

BALOGH ZOLTÁN DR., PARAGH GYÖRGY DR.

DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

# NEM-ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ ÉS 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS

A KÖZELMÚLTBAN VÁLT ISMERTTÉ, HOGY A MÁJBETEGSÉGEK A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG FONTOS SZÖVŐDMÉNYEI KÖZÉ TARTOZNAK. A NEM-ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ VALÓSZÍNŰLEG A FEJLETT IPARI ORSZÁGOKBAN A LEGGYAKORIBB MÁJBETEGSÉG, AMELYET SZÖVETILEG ÉS KLINIKAILAG A JÓINDULATÚ STEATOSIS TÓL A KRIPTOGÉN CIRRÓZISIG TERJEDŐEN IGEN SZÉLES SPEKTRUMÚ MEGJELENÉSI FORMÁK JELLEMEZNEK. A NEM-ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS MELLETT GYAKRAN TÁRSUL METABOLIKUS SZINDRÓMÁHOZ. A ZSÍRMÁJ KIALAKULÁSÁBAN KÖZPONTI SZEREPET AZ INZULINREZISZTENCIA JÁTSZIK, AMELY EGYÉB ÁRTALMAK IRÁNT SÉRÜLÉKENYEBBÉ TESZI A MÁJAT. A MÁJBIOPSZIA JELENTI A „GOLD STANDARDOT” A DIAGNÓZIST ÉS A PROGNÓZIST ILLETŐEN. A PROGRESSZÍV MÁJSEJTPOZSztULÁS ÉS FIBRÓZIS KIVÁLTÁSÁBAN A ZSÍRSAVAK FOKOZOTT INTRACELLULÁRIS LERAKÓDÁSA, A MITOKONDRIUMOK MŰKÖDÉSZAVARA, A FOKOZOTT OXIDATÍV STRESSZ, GYULLADÁSKELTŐ CITOKINEK, A VÉKONYBÉL BAKTERIÁLIS TÚLNÖVEKEDÉSE, TÚLZOTT VASTERHELÉS ÉS GENETIKAI TÉNYEZŐK EGYARÁNT SZEREPET JÁTSZANAK.

**KULCSSZAVAK:** 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS, NEM-ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ, INZULINREZISZTENCIA, MITOKONDRIÁLIS MŰKÖDÉSZAVAR

**NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS.** ONLY RECENTLY HAS LIVER DISEASE BEEN RECOGNIZED AS A MAJOR COMPLICATION OF TYPE 2 DIABETES. NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE MAY BE THE MOST COMMON LIVER DISEASE IN THE INDUSTRIALIZED COUNTRIES. CLINICOPATHOLOGICALLY, IT REPRESENTS A WIDE SPECTRUM OF HISTOLOGICAL ABNORMALITIES AND CLINICAL OUTCOMES, RANGING FROM BENIGN HEPATIC STEATOSIS TO CRYPTOGENIC CIRRHOSIS. NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IS FREQUENTLY ASSOCIATED WITH TYPE 2 DIABETES AND METABOLIC SYNDROME. INSULIN RESISTANCE PLAYS A CENTRAL ROLE IN THE DEVELOPMENT OF LIVER STEATOSIS, WHICH BECOMES VULNERABLE TO ADDITIONAL INJURIES. LIVER BIOPSY IS THE GOLD STANDARD FOR DIAGNOSIS AND PROGNOSIS. THE CAUSES OF PROGRESSIVE HEPATOCELLULAR INJURY INCLUDE FACTORS SUCH AS EXCESS INTRACELLULAR FATTY ACIDS, MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION, OXIDATIVE STRESS, PROINFLAMMATORY CYTOKINES, BACTERIAL OVERGROWTH, IRON OVERLOAD, AND GENETIC PREDISPOSITION.

**KEYWORDS:** TYPE 2 DIABETES MELLITUS, NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE, INSULIN RESISTANCE, MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION

1980-ban Ludwig és mtsai. írták le elsőként azt a jelenséget, hogy szövettanilag az alkoholos hepatitishez nagymértékben hasonlító zsírmájat és lobuláris hepatitist észleltek alkoholfogyasztás hiányában is, ezt a kórképet nem-alkoholos steatohepatitisnek (NASH) nevezték el (1). Az utóbbi években igen nagyszámú közlemény foglalkozik a nem-alkoholos zsírmájjal (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD). Az alábbiakban ezen szerteágazó adatok alapján röviden átte-

kintjük a NAFLD előfordulási gyakoriságát, valamint a lehetséges patogenezist – az eddigi ismeretek alapján.

## EPIDEMIOLÓGIAI ADATOK

Az Egyesült Államokban és a fejlett nyugati országokban az elhízás és az inzulinrezisztenciával járó 2-es típusú diabetes mellitus gyakoriságának ugrásszerű növekedésével a nem-alkoholos zsírmáj a leggyakoribb májbetegséggé vált, hasonló jelenség észlelhető

több ázsiai országban is (2). A 2-es típusú cukorbetegség között 50%-os, míg az elhízott 2-es típusú cukorbetegség körében közel 100%-os a NAFLD prevalenciája (3). A NAFLD becsült prevalenciája az átlagnépességet illetően 20–25% körüli, míg a nem-alkoholos steatohepatitis gyakorisága 2,1–6% közötti az amerikai és nyugat-európai átlagpopulációban, egyúttal gyermekkorban is rohamosan nő az újonnan felismert esetek száma (4). A NAFLD az Egyesült Államokban a kó-

ros májenzimszintek (GOT és GPT) leggyakoribb oka, az esetek közel 80%-át felelős (5), hasonló adatokról számoltak be Japánban és Olaszországban is (4). A fejlett nyugati országokban a májbiopszián átesett betegek 7–9%-ában, Japánban 1,2%-ában mutatható ki NASH. A NASH az USA-ban leggyakoribb az 5–6. életév-tizedben, valamint morbid obes nők körében (65–83%) (6). A legtöbb tanulmányban a NASH-betegek 69–100%-a elhízott volt, a hyperlipidaemia gyakoriságát 20–81% közöttinek találták (6).

Amerikai adatok szerint a nem-alkoholos zsírmáj becsült prevalenciája a 2-es típusú cukorbetegség körében közel 75%-os (7, 8, 9). Az elhízás, az inzulinrezisztencia és a plazma emelkedett szabad zsírsav (free fatty acid – FFA) szintje mind a 2-es típusú diabeteszre jellemző, mind a (primer) NAFLD kialakulásának veszélyét növeli (10), bár normál testsúlyú, nem-cukorbetegség körében is előfordulhat a máj fokozott inzulinrezisztenciája esetén (11). Mindez a metabolikus szindróma korai stádiumát jelezheti, amely a későbbiekben elhízáshoz és 2-es típusú cukorbetegség megjelenéséhez vezethet (12).

Egyéb kórállapotok is hajlamosíthatnak a (szekunder) NASH kialakulására (pl. kiterjesztett vékonybél-reszekció, teljes parenterális táplálás, lipodisztrófia, bakteriális túlnövekedéssel járó jejunális diverticulosis, Weber–Christian-betegség, abetalipoproteinaemia, a gyógyszerek közül pedig elsősorban az amiodaron, a perhexilin-maleát, tamoxifen, methotrexát, diltiazem, nifedipin, a glükokortikoidok és a szintetikus ösztrogén-készítmények (6, 13). Felmerült a hypothyreosis hajlamosító szerepe is a NASH-t illetően (14).

