

BALOGH ZOLTÁN DR., SIRA LÍVIA DR., PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

# A NEM-ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ KEZELÉSE

AZ IPARILAG FEJLETT ORSZÁGOKBAN AZ ELHÍZÁS ÉS AZ INZULINREZISZTENCIA GYAKORIBBÁ VÁLÁSÁVAL A NEM-ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ A LEGGYAKORIBB MÁJBETEGSÉGGÉ LÉPETT ELŐ. JELENLEG NINCS OLYAN KEZELÉSMÓD, AMELYNEK HATÉKONYSÁGÁT RANDOMIZÁLT, KONTROLLÁLT TANULMÁNYOK EGYÉRTELMIEN BIZONYÍTOTTÁK VOLNA. A SZERZŐK ÁTTEKINTIK A JELENLEGI TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEKET. ALAPVETŐEN FONTOS A BETEGEK SZÁMÁRA AZ ALKOHOLFogyasztás TILALMA ÉS KERÜLENDŐK AZ IGAZOLTAN HEPATOTOXIKUS SZEREK. A TERÁPIA RÉSZÉT KÉPEZI A DIÉTÁVAL ÉS RENDSZERES FIZIKAI AKTIVITÁSSAL ELÉRT FOKOZOTT Fogyás, A DIABETES MELLITUS ÉS A HYPERLIPIDAEMIA MEGFELELŐ ANYAGCSERE-KONTROLLJA, A BAKTERIÁLIS TÚLNÖVEKEDÉS MIATT ANTIBIOTIKUMOK ÉS PROBIOTIKUMOK ADÁSA, ANTIOXIDÁNS SZEREK ALKALMAZÁSA, AZ INZULINREZISZTENCIA CSÖKKENTÉSE METFORMINNAL VAGY THIAZOLIDINDIONOKKAL, VÉRLEBOCSÁTÁS A VASTÜLTERHELÉS MIATT, VALAMINT VÉGSTÁDIUMÚ MÁJBETEGSÉGBEN SZÜKSÉG LEHET MÁJTRANSZPLANTÁCIÓRA IS.

**KULCSSZAVAK:** NEM-ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ, Fogyás, ANYAGCSERE-KONTROLL, ANTIOXIDÁNSOK, METFORMIN, THIAZOLIDINDIONOK, MÁJTRANSZPLANTÁCIÓ

**TREATMENT OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE.** WITH THE INCREASING PREVALENCE OF OBESITY AND INSULIN RESISTANCE IN INDUSTRIALIZED COUNTRIES, NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IS EMERGING AS THE MOST COMMON LIVER DISEASE. AT PRESENT, THERE IS NO THERAPY FOR NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE HAS CLEARLY BEEN PROVEN EFFECTIVE IN RANDOMISED CONTROLLED TRIALS. THE AUTHORS DISCUSS THE CURRENT THERAPEUTIC OPTIONS. PATIENTS SHOULD AVOID ALCOHOL AND OTHER HEPATOTOXINS. A PROGRAM INCLUDING GRADUAL WEIGHT REDUCTION BY CALORIC RESTRICTION AND GRADUAL PHYSICAL EXERCISE, CONTROL OF HYPERGLYCAEMIA AND HYPERLIPIDAEMIA, ANTIBIOTICS AND PROBIOTICS AGAINST BACTERIAL OVERGROWHT, CYTOPROTECTIVE AGENTS AND ANTIOXIDANTS, ENHANCING INSULIN SENSITIVITY USING METFORMIN OR THIAZOLIDINEDIONES, IRON DEPLETION AND IN END-STAGE LIVER DISEASE LIVER TRANSPLANTATION.

**KEYWORDS:** NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE, WEIGHT REDUCTION, METABOLIC CONTROL, ANTIOXIDANTS, METFORMIN, THIAZOLIDINEDIONES, LIVER TRANSPLANTATION

Az iparilag fejlett országokban az elhízás és az inzulinrezisztenciával járó 2-es típusú diabetes mellitus gyakoriságának ugrásszerű növekedésével a nem-alkoholos zsírmáj (nonalcoholic fatty liver disease-NAFLD) a leggyakoribb májbetegséggé vált. A NAFLD becsült prevalenciája az átlagnépességet illetően 14-24% közötti (1), és gyermekkorban is egyre nő az újonnan felismert esetek száma. A NAFLD az Egyesült Államokban a kóros májenzimszintek (alanin-amino-transzferáz – ALT, régi nevén: GPT és aszpartát-amino-transzferáz – AST, régi nevén: GOT) leggyakoribb oka (2),

