *Zheng, R. D., Chen, J. N., Zhuang, Q. Y., et al.:* Clinical and virological characteristics of chronic hepatitis B patients with hepatic steatosis. *Int. J. Med. Sci.*, 2013, 10(5), 641–646.
- [10] *Rastogi, A., Sakbuja, P., Kumar, A., et al.:* Steatosis in chronic hepatitis B: prevalence and correlation with biochemical, histologic, viral, and metabolic parameters. *Indian J. Pathol. Microbiol.*, 2011, 54(3), 454–459.
- [11] *Altıparmak, E., Koklu, S., Yalınkılıç, M., et al.:* Viral and host causes of fatty liver in chronic hepatitis B. *World J. Gastroenterol.*, 2005, 11(20), 3056–3059.
- [12] *Torruellas, C., French, S. W., Medici, V.:* Diagnosis of alcoholic liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(33), 11684–11699.
- [13] *Seth, D., Haber, P. S., Syn, W. K., et al.:* Pathogenesis of alcohol-induced liver disease: classical concepts and recent advances. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 26(7), 1089–1105.
- [14] *Sakbuja, P.:* Pathology of alcoholic liver disease, can it be differentiated from nonalcoholic steatohepatitis? *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(44), 16474–16479.
- [15] *Hagymási, K., Lengyel, G., Tulassay, Zs.:* Non-alcoholic fatty liver in 2013. [A nem alkoholos zsírmáj betegségről 2013-ban.] *Magyar Belorvosi Archívum*, 2013, 66(4), 185–191. [Hungarian]
- [16] *Chalasan, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., et al.:* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 2012, 55(6), 2005–2023.
- [17] *Giorgio, V., Prono, F., Graziano, F., et al.:* Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr.*, 2013, 13, 40.
- [18] *Hagymási, K., Lengyel, G.:* Non-alcoholic steatosis/steatohepatitis – 2010. [Nem alkoholos steatosis/steatohepatitis – 2010.] *Orv. Hetil.*, 2010, 151(47), 1940–1945. [Hungarian]
- [19] *Gusdon, A. M., Song, K. X., Qu, S.:* Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and therapeutics from a mitochondria-centric perspective. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2014, 2014, 637027.
- [20] *Hue, L., Rider, M. H.:* The AMP-activated protein kinase: more than an energy sensor. *Essays Biochem.*, 2007, 43, 121–137.
- [21] *Nakamura, M. T., Yudell, B. E., Loor, J. J.:* Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids. *Prog. Lipid Res.*, 2014, 53, 124–144.
- [22] *Joseph, S. B., Laffitte, B. A., Patel, P. H., et al.:* Direct and indirect mechanisms for regulation of fatty acid synthase gene expression by liver X receptors. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277(13), 11019–11025.
- [23] *Lefebvre, P., Cariou, B., Lien, F., et al.:* Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol. Rev.*, 2009, 89(1), 147–191.
- [24] *Rustagi, T., Newton, E., Kar, P.:* Percutaneous liver biopsy. *Trop. Gastroenterol.*, 2010, 31(3), 199–212.
- [25] *Schaff, Zs.:* The value of liver biopsy in chronic hepatitis. [A májbiopszia értéke krónikus hepatitisben.] *Orv. Hetil.*, 2011, 152(22), 856–858. [Hungarian]
- [26] *Nalbantoglu, I. L., Brunt, E. M.:* Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(27), 9026–9037.
- [27] *Ferraioli, G., Tinelli, C., Lissandrin, R., et al.:* Controlled attenuation parameter for evaluating liver steatosis in chronic viral hepatitis. *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(21), 6626–6631.