Bár a steatosis hepatis még reverzibilis lehet, azonban az NAFLD-esetek közel felében kialakuló NASH már a kórkép progresszióját jelenti, amely korántsem veszélytelen állapot, ui. a NASH-esetek 50%-ában májfibrózis, 15%-ában májcirrózis (a kriptogén cirrózisok nagy része), 3%-ában májelégtelenség is kialakulhat, májtranszplantációs igénygel, de növekszik a hepatocelluláris karcinóma kialakulásának veszélye is (12, 15). A NASH talaján kialakult kriptogén májcirrózis miatt elvégzett májtranszplantáció után az esetek 33%-ában a NASH kiújult,

és 12,5%-ában a beültetett májban is cirrózis alakult ki (16). Ratziu és mtsai. szerint az elhízáshoz társuló májcirrózis gyakran hasonlóan agresszív lefolyású, mint a krónikus C-vírus hepatitis talaján kialakult cirrózis (17).

### A NEM-ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ SZÖVETANI ELTÉRÉSEI

Nagycseppes zsírlarakódás a hepatocytákban (diffúzan, vagy döntően a centrális zónában), centrilobuláris neutrofil- vagy mononukleáris sejtes gyulladás, Mallory-testek (citoplazmatikus hialin-képződés), perisinusoidális vagy centrilobuláris fibrózis (6). Mindez szövetszinten igen nagymértékben, megtevesztően hasonlít az alkoholos zsírmáj képéhez. A metabolikus szindrómára, az inzulinrezisztenciára jellemző a protein tirozin-foszfátáz-1B (PTP<sub>1B</sub>) fokozott aktivitása. A májbiopsziás mintákban a PTP<sub>1B</sub> és az inzulinreceptor béta-alegységének immunhisztokémiai kimutatása talán segíthet az alkoholos és a nem-alkoholos zsírmáj elkülönítésében (18).

A NAFLD/NASH szövetszintű értékelésekor legelterjedtebb a Brunt-féle májbiopsziás pontrendszer alkalmazása (fibrózis 0–4, gyulladás mértéke 0–6 pont között) (19).

A progresszív fibrózisra hajlamosító tényezők között a különböző szerzők elsősorban az idősebb életkort (50 éves kor fölött), a kifejezett elhízást, a 2-es típusú diabetesz jelenlétét, hepatitis C vírus krónikus jelenlétét, a magas (1 fölötti) GOT/GPT (de Ritis) hányadosát, az alacsony trombocitaszámot és szövetszinten a Mallory-testek jelenlétét jelölik meg (13, 20, 21). Újabb, ígéretes non-invazív próbálkozást jelent a súlyos májfibrózis prognosztizálására a VI. típusú kollagén 7S-doménjének és a hialuronsav szérumszintjének meghatározása (22).

### A NAFLD DIAGNÓZISA

#### KLINIKAI KÉP

A NAFLD gyanúja akkor áll fenn, ha alkoholfogyasztás hiányában enyhén emelkedett májenzim szinteket (GOT, GPT, esetleg alkalikus foszfátáz és  $\gamma$ GT) észlelünk, valamint kizártunk egyéb krónikus májbetegségeket (pl. krónikus B, C, D, G vírus hepatitiszt,

haemochromatosis, Wilson-kórt, alfa<sub>1</sub>-antitripszin hiányt, stb.) és a metabolikus szindróma egyes tüneteinek társulását észleljük. Az alkoholfogyasztás kizárásában az anamnesztikus adatok mellett a szénhidrát-deficiens transzferrinszintjének meghatározása is segíthet. A betegek többsége panaszmentes, bár enyhe jobb bordaív alatti teltségérzés, gyengeség, émelygés, mérsékelt hepatomegalia előfordulhat. NAFLD-re általában a GOT/GPT (de Ritis) index 1 alatti értéke jellemző, bár előrehaladottabb steatohepatitis (NASH) és májfibrózis esetén már többnyire a GOT szintjének emelkedése dominál. A szérum ferritinszintje az esetek közel felében emelkedett (23).

### KÉPALKOTÓ VIZSGÁLÓ-MÓDSZEREK

A steatosis hepatis kimutatásában (ún. „fénylő máj”) a hasi ultrahangvizsgálatnak nagy szerepe van, szenzitivitása e tekintetben 89%, specificitása 93%, a részleges steatosis májdaganatot utánozhat (24). A komputertomográfia (CT) és mágneses magrezonancia (MR) vizsgálat nem specifikus a zsírmáj kimutatására, mert ödéma, gyulladás, glikogén-larakódás esetén hasonló képet adnak, és nem képesek a nem-progresszív NAFLD és a progresszív NASH elkülönítésére. A NAFLD kimutatásában továbbra is „gold standard” módszernek számít a májbiopszia, mely nélkülözhetetlen a gyulladás, a májsejtnekrózis, a fibrózis mértékének, a progresszióknak, valamint a terápia hatékonyságának a megítélésében (16), azonban inhomogén zsíreloszlás esetén az igen kis mintát nyújtó májbiopsziának az értéke is korlátozott. A máj trigliceridtartalmának mennyiségi meghatározásában igen magas specificitással bír, ismételhető, nem-invazív in vivo módszer a <sup>1</sup>H MRS (mágneses rezonancia spektroszkópia) (25, 26).

### A NAFLD PATOMECHANIZMUSAI

A NAFLD pontos patogenezise az utóbbi évtized intenzív kutatómunkáinak ellenére nem ismert teljes egészében. A zsírmáj kialakulásában központi szerepet az inzulinrezisztencia játszik, amely egyéb ártalmak iránt sé-

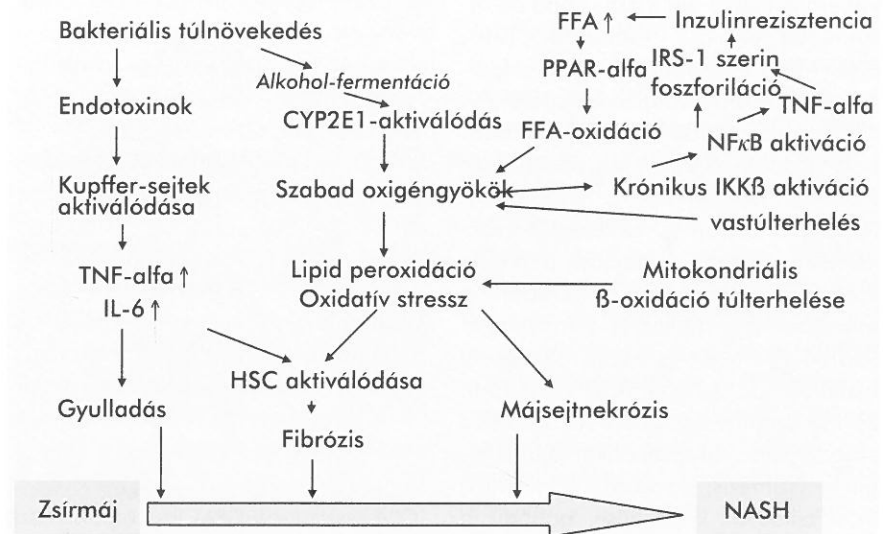
rülékenyebbé teszi a májat. Napjainkban leginkább elfogadott Day „kétlépcsős károsodás” (two-hits) elmélete, ami szerint első lépésben a májban fokozott zsírlerakódás történik (steatosis hepatis), majd a második fázisban – döntően az oxidatív stressz, a fokozott lipidperoxidáció és a gyulladásos citokinek túlsúlyra jutása miatt – kialakul a progresszív steatohepatitis, fibrózissal és később gyakran májcirrózissal (27).