közel 15 millió amerikai érint (3). A nem-alkoholos zsírmáj becsült prevalenciája a 2-es típusú cukorbetegség körében 21-78% közötti (4, 5). Az elhízás, az inzulinrezisztencia és a plazma emelkedett szabadzsírsav (free fatty acid – FFA) szintje mind a 2-es típusú diabéteszre jellemző, mind a NAFLD kialakulásának veszélyét növeli (6), bár normál testsúlyú, nem-cukorbetegség körében is előfordulhat a máj fokozott inzulinrezisztenciája esetén (7). A NAFLD-ben szenvedő betegek között 39-90%-os elhízás-gyakoriságot írtak le (8), és megfordítva: a 40%-ot meghaladó súlyfölséggel

rendelkező személyek legalább 20%-ánál kimutatható a nem-alkoholos zsírmáj (9).

Kelley és mtsai. 2-es típusú cukorbetegségben szoros kapcsolatot észleltek a zsírmáj és a visceralis zsírszövet felszaporodása között, egyúttal mind a zsírsejtek, mind a máj Kupffer-sejtjei által termelt gyulladáskeltő citokinek, így a CRP (C-reaktív protein), a TNF- $\alpha$  (tumor nekrozis faktor- $\alpha$ ) és az IL-6 (interleukin-6) szérumszintjeit emelkedettnek találták NAFLD esetén (10). Ezenkívül az ún. atherogen dyslipidaemiát (magas trigliceridszintet, csökkent HDL-C szintet, a small-dense LDL fel-

szaporodását, nagyméretű, trigliceridben gazdag VLDL-partikulumokat és kisméretű HDL-partikulumokat) észleltek zsírmáj esetén. A fenti lipoprotein-mintázat mind a visceralis elhízásra, mind az inzulinrezisztenciára jellemző (11). A NAFLD pontos patogenezeise az igen intenzív kutatómunka ellenére nem ismert teljes egészében. A zsírmáj kialakulásában központi szerepet az inzulinrezisztencia játszik, amely egyéb ártalmak iránt sérülékenyebbé teszi a májat. Alapvetően fontosnak tűnik a májnak a visceralis zsírraktárakból nagymennyiségű szabadzsírsavval történő „elárasztása”, amelyhez a májban a zsírsavak  $\beta$ -oxidációjának csökkenése társul (12, 13). A progresszív májsejtpusztulás és fibrózis kiváltásában 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 (14). A terápiás próbálkozások a fenti kórfolyamat különböző pontjaira hatva igyekeznek megállítani a kórkép nem-alkoholos steatohepatitisbe (NASH), illetve májcirrózisba történő progresszióját.

Jelenleg nincs olyan kezelésmód, amelynek hatékonyságát randomizált, kontrollált tanulmányok egyértelműen bizonyították volna (15), a számos közleményben nagyrészt kisszámú betegen szuboptimális végpontokat vizsgáltak (16). Jelen közleményben a szerzők áttekintik napjaink terápiás lehetőségeit. Alapvetően fontos a betegek számára az alkoholfogyasztás tilalma és kerülendők az igazoltan hepatotoxikus szerek (amiodaron, perhexilin maleát, tamoxifen, sotalol) (17).