- [28] *Alkhoury, N., De Vito, R., Alisi, A., et al.*: Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 2012, 57(6), 1312–1318.
- [29] *Bedossa, P., Poitou, C., Veyrie, N., et al.*: Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*, 2012, 56(5), 1751–1759.
- [30] *Sebastiani, G., Halfon, P., Castera, L., et al.*: SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2009, 49(6), 1821–1827.
- [31] *Papastergiou, V., Tsochatzis, E., Burroughs, A. K.*: Non-invasive assessment of liver fibrosis. *Ann. Gastroenterol.*, 2012, 25(3), 218–231.
- [32] *Fitzpatrick, E., Dhawan, A.*: Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: current status and a glimpse of the future. *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(31), 10851–10863.
- [33] *Kotronen, A., Peltonen, M., Hakkarainen, A., et al.*: Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*, 2009, 137(3), 865–872.
- [34] *Kahl, S., Strassburger, K., Nowotny, B., et al.*: Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS ONE*, 2014, 9(4), e94059.
- [35] *Lee, J. H., Kim, D., Kim, H. J., et al.*: Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig. Liver Dis.*, 2010, 42(7), 503–508.
- [36] *Bedogni, G., Bellentani, S., Miglioli, L., et al.*: The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.*, 2006, 6, 33.
- [37] *Zelber-Sagi, S., Webb, M., Assy, N., et al.*: Comparison of fatty liver index with noninvasive methods for steatosis detection and quantification. *World J. Gastroenterol.*, 2013, 19(1), 57–64.
- [38] *Angin, Y., Arslan, N., Kuralay, F.*: Leptin-to-adiponectin ratio in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Turk. J. Pediatr.*, 2014, 56(3), 259–266.
- [39] *Pagano, C., Soardo, G., Pilon, C., et al.*: 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(3), 1081–1086.
- [40] *Diab, D. L., Yerian, L., Schauer, P., et al.*: Cytokeratin 18 fragment levels as a noninvasive biomarker for nonalcoholic steatohepatitis in bariatric surgery patients. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, 6(11), 1249–1254.
- [41] *Younossi, Z. M., Page, S., Rafiq, N., et al.*: A biomarker panel for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and NASH-related fibrosis. *Obes. Surg.*, 2011, 21(4), 431–439.
- [42] *Feldstein, A. E., Alkhoury, N., De Vito, R., et al.*: Serum cytokeratin-18 fragment levels are useful biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis in children. *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, 108(9), 1526–1531.
- [43] *Yesilova, Z., Yaman, H., Oktenli, C., et al.*: Systemic markers of lipid peroxidation and antioxidants in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2005, 100(4), 850–855.
- [44] *Chalasanani, N., Deeg, M. A., Crabb, D. W.*: Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2004, 99(8), 1497–1502.
- [45] *Egresi, A., Lengyel, G., Hagymási, K.*: Options of non-invasive assessment of liver fibrosis based on the clinical data. [A májfibrosis nem invazív jellemzésének lehetőségei a klinikai adatok tükrében.] *Orv. Hetil.*, 2015, 156(2), 43–52. [Hungarian]
- [46] *Poynard, T., Lassailly, G., Diaz, E., et al.*: Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: meta analysis of individual patient data. *PLoS ONE*, 2012, 7(3), e30325.
- [47] *Ratzin, V., Giral, P., Muntenu, M., et al.*: Screening for liver disease using non-invasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest and NashTest) in patients with hyperlipidaemia. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, 25(2), 207–218.
- [48] *Lee, S. S., Park, S. H.*: Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(23), 7392–7402.
- [49] *Lee, S. S., Park, S. H., Kim, H. J., et al.*: Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *J. Hepatol.*, 2010, 52(4), 579–585.
- [50] *Saadeh, S., Younossi, Z. M., Remer, E. M., et al.*: The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2002, 123(3), 745–750.
- [51] *De Moura Almeida, A., Cotrim, H. P., Barbosa, D. B., et al.*: Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. *World J. Gastroenterol.*, 2008, 14(9), 1415–1418.
- [52] *Zhang, B., Ding, F., Chen, T., et al.*: Ultrasound hepatic/renal ratio and hepatic attenuation rate for quantifying liver fat content. *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(47), 17985–17992.
- [53] *Lupsor-Platon, M., Ștefănescu, H., Mureșan, D., et al.*: Noninvasive assessment of liver steatosis using ultrasound methods. *Med. Ultrason.*, 2014, 16(3), 236–245.
- [54] *Shi, K. Q., Tang, J. Z., Zhu, X. L., et al.*: Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014, 29(6), 1149–1158.
- [55] *Van Werven, J. R., Marsman, H. A., Nederveen, A. J., et al.*: Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved 1H MR spectroscopy. *Radiology*, 2010, 256(1), 159–168.
- [56] *Tárnoki, Á. D., Tárnoki, D. L., Karlinger, K., et al.*: Nonalcoholic fatty liver disease: implications for the radiologist. [A nem alkoholos zsírmáj háttere és radiológiai vonatkozásai.] *Magyar Radiológia Online*, 2013, 4(4). [Hungarian]

(Hagymási Krisztina dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: hagymasi.krisztina@med.semmelweis-univ.hu)

Az *Orvosi Hetilap* egyes számai megvásárolhatók a Mediprint Orvosi Könyvesboltban.

Cím: Budapest V., Múzeum krt. 17. – Telefon: 317-4948