A progresszív májsejtpusztulás és fibrózis indukálásában a zsírsavak fokozott intracelluláris lerakódása, a májsejtekben a mitokondriumok működészavara, a fokozott oxidatív stressz, a gyulladáskeltő citokinek túlsúlyra jutása, a vékonybél bakteriális túlnövekedése, fokozott vasterhelés és genetikai tényezők egyaránt szerepet játszanak (28) (1. ábra).

## A LIPIDANYAGCSERE ZAVARA

A metabolikus szindrómára, 2-es típusú diabéteszre jellemző inzulinrezisztencia és a kompenzatorikus hyperinsulinaemia a perifériás lipolízis fokozása révén jelentős mértékben növeli a keringő szabad zsírsav (free fatty acid-FFA) szintet, egyúttal a májban fokozódik a glükózból történő FFA-szintézis. A magas szérum FFA-szint serkenti a májban a glükoneogenezist és a trigliceridszintézist, egyúttal a kappa-kináz béta-inhibitor (IKK-béta) aktiválása révén a periférián is fokozza az inzulinrezisztenciát (29). A visceralis zsírsejtek által termelt IL-6 gátolja a lipoproteinlipáz (LPL) aktivitását, azonban – ellentétben a TNF-alfa hatásával – nem fokozza a perifériás lipolízist. A magas TNF-alfa-szint viszont a fenti hatások mellett – a zsírsav-felvételt és a lipogenezist szabályozó fehérjék expresszióját gátolva, a vázizmokban a GLUT-4-glükóztranszporter gátlása, a normális inzulinérzékenységért felelős PPAR $\gamma$ -aktivitás csökkentése révén circulus vitiosus okozva tovább rontja az inzulinrezisztenciát (30).

Alapvetően fontosnak tűnik a májnak a visceralis zsírraktárakból nagymennyiségű szabad zsírsavval történő „elárasztása”, amely meghaladja a májsejtek mitokondriális metabolizáló képességét, mindehhez a májban a zsírsavak béta-oxidációjának csökkenése társul (31, 32). A májba jutó szabad



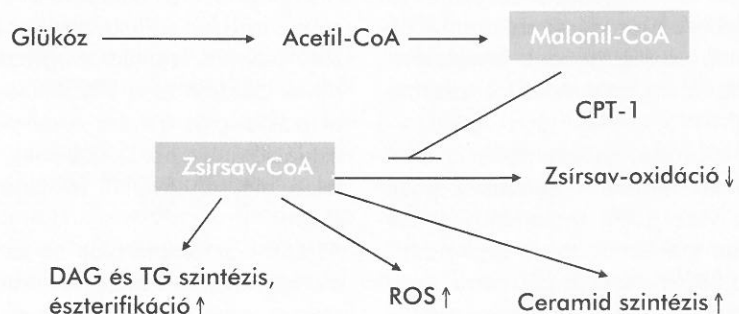
1. ÁBRA: A ZSÍRMÁJ ÁTALAKULÁSA NASH-BE. TNF-ALFA (TUMOR NEKRÓZIS FAKTOR-ALFA); IL-6 (INTERLEUKIN-6); HSC (HEPATIKUS STELLA-SEJTEK, ITO-SEJTEK); CYP2E1 (CITOKRÓM-P450-2E1); PPAR-ALFA (PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR-ALFA); FFA (SZABAD ZSÍRSAV); IRS-1 (INZULINRECEPTOR-SZUBSZTRÁT-1); NF $\kappa$ B (NUKLEÁRIS FAKTOR- $\kappa$ B); IKK $\beta$  (KAPPA-KINÁZ BÉTA-INHIBITOR); NASH (NEM-ALKOHOLOS STEATOHEPATITIS)

zsírsavak (FFA) három módon keletkezhetnek: a perifériás lipolízisből, az elfogyasztott étrendből és a májban a *de novo* lipogenezisből (DNL). A májban a DNL fokozódik NAFLD esetén, amelynek két kulcsenzime az acetil-CoA karboxiláz (ACC) és az FAszintetáz (33). A zsírsavak trigliceridekbe vagy foszfolipidekbe épülhetnek be, valamint oxidálódhatnak a mitokondriumokban, a peroxiszmákban és a mikroszmákban. A mitokondriális béta-oxidáció sebességhatározó lépése a zsírsavak felvétele a mitokondriumokba, amelyet a karnitin-palmitoil-aciltranszferáz (CPT-1) tesz lehetővé. Ezen enzim működését gátolja az inzulin és a malonil-CoA, serkenti a glukagon (2. ábra). Az inzulin számos enzimét aktiválja a DNL-nek, míg a glukagon ezzel ellentétes hatású. A fenti két hormon hatását módosítja az inzulinrezisztenciát fokozó TNF-alfa, valamint az ellentétes hatású adiponektin (34).

Az extrém FFA-kínálat több okból is káros lehet a májra: a ceramidok *de novo* szintézisének növekedése a májsejtek apoptózist fokozza, az inzulin posztreceptorális jelátvitelével interferálhat az egyes foszforilációs lépésekben (az inzulinreceptor-szubsztrát-1 [IRS-1] tirozin foszforilációja helyett inkább a szerin foszforiláció válik dominánssá), fokozza a lipidperoxidációt (28).

Jellemzően az ún. atherogen dyslipidaemia (magas trigliceridszint, csökkent HDL-C-szint, az oxidációra érzékeny small-dense LDL felszaporodása, nagyméretű, trigliceridben gazdag VLDL-1-partikulumok és kisméretű HDL-partikulumok) észlelhető nem-alkoholos zsírmáj esetén, amely mind a

2. ÁBRA: A MALONIL-CoA SZEREPE A MÁJ ZSÍRSAV-ANYAGCSERÉJÉBEN DAG (DIACIL-GLICEROL); TG (TRIGLICERID); ROS (REAKTÍV OXIGÉN SPECIES); CPT-1 (KARNITIN-PALMITOIL-ACILTRANSZFERÁZ-1)



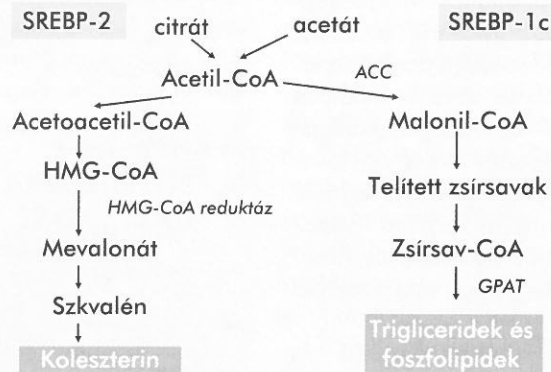


visceralis típusú elhízásra, mind az inzulinrezisztenciára jellemző (35). NASH-ben Cassader és mtsai. zsírtelítés hatására elhúzódó hypertrigliceridaemiát, a nagyméretű, trigliceridben gazdag VLDL-1 felszaporodását mutatták ki, egyúttal a lipoproteinlipáz (LPL) aktivitásának jelentős csökkenését, illetve a májban a VLDL-szekréció zavarának hátterében a mikroszomális triglicerid transzferprotein (MTP) enyhén csökkent működését észlelték (36). Hyperinsulinaemiában és inzulinrezisztenciában fokozódik a szabad zsírsavak észterifikációja, a trigliceridszintézis, növekedik a glikolízis és a zsírsavak képződése, gátlódik a zsírsavak oxidációja, csökken a trigliceridek VLDL formájában kiürülése a májból (részben a VLDL-szintézishez nélkülözhetetlen apo-B<sub>100</sub> szekréció NASH-ban észlelt csökkenése miatt) (37).