### FOKOZATOS FOGYÁS

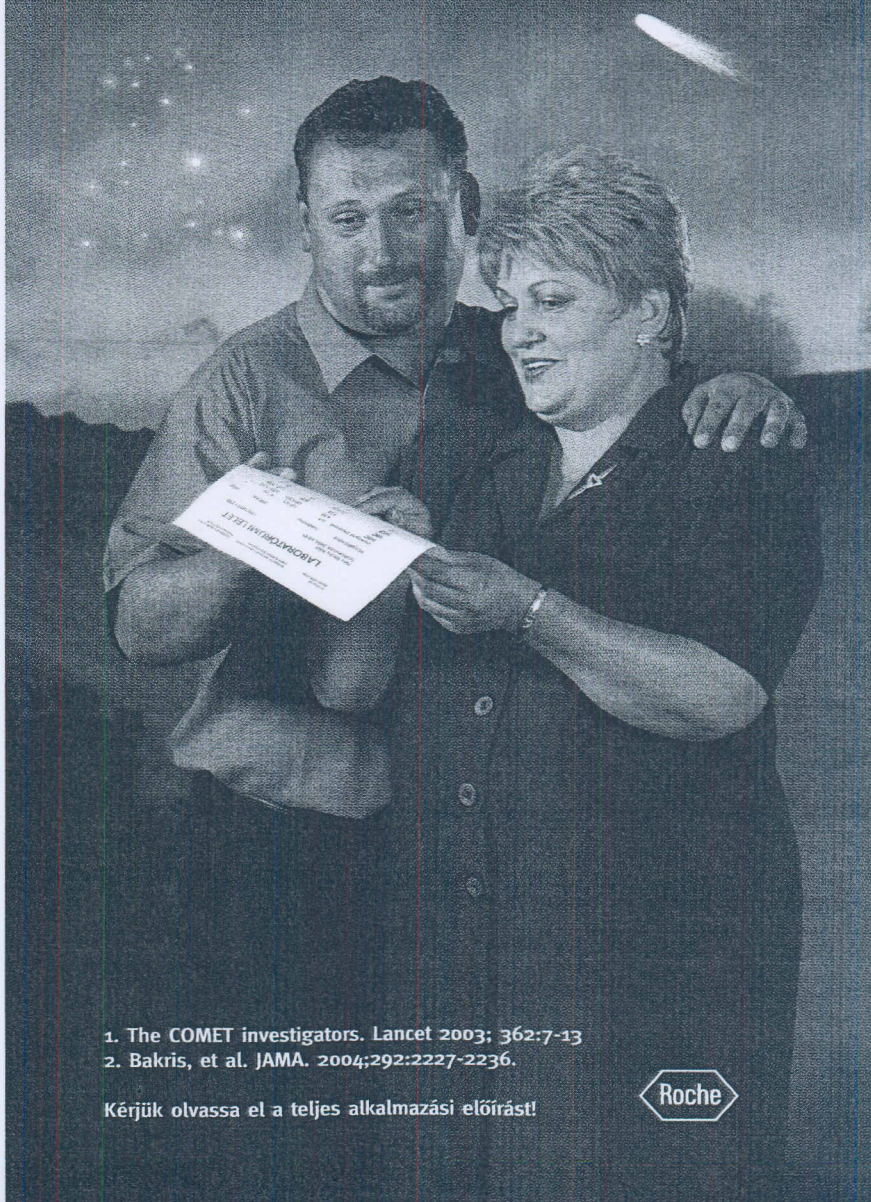
A testsúly csökkentése egyértelműen mérsékli az inzulinrezisztenciát, csökkenti a lipioxidációt és javítja a glükóz hasznosulását. Szintén csökkenti az inzulinrezisztenciát a rendszeres testmozgás (18). Az elhízás kezelése kalóriaszegény, alacsony glikémiás indexű étrenddel és rendszeres, fokozatosan bevezetett fizikai aktivitással a máj szövettani eltéréseinek javulásához, a fibrózis mérséklődéséhez vezet, valamint a májenzimek aktivitását is normalizálhatja (19, 20). A gyomor-

# 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

szűkítő műtétek is csökkentik az inzulinrezisztenciát és javíthatják a NASH prognózisát (21), azonban a túlságosan gyors testsúlycsökkentést elérő jejunolealis bypass műtét egyértelműen ronthatja a májbetegséget és akár fatális akut májelégtelenséget is provokálhat. Ennek hátterében a szabad zsírsavak (FFA) fokozott mértékű májba áramlása állhat (22). Andersen és *mtsai*. 5 beteg kapcsán arról számoltak be, hogy a túlságosan gyors és kifejezett (heti 1,6 kg-nál nagyobb mértékű) fogyás során gyakran észleltek portális fibrózist (23). *Luyckx* és *mtsai*. gasztroplasztikai műtét után kétszer gyakrabban észleltek lobuláris hepatitist (24). Jóllehet általánosan elfogadott jelenleg, hogy a fokozatos testsúlycsökkentés előnyös lehet a zsírmáj kezelésére, a *Wang* és *mtsai*. által a Cochrane adatbázis, a MEDLINE, EMBASE, a Science Citation Index és a Current Contents adatbázisok alapján mindössze 15, kis betegszámú, nem randomizált tanulmányt találtak az irodalomban, amely a testsúlycsökkentés hatását vizsgálta a NAFLD laboratóriumi és képalkotó vizsgálati eredményeire, és mindössze az esetek kevesebb, mint felében történt a továbbra is „gold standardnak” tartható májbiopsziás, szövettani értékelés. Ezen adatok birtokában véleményük szerint nem egyértelmű a fogyás jótékony hatása a nem-alkoholos zsírmáj kimenetelére (25). A pancreas lipázt gátló orlistat egy nemrégiben publikált tanulmányban a transzamináz-szintek normalizálása, a máj zsírtartalmának csökkentése és a gyulladáshoz vezető aktivitás mérséklése révén kedvező hatásának bizonyult a NASH kezelésében (26). A jelenlegi táplálkozási ajánlás a nyugati országokban az összes ember számára, beleértve a NAFLD-s betegeket is, az alacsony kalóriatartalmú, komplex szénhidrátban gazdag és alacsony zsírtartalmú étrend. *Solga* és *mtsai*. 74 morbid elhízásban szenvedő beteg táplálkozási szokásain alapuló véleménye szerint ez nem feltétlenül előnyös a NAFLD májbiopsziás eredményére, mert a fokozott szénhidrátbevitel növelheti a gyulladáshoz vezető reakció veszélyét, míg a zsírbevitel fokozása szignifikánsan csökkentette a gyulladás kialakulását (27). Ígéretes állatkísérletet végeztek *Nagao* és *mtsai*. a NAFLD experimentális állatmodelljeként alkalmazható Zucker (leptin-receptorgén mutáns

fa/fa) patkányokon, melynek során az étrendben konjugált linolénsavat (CLA-conjugated linoleic acid) alkalmazva a diéta hatására az inzulinrezisztenciát csökkentő adiponektin koncentrációja szignifikánsan növekedett, míg az inzulinrezisztenciát súlyosbító TNF- $\alpha$  messenger RNS expressziója szignifikánsan csökkent (28). Az eddigi eredmények alapján az adiponektin védő hatású a zsírmáj kialakulásával szemben (29). Nemrégiben kétféle adiponektin-receptort (Adp-R) sikerült klónozni, az Adp-R1 döntően a vázizmokban, az Adp-R2 elsősorban a májban található meg (30). Az adiponektin az FFA-lebontásban szereplő acil-CoA-oxidáz és az izomszövetben található szétkapcsoló fehérje (UCP-2, uncoupling protein-2) aktiválása révén (az energiatárolás helyett a hőtermelést előtérbe helyezve) csökkenti az FFA- és triglicerid szérumszinteket, egyúttal az FFA-lebontást valószínűleg a peroxiszóma-proliferációt aktiváló receptor-a (PPAR- $\alpha$ ) aktiválása révén is fokozza (31). *Nagao* és *mtsai*. feltételezik, hogy a CLA-ban gazdag étrend hatására a Zucker (fa/fa) patkányokban a májban az egyik, vagy mindkét Adp-receptor aktivitása növekedett, vagy pedig a receptorok poszt-transzkripcionális szinten aktiválódva fokozódott az adiponektinnek a májba irányuló transzportja (28). A fentieket támasztják alá *Kaser* és *munkatársainak* nemrégiben közölt humán eredményei, akik májbiopsziával igazolt NASH esetén az adiponektin és az 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 (32). Nemrégiben publikált állatkísérletes adatok szerint az omega-3 zsírsavak étrendi bevitele *Fisher* 344 típusú patkányokban csökkentette a máj trigliceridtartalmát (33).

### NORMOGLYKAEMIA ELÉRÉSE

Fontos a 2-es típusú diabetesz kezelése, a normoglykaemia elérése diétával, orális antidiabetikus szerrel, vagy inzulinnal. A szulfanilureák okozhatnak cholestasist, a meglitinidekre (re-

paglinid és nateglinid) ez nem jellemző (34). Elgondolkodtató *Chan* és *munkatársainak* nemrégiben publikált tanulmánya, mely szerint a cukorbetegség kezelése során 10.000 betegre közel 1 akut májelégtelenség kialakulása várható. Az inzulinnal kezelt betegek körében (talán a hosszabb diabetesz-tartam miatt) volt legmagasabb ennek az aránya (hazard ratio: 2,41), míg alacsonyabb és közel azonos volt ennek veszélye a szulfanilureák (hazard ratio: 1,44), a metformin esetén (1,32), valamint a troglizaton esetén (1,37), bár ez utóbbit kivonták a forgalomból (35). Állatkísérletes modellben az acarbose gátolta a steatosist és csökkentette a gyulladást, a TNF- $\alpha$  messenger RNS expresszióját (36).

### LIPIDCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK

A lipidcsökkentő kezelésnek a NAFLD-re gyakorolt hatásáról ellentmondások az eredmények. 1 évig napi 2 g clofibrátot alkalmazva sem a biokémiai paraméterek, sem a szövettani kép nem mutattak javulást (37). 19 betegnek 4 hétig napi 600 mg adagban gemfibrozilt adva a placebóval szemben mind a steatosist, mind az aminoszulfotranszferáz szinteket illetően jóval kedvezőbb hatású volt (38), hasonló eredményt találtak bezafibrát esetén is (39). Ezen szerek a VLDL trigliceridtartalmát csökkentik, egyúttal fokozzák a VLDL kiürülését a májból. Kolin-deficiens étrenden tartott patkányokban a ciprofibrát is kedvező hatású volt a zsírmáj és a steatohepatitist illetően (40). A kifejezett antioxidáns hatású lipidcsökkentő probucolt 6 hónapig napi 500 mg dózissal adva 30, szövettanilag igazolt NASH-ben szenvedő betegben a placebóval szemben az aminoszulfotranszferáz szintek szignifikáns csökkenéséhez vezetett (41). Egy török munkacsoport 27 hyperlipidaemiás, szövettanilag igazolt NASH-ben szenvedő betegnél alkalmazott 6 hónapig napi 10 mg atorvastatint, és biokémiai javulást, valamint a máj zsírtartalmának csökkenését észlelték (42).

### ANTIBIOTIKUMOK

A NAFLD és NASH progressziójában szerepe lehet a vékonybélben a bakteriális túlnövekedésből származó lipopoliszacharidoknak, endotoxinoknak,

illetve a baktériumok által termelt etanolnak is, ezért 3 hónapig napi 0,75–2 g adagban megpróbálható metronidazol vagy orális polymixin B adása. A metronidazollal kapcsolatban a steatosist, gyulladást és májfibrózist csökkentő hatásról is vannak szórványos adatok (43).

### PROBIOTIKUMOK


A probiotikumok alkalmazása a vékonybél és máj között feltételezett interakció, a bakteriális túlnövekedés elmélete nyomán került az érdeklődés homlokterébe. A probiotikumok a normál bélflóra helyreállításával képesek lehetnek a gyulladáskeltő citokinek, főleg a TNF- $\alpha$  termelődését csökkenteni, a bélhámsejtek barrier funkciójának javításával megakadályozni, hogy a májat nagy mennyiségű lipopoliszacharid és bakteriális eredetű etanol érje el (44). Az eddigi klinikai adatok kedvezőek (45). Elméletileg felmerül anti-TNF- $\alpha$  antitestek alkalmazása is (44).

### URSODEOXYCHOLSAV (UDCA)

Az UDCA citoprotektív, antioxidáns és immunmoduláns hatásokkal rendelkező vegyület, melynek a NAFLD kezelésében játszott szerepe ellentmondásos. Okan és mtsai. kolinhiányos étrenden tartott patkányokban korai stádiumban alkalmazva azt találták, hogy az UDCA kivédi a zsírmáj kialakulását (46). Egy korábbi humán pilot vizsgálatban 1 évig adva, az UDCA napi 13–15 mg/tskg dózisban képes volt javítani az aminoszferáz-értékeket és a steatosist, míg a NASH fázisban adva már hatástalannak bizonyult (37). Azonban egy nemrég elvégzett humán, multicentrikus, randomizált vizsgálatban nagy dóziszú (napi 13–15 mg/tskg) UDCA-kezelést 2 évig alkalmazva, bár jól tolerálható és biztonságos volt, a NASH-betegek májbiopsziás leletére nem volt jobb hatása, mint a placebónak (47).

### ANTIOXIDÁNSOK

Lavine vizsgálatában nagy dóziszú (napi 600 U) E-vitamint gyermekkori NASH esetén adva az aminoszferáz szintek normalizálódtak (48), míg egy másik tanulmányban az E-vitamin pótlást



**CARVEDILOL = DILTRENID**  
 AZ ERDETI CARVEDILOL<sup>®</sup>

**egy generikus árán.**

**Az aranyat minden korban utánozzák...**

**Roché**

testsúlycsökkentéssel kiegészítve mind a biokémiai paraméterek, mind a szövettani lelet egyértelműen javult, ui. az E-vitaminnak antioxidáns hatása mellett a májfibrozisban fontos TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ) gátló hatása is van (49). *Harrison és mtsai.* 45 betegben májbiopsziás vizsgálat során napi 1000 U E-vitamin + 1000 mg C-vitamin vs. placebo hatását tanulmányozták 6 hónapon keresztül, alacsony zsírtartalmú (napi <30 g zsír) diéta mellett. Azt találták, hogy a fenti antioxidáns vitaminok adása a fibrózis csökkenéséhez vezetett, viszont a gyulladás mértéke (a Brunt-féle májbiopsziás pontrendszert alkalmazva, fibrózis 0–4, gyulladás mértéke 0–6 pont között) nem különbözött szignifikánsan a két csoportban (50, 51).