### TRANSZKRIPCIÓS FAKTOROK JELENTŐSÉGE

Számos transzkripciós faktor vesz részt a lipidanyagcsere szabályozásában, valamint az inzulin és a kontrainzuláris hormonok hatásának módosításában. Ezek közül kiemelendők a sterol regulatory element binding proteinek (SREBP-k), a carbohydrate response element binding protein (ChREBP) és a liver X-activated receptor (LXR), amelyek a lipogenezist fokozzák, valamint a peroxisome proliferator activated receptors (PPAR-ok), amelyek a lipid-oxidáció irányában hatnak.

A háromféle SREBP közül az SREBP-1c (génje a humán kromoszómán a 17p11.2 pozícióban van) az inzulin-indukálta lipogén aktivitást a de novo lipogenezis (DNL), a triglicerid- és foszfolipidszintézis fokozása révén éri el, számos lipogén kulcsenzim transzkripciójának és expressziójának növelése útján (38) (3. ábra). Az SREBP-1c fokozza a lipogenezishez szükséges acetyl-CoA képződését az acetyl-CoA-szintetáz expressziójának növelésével, egyúttal a mikroszomális transzferprotein (MTP) expressziójának gátlása a VLDL-képződés csökkenéséhez, a trigliceridek májból kiürülésének gátlásához vezet (39). Leptinhiányos, zsírmájban szenvedő ob/ob egérmódelben a SREBP-1c-szint jelentősen emelkedett, és a metformin kezelés ezen állapotmodellben jelentősen csökkentette



3. ÁBRA: AZ SREBP TRANSZKRIPCIÓS FAKTOROK SZEREPE A LIPID HOMEOSZTÁZISBAN ACC (ACETIL-CoA KARBOXILÁZ); GPAT (GLICEROL-3-FOSZFÁT-ACILTRANSZERÁZ); SREBP (STEROL REGULATORY ELEMENT BINDING PROTEIN); HMG-CoA (3-HIDROXI-3-METILGLUTARIL COENZIM A)

a májban az SREBP-1c-szintet, egyúttal a máj zsírtartalmát (40). Az SREBP-2 (génje a humán kromoszómán a 22q13 pozícióban van) a koleszterinszintézis kulcsenzimének, a 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) reduktáznak az aktivitását és az LDL-receptor expresszióját szabályozva döntő szerepet játszik a koleszterin homeosztázisban, fokozva annak szintézisét (38). Az étrendi glükóz, telített zsírok és szterolok növelik az SREBP-aktivitást, míg a többszörösen telítetlen zsírsavak fogyasztása ellentétes hatású és így csökkenti a lipogenezist (41). Állatkísérletes modellekben inzulinrezisztencia és tartós hyperinsulinaemia esetén az inzulin-jelátvitelt szabályozó SOCS-proteinek (suppressors of cytokine signaling) – elsősorban a SOCS-1 és -3 – aktivitása fokozódik, míg az ellentétes hatású STAT-3 (signal transducer and activator of transcription) protein mennyisége csökken, mindez a SREBP-1c expressziójának növekedéséhez vezet a májban, ami a zsírsavszintézis fokozódásához, egyúttal a lipotoxicitás az inzulinrezisztencia további romlásához vezet, circulus vitiosus eredményezve (42).

A ChREBP szoros kapcsolatot teremt a szénhidrát- és a lipid-anyagcsere között. Jelentős szénhidrátfogyasztás során a ChREBP és a SREBP-1 egyaránt aktiválódik, és mindez a szénhidrátok oxidációjának növekedéséhez, egyúttal a májban a DNL fokozódásához vezet.

Az LXR-t az oxiszteolok és az inzulin aktiválják, ami a SREBP-1c-transzkripció fokozása révén a májban a DNL növekedését eredményezi.

A PPAR $\alpha$  elsősorban a zsírsav-oxidáció révén az energiahasznosító szervekben (májban és izmokban) található mag, míg a PPAR $\gamma$  elsősorban a zsírsejtekben és a vékonybélhamban mutatható ki, normálesenetben a májban alig expresszálódik (viszont inzulinrezisztencia és zsírmáj esetén állatmodellekben nagymértékben fokozódik a PPAR $\gamma$ -expressziója) (40).

A PPAR $\alpha$ -t a hosszulánú zsírsavak, az oxidált foszfolipidek és a leukotriének (pl. LT-B4) aktiválják, hatásukra fokozódik a zsírsavak felvétele, acil-CoA-észterekké átalakulása és mitokondriális béta-oxidációja, csökkentik a zsírsavak részvételét a DNL-ben.

A PPAR $\gamma$  a zsírsejtek differenciálódásában és a lipoprotein-lipáz (LPL) aktiválásában játszik fontos szerepet, valamint a zsírsav transzportprotein és az acetyl-CoA-szintetáz aktiválása révén fokozza a zsírszöveti lipogenezist, az inzulinérzékenyítő adiponektin szintézisét fokozza.

Az SREBP-1c-transzkripcionálisan képes aktiválni a PPAR $\gamma$ -t. A PPAR-ok és az LXR egymás expresszióját is elősegítik. A PPAR-ok egyúttal jelentős gyulladáscsökkentő hatással is bírnak, elsősorban a nukleáris faktor- $\kappa$ B és egyéb gyulladáskeltő mechanizmusokra hatva (34). Az eddigi adatok alapján ígéretesnek tűnnek a PPAR $\gamma$ -aktiváló tiazolidindionok a NAFLD kezelésében.

### ADIPOCITOKINEK SZEREPE

Obesitasra és NAFLD-re egyaránt jellemző a zsírsejtek és a máj Kupffer-sejtjei általi fokozott gyulladáskeltő

citokintermelés (tumor nekrozis faktor- $\alpha$  – TNF- $\alpha$ , interleukin-6 – IL-6, leptin, C-reaktív protein – CRP) (43). Angulo és *mtsai.* nem találtak összefüggést 88 NAFLD-s beteg szérumban leptinszintje és a májfibrózis mértéke között (44), jóllehet nem vethető el a leptinnek a májbeli Ito-sejtekre (hepatikus stellasejtekre) kifejtett közvetlen fibrogenetikus hatása (45), valamint az Ito-sejt eredetű leptin részben autokrin módon, másrészt a Kupffer-sejtek és az endothelsejtek által termelt TGF $\beta_1$  indukálása révén fokozhatják a fibrogenézist (46). A NASH-betegek sinusoidális endothelsejtei, és valószínűleg az Ito-sejtjei által termelt TGF $\beta_1$ -receptor endoglin expressziója fokozódik (47). Korábban Uygun és *mtsai.* a magas szérumban leptinszint és a májsejtek zsírtartalma között pozitív korrelációt észleltek, amelyet a leptinnek az inzulinrezisztenciát fokozó, és talán a májsejtekben az inzulin jelátvitelének módosítása révén kifejtett intracelluláris zsírsavlerakódást elősegítő hatásával magyaráztak (48). A leptin a májban a Kupffer-sejteket aktiválva fokozhatja a gyulladáskeltő citokinek (TNF- $\alpha$ , IL-6, és IL-12) termelődését, talán fokozhatja az oxidatív stresszt (49).