Az S-adenozil-metionin (SAME) gyulladáscsökkentő, fibrózist gátló és antioxidáns hatású. Orálisan napi 600 mg-os adagban vagy intramuszularisan napi 50–100 mg dózisban adva mellékhatásoktól mentesen kedvező hatású a NAFLD biokémiai, ultrahang, és szövettani leleteire (52). A metadoxin helyreállítja a máj glutation koncentrációját, javítva az antioxidáns védelmet és egyúttal a fibrózist is gátolja (53).

Az alkoholos májbetegségben alkalmazott silymarin mellett próbálkozások folynak ghrelin, N-acetilcisztein (a glutation prodrugja), illetve pentoxifillin adásával is NAFLD-ben (54), egyelőre átütő siker nélkül. A carnitin és a koenzim-A nélkülözhetetlen kofaktorai a zsírsavak mitokondriumba bejutásának, azonban nagy dózisú parenterális alkalmazhatóságuk csökkenti elterjedésüket a klinikai gyakorlatban. A betain antioxidáns hatású és napi 20 mg adagban csökkentheti az aminoszteráz szinteket NAFLD-ben, oly módon, hogy metildonorként csökkenti a zsírok felhalmozódását a májban, valamint a VLDL szekréciót fokozva elősegíti a lipidek távozását a májból (55). A betain a jövő egyik ígéretes szerepe lehet a NAFLD kezelésében, egy vizsgálatban extrém nagy dózisban napi 20 g (!) adagban alkalmazták 1 évig.

### INZULINREZISZTENCIA CSÖKKENTÉSE

A NAFLD kialakulásában – jelen ismereteink szerint – kulcsszerepe van az

inzulinrezisztenciának, ezért tűnik észszerű választásnak az inzulinrezisztenciát csökkentő gyógyszerek alkalmazása a zsírmáj kezelésében.

A metformin ob/ob leptin-deficiens egerekben csökkentette a máj zsírtartalmát és a máj TNF- $\alpha$  termelődését (56). *Marchesini és mtsai.* 14 NASH-ben szenvedő betegnek adtak 4 hónapra át napi  $3 \times 500$  mg metformint, és a transzamináz-szintek csökkenését, az inzulinszenzitivitás javulását, illetve a betegek felében a májnagyság csökkenését észlelték (57). Egy újabb vizsgálatban 17 NASH-betegnek napi  $2 \times 850$  mg metformint adtak a kalóriaszegény étrend mellé, a kontrollcsoporthoz viszonyítva az aminoszteráz-szintek, valamint a plazma inzulin- és C-peptid-szintek csökkenése volt kimutatható (58). Bár ígéretesek az eddigi eredmények, jóval nagyobb betegszámú, randomizált, hosszabb követési idejű vizsgálatok szükségesek a közeljövőben a NAFLD kezelését illetően a metformin végleges helyének meghatározása érdekében. *Nair és mtsai.* 1 évig adtak a NAFLD kezelésére napi 20 mg/tskg adagban metformint, és a vizsgálatban csak a májenzimek átmeneti javulását észlelték (a 3. hónapban) (59).

Egy pilot tanulmányban 30 NASH-beteget kezeltek napi  $2 \times 4$  mg rosiglitazonnal 48 héten keresztül, és már a kezelés 24. hetében az inzulinérzékenység javulása mellett a máj zsírtartalmának csökkenését, illetve az aminoszterázok szintjének csökkenését észlelték (60). A pioglitazon hatását is vizsgálták egy pilot tanulmányban, 48 héten át napi 30 mg pioglitazont adtak 18 zsírmájban szenvedő, nem-cukorbeteg számára. A máj mérete és zsírtartalma csökkent, a szövettani kép javult, a vércukor és a plazma inzulinszint csökkent, elfogadható mellékhatás profil mellett (61).

Az AMP (adenozin-monofoszfát) aktivált protein kináz (AMPK) a sejt energiaszintjének érzékelőjeként működik. Az aktivált AMPK fokozza az ATP-termelő katabolikus folyamatokat (így a zsírsavak  $\beta$ -oxidációját), egyúttal gátolja az ATP-igényes lipogenezist, részben közvetlenül a szabályozó fehérjék foszforilálása, részben közvetett módon, a fenti biokémiai folyamatokat szabályozó gének expressziójának módosítása révén (62). A metformin és a thiazolidindionok aktiválják a máj-

ban az AMP-aktivált protein-kináz (AMPK), amely a májban a zsír- és glükóz anyagcsere fő szabályozója (63). Az AMPK aktiválása gátolja a zsírsavszintézist, csökkenti a malonil-CoA koncentrációját, fokozza a CPT-1 (carnitin palmitoil transzferáz) enzim aktivitását (ez az enzim felelős a zsírsavak mitokondriumba irányuló transzportjáért), így fokozva a zsírsavak  $\beta$ -oxidációját a mitokondriumokban (64). A fentiek – úgy tűnik – elegendő elméleti alapot nyújtanak a NAFLD metforminnal, illetve PPAR $\gamma$ -agonistával (rosiglitazonnal, illetve pioglitazonnal) történő kezeléséhez, azonban a mindennapi gyakorlattá váláshoz nagy, prospektív, randomizált, multicentrikus, szövettani végpontokat is tartalmazó vizsgálatokra, többéves követésre lenne szükség. Csak ezen, a közeljövőben elvégzendő tanulmányok pozitív eredménye esetén tűnik megoldhatónak a nem-alkoholos zsírmáj kezelése, progressziójának leállítása. Elméletben ígéretesnek tűnnek a kettős PPAR ( $\alpha$ - és  $\gamma$ -) agonisták (pl. a ragaglitazar) eddigi állatkísérletes eredményei is (65).

### VÉNASZEKCIÓK

A májbeli fokozott vaslerakódás megelőzésére szóba jöhet ismételt phlebotomia is. *George és mtsai.* vizsgálatában az éhomi és glükóz-stimulált plazma inzulinszintet egyaránt csökkentette a phlebotomia és az inzulinrezisztenciát mérsékelte, egyúttal normalizálta a szérum aminoszteráz szinteket. Sajnos a vizsgálatban nem történt májbiopszia a NASH pontos azonosítása, illetve a májbeli vasraktározás kvantitatív megítélése céljából (66).

### MÁJTRANSZPLANTÁCIÓ

A májtranszplantáció elvégzése indikált dekompenzált májcirrózishoz vezető NASH esetén. Az Egyesült Államokban a májtranszplantációk 3%-a ilyen indikáció alapján történik (67). Azonban problémát jelenthet, hogy NASH alapbetegség miatti májtranszplantáció után az esetek 2/3-ában a szervátültetés után ismét steatosis alakul ki a májban, ellentétben az egyéb alapbetegség miatt elvégzett májátültetés utáni 5-15%-os aránnyal (68). Az esetek 1/3-ában pedig 1 éven belül szignifikáns májfibrozis jelentkezik.

## KÖVETKEZTETÉSEK

A fentiekben az eddigi (többszörre állatkísérletes, illetve csak kevés betegen,

gyakran májbiopsziás szövettani értékelés nélkül nyert) terápiás eredményeket tekintettük át. A nem-alkoholos zsírmáj klinikailag hatékony kezelésé-

hez további, nagy betegszámú, prospektív, randomizált, szövettani végpontokat is tartalmazó, hosszú követési idejű vizsgálatokra lenne szükség.