A rezisztin klinikai jelentősége humán vonatkozásban erősen kérdéses.

Alacsony plazma adiponektinszint jellemző a metabolikus szindrómára. Hui és *mtsai.* NASH-ben szenvedő betegekben is alacsony szinteket észleltek, valamint inverz korrelációt találtak a nekroinflammáció szövettani mértéke és a plazma adiponektinszint között (50). In vitro tanulmányok igazolták, hogy az adiponektin – a nukleáris faktor- $\kappa$ B aktiváció, valamint a makrofágműködés gátlása révén gyulladáscsökkentő hatású, egyúttal a zsírsavlebontásban szereplő acil-CoA-oxidáz és az izomszövetben levő szétkapcsoló fehérje (UCP-2, uncoupling protein-2) aktiválása révén (az energiatárolás helyett a hőtermelést előtérbe helyezve) csökkenti az FFA- és triglicerid szérumszinteket.

A PPAR $\alpha$  aktiválása útján fokozza a zsírsav-oxidációt, valamint az inzulinreceptor-szubsztrát-1 (IRS-1)-re hatva javítja az inzulinnak a májsejtekre gyakorolt hatását, csökkenti az inzulinrezisztenciát. Kaser és *mtsai.* májbiopsziával igazolt NASH esetén az adiponektin és az adiponektinrecep-

tor-2 (Adp-R2) messenger RNS-expressziójának szignifikáns csökkenését észlelték, egyszerű steatosis hepatissal rendelkező személyek adataival összevetve. A máj adiponektin protein expresszióját elsősorban a portális erek endothelsejtjeiben és a máj sinusoidjaiban, míg az Adp-R2-expressziót magukban a májsejtekben tudták kimutatni (51).

A PPAR $\gamma$ -agonista tiazolidindionok („glitazonok”) az adiponektinszintet fokozva az inzulinrezisztencia csökkenéséhez vezetnek, egyúttal ígéretesnek tűnnek a nem-alkoholos zsírmáj kezelésében is (52).

## OXIDATÍV STRESSZ ÉS GYULLADÁS

Bár a hosszúlancú és a nagyon hosszúlancú zsírsavak oxidációja részben extramitokondriálisan (a mikroszómákban és a peroxiszmákban) történik, a szabad gyökök döntően a mitokondriumokban képződnek (53), életkori körülmények között a zsírsavak  $\beta$ -oxidációja döntően a mitokondriumokban történik (40). Az FFA és főleg az acil-CoA a PPAR $\alpha$  aktiválása révén a peroxidok fokozott képződéséhez vezet (az oxidatív folyamatokban részt vevő enzimek aktiválása révén). Az FFA-túlsúly fokozza a mikroszómális lipidperoxidázok, a CYP4A és a CYP2E1 expresszióját.

A citokróm-P450-2E1 (CYP2E1) indukciójának az alkoholos steatohepatitisben betöltött szerepe jól ismert (fokozza a szuperoxid, hidroxil és hidroxietil gyökök képződését, a szabad zsírsavak peroxiszmális  $\beta$ -oxidációját indukálva a hidrogén-peroxid gyök termelődését) (27).

A nem-alkoholos steatohepatitishez (NASH) társuló fokozott zsírsavkínálat (obesitasban) és a ketonok (diabétisben) szintén szubsztátjai a CYP2E1-nek, annak indukálásával hozzájárulnak a lipidperoxidáció, az oxidatív stressz fokozódásához (54).

Etanolfogyasztás hiányában a CYP2E1 az endogén ketonokból, aldehidekből és a táplálék N-nitróz-aminjaiból képes szabad gyököket generálni. A májat „elárasztó” FFA-k hatására – a mitokondriális  $\beta$ -oxidáció gátoltsága esetén – szabad vasionok jelenlétében felerősödik a szabad zsírsavak peroxiszmális  $\beta$ -oxidációja, ami fokozott hidrogén-peroxid képződést eredmé-

nyez (55). Ezt támasztják alá a máj vastúlterhelését magyarázó megfigyelések is, amelyet a C282Y-hemochromatosis gén (HFE) mutációjával magyaráznak egyes szerzők (56), jóllehet nem egységes az irodalom e tekintetben (57). A CYP4A-enzim a PPAR $\alpha$ -transzkripció faktor kontrollja alatt áll, a hosszúlancú és a nagyon hosszúlancú zsírsavakat is a CYP4A metabolizálja, és az így keletkező dikarboxil-savak a peroxiszmális  $\beta$ -oxidáció szubsztátjaiként szerepelnek. A PPAR $\alpha$  vagy a peroxiszmális  $\beta$ -oxidáció zavarai egyaránt fontos szerepet töltenek be a steatohepatitis kialakulásában (58). Egyúttal kimutatható az antioxidáns, scavenger rendszer működészavara (a transz-szulfurációs út károsodása, illetve a szulfhidril-tartalom csökkenése is (59), ami fokozott zsírlerakódáshoz vezet a májban. NASH-ban leírták a mitokondriumok működészavarát is (csökkent glutationtartalom, csökkent ATP-szintetizáló képesség) (53). A NASH-ben közel 40%-ban a mitokondriumok szerkezeti abnormalitását is ki lehetett mutatni, ami káros elektrontranszport működéssel, feltételezhetően az oxidáció és a foszforiláció szétkapcsolásával, valamint fokozott szabadgyök-képződéssel jár (60). A májsejtekben a membránok lipidjeinek peroxidációja májsejtnekrózishoz és a mitokondriumok megnövekedéséhez vezethet. A lipidperoxidáció aldehid származékai, a 4-hidroxinonenal és a malondialdehid aktiválják a Disse-teret szegélyező sinusoidális Ito-sejteket (hepatikus stellasejtek) (61), amelyek a májban a legfőbb kollagén termelő sejtek, fokozzák a Mallory-testek képződését és fokozzák a neutrofil sejtek kemotaxisát. Az Ito-sejteket kollagén termelésre serkenti a fokozott oxidatív stressz, a Kupffer-sejtek által termelt transforming growth factor  $\beta$ -1 (TGF $\beta_1$ ) és a connective tissue growth factor (CTGF) (30). Egyúttal a malondialdehid az NF- $\kappa$ B transzkripció faktor aktiválásával fokozza a gyulladást, számos gyulladáskeltő citokin és adhéziós molekula (TNF- $\alpha$ , IL-8, E-szelektin és intercelluláris adhéziós molekula-1 – ICAM-1) expresszióját indukálva (27). Az NF $\kappa$ B-aktiváció a hepatocyták felszínén Fas-ligand expresszióhoz, s így a májsejtek kifejezett apoptózishoz vezet (62). A zsírsavak a májsejtekben a lizoszmák aktiválása révén apoptózist

indukálhatnak (63), de hasonló irányba hat a palmitoil-CoA-ból szfingozinná, majd ceramiddá átalakulás is az indukálható nitrogén-monoxid (NO)-szintáz aktiválása révén (64). Alapvető a mitokondriumok működészavara, amely az elektrontranszport zavarához, egyúttal még több szabadgyök-képződéshez vezet.