## IRODALOM

- Bellantani S, Tiribelli C, Saccoccio G, et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos study. *Hepatology* 1994; 20: 1442–1449.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 960–7.
- Ludwig J, McGill DM, Lindor KD. Review: non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 398–403.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221–1231.
- Clark J, Diehl A. Hepatic steatosis and type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2002; 2: 210–215.
- Day C, Sakseña 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.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103–1109.
- Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106–1110.
- Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RAF, et al. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E906–916.
- 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.
- 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.
- Medina J, Fernandez-Salazar U, Garcia-Buey L, et al. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care* 2004; 27: 2057–2066.
- Yu AS, Keeffe EB. Nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2002; 2: 11–19.
- Liangpunsakul S, Chalasoni N. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003; 6: 455–463.
- DeKnegt RJ. Non-alcoholic steatohepatitis: clinical significance and pathogenesis. *Scan J Gastroenterol* 2001; 36: 88–92.
- Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, et al. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19: 616–627.
- Neuschwander-Tetri BA, Bacon E. Non-alcoholic steatohepatitis. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1147–1166.
- Oneta CM, Dufour JF. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenic considerations. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 493–505.
- Dixon JB, Bhatal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39: 1647–1654.
- Marubio AT, Buchwald H, Schwartz MZ, et al. Hepatic lesions of pericellular fibrosis in morbid obesity, and after jejunoileal bypass. *Am J Clin Pathol* 1976; 66: 684–691.
- Andersen T, Gluud C, Franzmann M, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12: 224–229.
- Luyckx FH, Desoive C, Thiry A, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes* 1998; 22: 222–226.
- Wang RT, Koretz RL, Yee HF Jr. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med* 2003; 115: 554–559.
- Harrison SA, Ramrahiari S, Brunt E, et al. Orlistat in the treatment of NASH: a case series. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 926–930.
- Solga S, Alkharaishe AR, Clark JM, et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1578–83.
- Nagao K, Inoue N, Wang YM, et al. Dietary conjugated linoleic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease in Zucker (fa/fa) rats. *J Nutr* 2005; 135: 9–13.
- Lopez-Bermejo A, Botas P, Funahashi T, et al. Adiponectin, hepatocellular dysfunction and insulin sensitivity. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 256–263.
- Yamouchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature (London)* 2003; 423: 762–769.
- Berg AH, Combs TP, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947–953.
- Kaser S, Moschen A, Cayon A, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 117–21.
- Levy JR, Clore JN, Stevens W. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids decrease hepatic triglycerides in Fisher 344 rats. *Hepatology* 2004; 39: 608–616.
- Talman KG, Fonseca V, Tan MH, et al. Narrative review: Hepatobiliary disease in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 946–956.
- Chan KA, Truman A, Gurwitz JH, et al. A cohort study of the incidence of serious acute liver injury in diabetic patients treated with hypoglycemic agents. *Arch Intern Med* 2003; 163: 728–734.
- Lieber CS, Leo MA, Mak KM, et al. Acarbose attenuates experimental non-alcoholic steatohepatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 699–703.
- Laurin J, Lindor K, Crippin J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464–1467.
- Basaranoglu M, Achay O, Sansuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 384.
- Saibara T, Onishi S, Ogawa Y, et al. Bezafibrate for tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 1999; 353: 1802.
- Rao MS, Popreddy K, Musunni S, Okonkwo A. Prevention/reversal of choline deficiency-induced steatohepatitis by a peroxisome proliferator-activated receptor alpha ligands in rats. *In Vivo* 2002; 16: 145–152.
- Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, et al. Probuclal in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. *J Hepatol* 2003; 38: 414–418.
- Kiyici M, Gulen M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 713–718.
- Sheth SG, Gordon F, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137–145.
- Li Z, Yang S, Lin H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 343–350.
- Solga F, Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. *J Hepatol* 2003; 38: 681–687.
- Okan A, Astarcioglu H, Tankurt E, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on hepatic steatosis in rats. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2389–2397.
- Lindor KD, Kowdley K, Heaton E, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770–778.
- Lavine JE. Vitamin E treatment of non-alcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734–738.
- Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, et al. Plasma transforming factors-b1 level and efficacy of  $\alpha$ -tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1667–1672.
- Harrison SA, Targerson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485–2490.
- 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.
- Osman E, Owen J, Burroughs A. S-adenosyl-L-methionine: a new therapeutic agent in liver disease? (Review Article). *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 21–28.
- Caballeria J, Pares A, Bru C, et al. Metadoxine accelerates fatty liver recovery in alcoholic patients: results of a randomized double-blind, placebo-control trial: Spanish Group for the Study of Alcoholic Fatty Liver. *J Hepatol* 1998; 28: 54–60.
- Bugrnesi E, Marchesini G, Pagotto U. Ghrelin in non-alcoholic fatty liver disease (Abstract). *J Hepatol* 2003; 124: A728.
- Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen R, et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2711–7.
- Lin HZ, Yang S, Chukroee C, et al. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000; 6: 998–1003.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893–894.
- Uygun A, Kadayifci A, Isik A, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 537–544.
- Nair S, Diehl AM, Wiseman M, et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23–28.
- Neuschwander-Tetri BA, Brunt E, Wehmeier K, et al. Interim results of a pilot study demonstrating the early effects of the PPAR-gamma ligand rosiglitazone on insulin sensitivity, aminotransferases, hepatic steatosis and body weight in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2003; 38: 434–440.
- Promrat K, Lutchman G, Uwaifo G, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188–196.
- Hardie DG. Minireview: The AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology* 2003; 144: 5179–5183.
- Fryer LG, Parbu-Patel A, Carling D. The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. *J Biol Chem* 2002; 277: 25226–25232.
- Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114: 147–152.
- Chakrabarti R, Vikramadithyan RK, Misra P, et al. Ragaglitazar: a novel PPAR $\alpha$  & PPAR $\gamma$  agonist with potent lipid-lowering and insulin-sensitizing efficacy in animal models. *Br J Pharmacol* 2003; 140: 527–537.
- George DK, Goldwurm S, McDonald G, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998; 114: 311–318.
- D'Souza-Grubek SM, Batts K, Nikias G, et al. Liver transplantation for jejunoileal bypass-associated cirrhosis: allograft histology in the setting of an intact bypassed limb. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 23–27.
- Contos MJ, Cales W, Sterling RK, et al. Development of non-alcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl* 2001; 7: 797–801.