A mitokondriális oxidatív foszforilációs UCP-2 aktivitásának növekedése – jól lehet csökkenti a szabadgyök-képződést, de – az ATP-szint csökkentése révén sérülékenyebbé teszi a májsejteket, fokozva azok apoptózist és nekrozist (65) (4. ábra). Egyrészt a májban fokozott oxidatív stressz (a zsírban gazdag étrend, a lipopoliszacharidok, az etanol és egyes fentebb említett gyógyszerek fogyasztása, illetve a béta-oxidáció genetikai zavarainak következtében a szabad zsírsavak meg-növekedett mitokondriális, peroxisómális és mikroszómális oxidációja miatt), valamint a TNF $\alpha$  által fokozott inzulinrezisztencia (az inzulinreceptor-szubsztrát-1 döntően szerin foszforilációja a c-Jun NH $_2$  – terminális kináz, illetve többféle proteinkináz-C aktiválása révén jön létre) krónikus IKK $\beta$ -stimulációhoz- és circulus vitiosus-t okozva – további TNF $\alpha$ -termeléshez, vagyis az inzulinrezisztencia súlyosbodásához vezet (8, 66).

## A VÉKONYBÉL BAKTERIÁLIS TÚLNÖVEKEDÉSE

Az intesztinális bakteriális túlnövekedésnek szerepe lehet a NASH kialaku-

lásában (67), amelyet laktózzal és D-xilózzal végzett légzési teszttel lehet bizonyítani. A cukorbetegséghez társuló vékonybél motilitási zavar és sztázis hajlamosíthat bakteriális túlnövekedésre. A vékonybél-baktériumok endogén alkohol (etanol) termelése és lipopoliszacharid (LPS) felszabadulása IKK $\beta$ -mediálta mechanizmus révén a Kupffer-sejtekben egyaránt fokozza a gyulladásokeltető citokinek (elsősorban a TNF- $\alpha$ ) termelését és egyúttal a májban az oxidatív stresszt (67, 68). A fenti patomechanizmus jelentőségét támasztja alá, hogy VSL#3 probiotikum (a normál vékonybélflóra helyreállításával), valamint TNF- $\alpha$  elleni antitest alkalmazása ob/ob egérmodellben egyaránt csökkentette az inzulinrezisztenciáért részben felelős Jun N-terminális kináz (JNK), valamint az IKK $\beta$  targetjéül szolgáló nukleáris faktor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) (a gyulladásos citokinek termeléséért felelős transzkripció faktor) DNS-kötő aktivitását, egyúttal – a hepatikus inzulinrezisztencia csökkenése mellett – hatásukra csökkent a zsírsavak béta-oxidációja és az UCP-2-expresszió (69).

## VASTÚLTERHELÉS SZEREPE

A máj enyhe vastúlterhelését lehet kimutatni a NASH-betegek közel 40%-ában. 1997-ben Moirand egy új tünetegyüttest írt le, amelyre a máj fokozott vastartalma, magasabb májenzimek (GOT, GPT), emelkedett szérumszint és normális transzferrinszaturáció jellemző, egyúttal igen szorosan társult inzulinrezisztenciával és

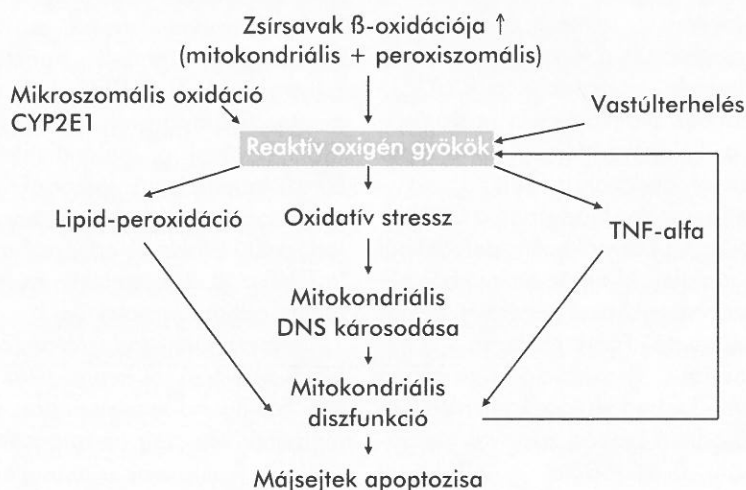
steatohepatitis szövettani képével (30). Feltételezték, hogy az inzulin fokozza a sejtek transzferrin-receptor aktivitását, s így a májsejtek vasfelvételét. A vastúlterhelés a Fenton-reakció során a hidrogén-peroxidból hidroxil szabad gyökök képződése révén fokozza az oxidatív stresszt és a lipid-peroxidációt, valamint a máj Kupffer-sejtjeit aktiválva NF- $\kappa$ B-aktivációhoz és fokozott TNF- $\alpha$ -expresszióhoz vezet (30), jóllehet a vastúlterhelés kóroki szerepe jelenleg is vitatott az irodalomban (56, 68).

## GENETIKAI TÉNYEZŐK

Nem minden NAFLD-betegben alakul ki a NASH. A NASH betegek 18%-ának elsőfokú rokonaiiban is kimutatható a NASH, mindez bizonyos genetikai hajlamot valószínűsít.

A genetikai tényezőknek elsősorban az alábbiakban lehet szerepe a NAFLD/NASH kialakulásában: az inzulinérzékenység meghatározásában; a máj lipidraktározásának és oxidációjának szabályozásában; az elhízás és társbetegségeinek kialakulásában; a máj vastartalmának és a szabad gyökök képződésének meghatározásában; a citokinszintézis szabályozásában (56). Az alábbiakban – a teljesség igénye nélkül – néhány ismert genetikai eltérést részletezünk. A fokozott TNF- $\alpha$ -szintézissel járó TNF- $\alpha$  promóter-238 polimorfizmus a NASH-betegek 31%-ában volt kimutatható, míg a kontrollokban csak 15%-ban. A NASH-betegekben a C282Y-hemochromatosis gén (HFE) mutáció (Cys282-Tyr) 15–31%-ban volt kimutatható, ellentétben az egészséges kontrollokban észlelhető 9%-os gyakorisággal (70). A csökkent VLDL-szekrécióval járó apo-E E2/E2 és E3/E4 genotípusok, valamint a mikroszómális triglicerid transzferprotein (MTP) -493GC promóter hordozása a májban a steatosis fokozott rizikójával jár (71). Sreekumar és mtsai. NASH-ben a mitokondriumok normális működéséért felelős egyes gének (réz/cink szuperoxid dismutáz – SOD; aldehid-oxidáz, kataláz), valamint az alkohol-dehidrogenáz, glükóz-6-foszfátáz, acil-CoA-szintetáz, ubiquitin, oxoacil-CoA-tioláz, metil-glutaril-CoA enzimek génexpressziójának csökkenését mutatták ki (72).

4. ÁBRA: MITOKONDRIÁLIS MŰKÖDÉSZAVAR NASH-BEN TNF-ALFA (TUMOR NEKRÓZIS FAKTOR-ALFA); CYP2E1 (CITOKRÓM-P450-2E1)





## AZ AMP KINÁZ ÉS MALONIL-COENZIM-A SZEREPE

A metabolikus szindrómára jellemző az inzulinrezisztencia, a visceralis típusú obesitas és a hipertóniára, atherogen dyslipidaemiára, pancreas  $\beta$ -sejt működészavarra, 2-es típusú diabetes mellitusra és korai ateroszklerózisra való hajlam. Egy nemrégiben hipotézis szerint a fenti eltérések hátterében az adenosin-monofoszfát-aktiválta proteinkináz AMPK/malonil-CoA érzékelő, szabályozó és jelátviteli rendszer működészavara állhat, egyúttal az AMP-kináz aktiválása, illetve a malonil-CoA szintjének csökkentése a metabolikus szindróma egyes komponenseinek (így pl. a májban az ektópiás zsírlerakódás) kezelésében is szerepet kaphat a közeljövőben (73).

Az AMP-aktiválta proteinkináz (AMPK) a sejt energiaszintjének érzékelőjeként működik (74). A glükózból képződő malonil-CoA egyrészt szubsztátja a de novo zsírsav-szintézisnek, másrészt a karnitin-palmitoil-aciltranszferáz (CPT-1) allosztérikus gátlása révén megakadályozza a hosszúlancú zsírsav-CoA-molekulák bejutását a citoszólból a mitokondriumba, ahol azok oxidálódnának (75). Egyúttal a citoszolban maradó hosszúlancú zsírsav-CoA-molekulák diacil-glicerollá (DAG), trigliceriddé (TG) észterifikálódhatnak, ceramid képződhet belőlük, és valószínűleg részt vehetnek a lipidperoxidációban. A fenti folyamatokat gátolhatja az AMPK: akutan a zsírsavoxidáció fokozása, valamint foszforiláción keresztül az acetyl-CoA karboxiláz és glicerol-3-foszfát-aciltranszferáz gátlása, illetve az malonil-CoA dekarboxiláz aktiválása révén, krónikus hatásként pedig az SREBP-1c expresszió gátlása, valamint a PGC1 $\alpha$  (PPAR $\gamma$ -koaktivátor 1 $\alpha$ ) és a PPAR $\alpha$  transzkripció faktorok aktiválása révén (73, 76). Az aktivált AMPK egyúttal az uncoupling protein (UCP)-2 és -3 expresszióját is fokozza, és zsírsavakkal inkubált endothelsejtekben (talán egyéb sejtekben is) gátolja az NF- $\kappa$ B mediálta génexpressziót, valamint csökkenti az oxidatív stresszt (73).

Azaz – röviden – az aktivált AMPK fokozza az ATP-termelő katabolikus folyamatokat (így a zsírsavak béta-oxidációját), egyúttal gátolja az ATP-igényes lipogenezist, részben közvetle-

# DILATREND<sup>®</sup>

CARVEDILOL

## $\beta$ -blokkoló bizonyítottan metabolikus előnyökkel<sup>1,2</sup>

22%-os diabetes prevenció  
a metoprolollal szemben<sup>1</sup>



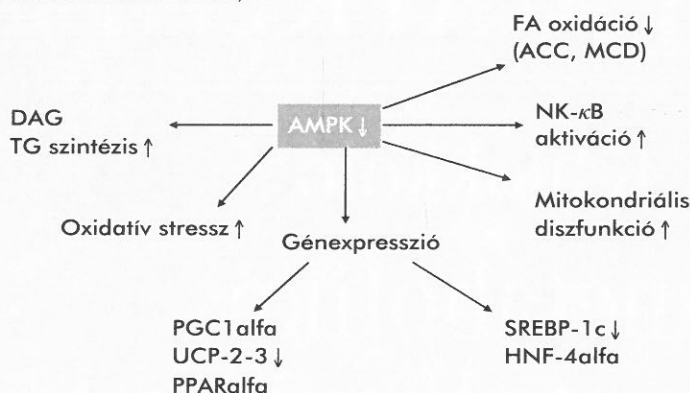
1. The COMET investigators. Lancet 2003; 362:7-13
2. Bakris, et al. JAMA. 2004;292:2227-2236.

Kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

Roche



5. ÁBRA: AZ AMPK AKTIVITÁS SZEREPE A LIPIDANYAGCSERE ÉS A SEJTMŰKÖDÉS SZABÁLYOZÁSÁBAN. DAG (DIACIL-GLICEROL); TG (TRIGLICERID); AMPK (AMP-AKTIVÁLTA PROTEINKINÁZ); FA (ZSÍRSAV); ACC (ACETIL-CoA KARBOXILÁZ); MCD (MALONIL-CoA-DEKARBOXILÁZ); HNF- $\alpha$  (HEPATIKUS NUKLEÁRIS FAKTOR-ALFA); PGC-1 $\alpha$  (PPAR-ALFA-KOAKTIVÁTOR 1ALFA); UCP (UNCOUPLING PROTEIN); PPAR-ALFA (PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR-ALFA)



nül a szabályozó fehérjék foszforilálása, részben közvetett módon, a fenti biokémiai folyamatokat szabályozó gének expressziójának módosítása révén (74). A fenti hatásban jelentős szerepe van a malonil-CoA-képződés csökkentésének is (5. ábra).

Az AMPK aktiválására képes a kalóriaszegény diéta, a rendszeres fizikai aktivitás, a leptin és az adiponektin, a metformin és a tiazolidindionok („glitazonok”) gyógyszercsoportja. A PPAR $\gamma$ -aktiváló glitazonok az adiponektin szintet is növelik. Elsősorban a fentieknek lehet – jelen ismereteink szerint – a NAFLD kezelésében is szerepe.

## IRODALOM

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434–438.
- Caldwell SH, Swerdlow RH, et al. Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 430–434.
- Tolman KG, Fonseca V, Tan MH, et al. Narrative review: Hepatobiliary disease in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 946–956.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: in patients cared in metabolic units. *Diab Res Clin Pract* 2004; 63: 143–151.
- Clark J, Diehl A. Hepatic steatosis and type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2002; 2: 210–215.
- Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137–145.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221–1231.
- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell S. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202–1219.
- Silverman JF, O'Brien KE, Long S, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1349–1355.
- Day C, Saksena S. Nonalcoholic steatohepatitis: definitions and pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: S377–384.
- Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3023–3028.
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450–455.
- Yu AS, Keefe EB. Nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2002; 2: 11–19.
- Liangpunsakul S, Chalanani N. Is hypothyroidism a risk factor for non-alcoholic steatohepatitis? *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 340–343.
- El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460–468.
- Harrison SA, Torgenson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2042–2047.
- Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35: 1485–1493.
- Sanderson SO, Smyrk TC. The use of protein tyrosine phosphatase 1b and insulin receptor immunostains to differentiate nonalcoholic from alcoholic steatohepatitis in liver biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 1–7.
- Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467–2474.
- Shimada M, Hashimoto E, Kaneda H, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: risk factors for liver fibrosis. *Hepatol Res* 2002; 24: 429–438.
- Sanyal AJ, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with hepatitis C is associated with features of the metabolic syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2064–2071.
- Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 255–259.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356–1362.
- Joseph AE, Saverymutt SH, al-Sam S, et al. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991; 43: 26–31.
- Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F, et al. Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy: validation in vivo. *Am J Physiol* 1999; 276: E977–989.
- Thomsen C, Becker U, Winkler K, et al. Quantification of liver fat using magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Imaging* 1994; 12: 487–495.
- Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two „hits”? *Gastroenterology* 1998; 114: 842–845.
- Medina J, Fernandez-Salazar LI, Garcia-Buey L, et al. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care* 2004; 27: 2057–2066.
- Kim JK, Kim YJ, Fillmore JJ, et al. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *J Clin Invest* 2001; 108: 437–446.
- Oneta CM, Dufour JF. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenic considerations. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 493–505.
- Harrison SA, Diehl AM. Fat and the liver: a molecular overview. *Semin Gastrointest Dis* 2002; 13: 3–16.
- Youssef W, McCollough AJ. Diabetes mellitus, obesity, and hepatic steatosis. *Semin Gastrointest Dis* 2002; 13: 17–30.
- Diraison F, Moulin P, Beylot M. Contribution of hepatic de novo lipogenesis and reesterification of plasma non esterified fatty acids to plasma triglyceride synthesis during non-alcoholic fatty liver disease. *Diab Metab* 2003; 29: 478–485.
- Sanyal AJ. Mechanisms of disease: pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroent Hepatol* 2005; 2: 46–53.
- Nievels D, Cnop M, Retzlaff B, et al. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes* 2003; 52: 172–179.
- Cassader M, Gambino R, Musso G, et al. Postprandial triglyceride-rich lipoprotein metabolism and insulin sensitivity in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Lipids* 2001; 36: 1117–1124.
- Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, et al. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002; 35: 898–904.



38. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002; 109: 1125–1130.
39. Sato R, Okamoto A, Inoue J, et al. Sterol regulatory element-binding protein negatively regulates microsomal triglyceride transfer protein gene transcription. *J Biol Chem* 1999; 274: 24714–24720.
40. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114: 147–52.
41. Mator MK, Thelen AP, Pan DA, et al. Sterol response element-binding protein 1c (SREBP1c) is involved in the polyunsaturated fatty acid suppression of hepatic S14 gene transcription. *J Biol Chem* 1999; 274: 32725–32732.
42. Ueki K, Kondo T, Tseng Y-H, Kahn R. Central role of suppressors of cytokine signaling proteins in hepatic steatosis, insulin resistance, and the metabolic syndrome in the mouse. *PNAS* 2004; 101: 10422–10427.
43. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 2195–2200.
44. Angulo P, Alba LM, Petrovic LM, et al. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004; 41: 943–949.
45. Otte C, Otte JM, Stradthoff D, et al. Expression of leptin and leptin receptor during the development of liver fibrosis and cirrhosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 10–17.
46. Honda H, Ikejima K, Hirose M, et al. Leptin is required for fibrogenic responses induced by thioacetamide in the murine liver. *Hepatology* 2002; 36: 12–21.
47. Garcia-Monzon C, Martin-Perez E, Iancu O, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000; 33: 716–724.
48. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, et al. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3584–3589.
49. Serin E, Özer B, Gümrüdü Y, et al. Serum leptin level can be a negative marker of hepatocyte damage in non-alcoholic fatty liver. *J Gastroenterol* 2003; 38: 471–476.
50. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF- $\alpha$  or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46–54.
51. Kaser S, Moschen A, Cayon A, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 117–121.
52. Kim SG, Kim HY, Seo JA, et al. Relationship between serum adiponectin concentration, pulse wave velocity and nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 225–231.
53. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 57–69.
54. Lieber CS. CYP2E1: from ASH to NASH. *Hepatology* 2004; 28: 1–11.
55. Weltman MD, Farrell GC, Hall P, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 27: 128–133.
56. Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohep-

Az aranyat minden korban utánozzák...



egy generikus árán.

CARVEDILOL = DILATREND<sup>®</sup>  
AZ ERDETI CARVEDILOL



- atitis. *J Hepatol* 1999; 31: 421–429.
57. Akin K, Beyler AR, Kaya M, Erden E. The importance of iron and copper accumulation in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14: 228–233.
  58. Reddy JK. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis III. Peroxisomal  $\beta$ -oxidation, PPAR $\alpha$ , and steatohepatitis. *Am J Physiol: Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G1333–339.
  59. Poulsen HE, Ranek L, Andreasen PB. The hepatic glutathione content in liver diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 1981; 41: 573–576.
  60. Chavin KD, Yang S, Liu HZ, et al. Obesity induces expression of uncoupling protein-2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion. *J Biol Chem* 1999; 274: 5692–5700.
  61. Leonarduzzi G, Scavazza A, Biasi F, et al. The lipid peroxidation end product 4-hydroxy-2,3-nonenal up-regulates transforming growth factor  $\beta_1$  expression in the macrophage lineage: a link between oxidative injury and fibrosclerosis. *FASEB J* 1997; 11: 851–857.
  62. Pessayre D, Mansouri A, Fromenty B. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G193–199.
  63. Feldstein AE, Warneburg NW, Canbay A, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- $\alpha$  expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 2004; 40: 185–194.
  64. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 437–43.
  65. Echtaï KS, Roussel D, St-Pierre J, et al. Superoxide activates mitochondrial uncoupling proteins. *Nature* 2002; 415: 96–99.
  66. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of IKK $\beta$ . *Science* 2001; 293: 1673–1677.
  67. Solga SF, Diehl AM. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. *J Hepatol* 2003; 38: 681–687.
  68. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 27–41.
  69. Li Z, Yang S, Lin H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 343–350.
  70. te Sligte K, Bourass I, Sels JP, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: review of a growing medical problem. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 10–21.
  71. Bernard S, Touzet S, Personne I, et al. Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the biological features of liver steatosis in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2004; 43: 995–999.
  72. Sreekumar R, Rosado B, Rasmussen D, Charlton M. Hepatic gene expression in histologically progressive non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 38: 244–251.
  73. Ruderman N, Prentki M. AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 4: 340–351.
  74. Hardie DG. Minireview. The AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology* 2003; 144: 5179–5183.
  75. McGarry JD. Banting lecture 2001: Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 7–18.
  76. Ferre P, Azzout-Marniche D, Foufelle F. AMP-activated protein kinase and hepatic genes involved in glucose metabolism. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 220–223.

## VII. BUDAPEST DIABETES SYMPOSIUM

### Novitates in diabetologia

2006. február 18., szombat 9.00–13.30 óra

Semmelweis Egyetem NET díszterem,  
Budapest IX., Nagyvárad tér 4.

#### SZERVEZŐK:

Prof. Dr. Halmos Tamás  
Prof. Dr. Jermendy György

Üléselnök: Dr. Halmos Tamás  
(20 perc előadás, 5 perc megbeszélés)

#### 9.00 – 09.30

Érkezés, regisztráció

Üléselnök: Dr. Jermendy György  
(20 perc előadás, 5 perc megbeszélés)

#### 9.30 – 09.55 Dr. Halmos Tamás

Metabolikus szindróma: érvek, ellenérvek 2006-ban

#### 9.55 – 10.20 Dr. Winkler Gábor

Az oralis antidiabetikus kezelés új hangsúlyai

#### 10.20 – 10.45 Dr. Kerényi Zsuzsa

Inzulinanalógok a diabetes terápiájában

#### 10.45 – 11.10 Dr. Kautzky László

Az inzulinpumpa-kezelés helye a diabetes terápiájában

#### 11.10 – 11.40 Szünet

#### 11.40 – 12.05 Dr. Jermendy György

Antihyperglykaemiás hatású antihypertensiv szerek

#### 12.05 – 12.30 Dr. Gerő László

Az antilipaemiás kezelés új kihívásai diabetes mellitusban

#### 12.30 – 12.55 Dr. Wittmann István

Miért kell a microalbuminuriát rendszeresen vizsgálni a cukorbeteg-gondozás során?

#### Zárszó

#### Tesztírás

#### 13.30 Állófogadás

A részvétel az orvos-továbbképzés keretén belül 10 kreditpont értékű.

A részvétel az MDT diabetológus minősítése keretén belül 1 kreditpont értékű.