

A nem alkoholos zsírmájbetegség és a 2-es típusú cukorbetegség

I. Patogenezis

Pár Alajos dr.^{1, 2} ■ Wittmann István dr.² ■ Pár Gabriella dr.¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs

A nem alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD) ma a leggyakoribb májbetegség, a világ népességének 25%-át érinti. A kórkép és progresszív formája, a nem alkoholos steatohepatitis gyakran társul obesitással és 2-es típusú cukorbetegséggel. NAFLD-ben 2–3-szoros a diabetes kockázata, ami párhuzamosan nő a májbetegség súlyosságával. Mivel komplex kapcsolat van a két kórkép között, a zsírmáj és a diabetes szinergikusan hat a kedvezőtlen klinikai kimenetelre. Cukorbetegségben gyakori a zsírmáj, és a diabetes NAFLD-ben prediktora a steatohepatitisbe, fibrosisba, cirrhosisba való progressiónak. A genetikai faktorok mellett a túlzott kalóriabevitel, a zsírszövet diszfunkciója, az inzulinrezisztencia, a szabad zsírsavak és gyulladásos citokinek, valamint a lipo- és glükototoxicitás szerepe meghatározó a NAFLD és a diabetes kialakulásában. A dolgozatban áttekintjük a két kórképet összekötő patomechanizmusokat. Orv Hetil. 2022; 163(21): 815–825.

Kulcsszavak: nem alkoholos zsírmájbetegség, nem alkoholos steatohepatitis, diabetes mellitus, patogenezis

Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus

I. Pathogenesis

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease, affecting 25% of world population. NAFLD and its progressive subphenotype, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) are prevalent in obese individuals, and also frequently coexist with type 2 diabetes mellitus (DM). NAFLD is associated with a 2- to 3-fold increased risk of developing DM, that parallels with the severity of liver disease. NAFLD and diabetes act synergistically increasing the risk of adverse clinical outcomes. Patients with diabetes frequently have fatty liver, and diabetes is a strong predictor of the progression of NAFLD to NASH or to fibrosis and cirrhosis. Genetic factors, and increased caloric intake, dysfunctional adipose tissue, insulin resistance, free fatty acids, proinflammatory cytokines, lipotoxicity and glucotoxicity play a pivotal role in the development of NAFLD and diabetes. In this review we describe the pathogenic mechanisms that mirror the complex causal link between these two metabolic diseases.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, diabetes mellitus, pathogenesis

Pár A, Wittmann I, Pár G. [Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. I. Pathogenesis]. Orv Hetil. 2022; 163(21): 815–825.

(Beérkezett: 2022. január 14.; elfogadva: 2022. január 30.)

Rövidítések

ACTH = (adrenocorticotrophic hormone) adrenokortikotrop hormon; AMPK = (adenosine monophosphate-activated protein kinase) adenosin-monofoszfát aktiválta proteinkináz; APRI = (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) aszpartát-aminotranszferáz/thrombocyta arány; ATP = (adenosine triphosphate) adenosin-trifoszfát; BMI = (body mass

index) testtömegindex; CAP = (controlled attenuation parameter) kontrollált ultrahangnyelési mutató; CCL = (chemokine ligand) kemokinligand; ChREBP = (carbohydrate response element binding protein) szénhidrátreszponzív elemet kötő protein; CRP = C-reaktív protein; CXCL = CXC-típusú kemokinligand; DAMP = (damage-associated molecular pattern) károsodásasszociált molekuláris mintázat; DNS = dezoxiribo-

nukleinsav; DPP = dipeptidil-peptidáz; ECV = extracelluláris vesiculum; ER = endoplasmaticus reticulum; FGF = (fibroblast growth factor) fibroblastnövekedési faktor; FIB4 = fibrosis-4; FXR = farnezoid X-receptor; GSKR = (glucokinase regulatory protein) glükokinázregulátor; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GLP1 = (glucagon-like peptide-1) glükagonszerű peptid-1; GOT = glutaminsav-oxálcetsav-transzamináz; GPT = glutaminsav-piroszölősav-transzamináz; GWAS = (genom-wide association studies) teljesgenom-társulási vizsgálatok; HbA_{1c} = hemoglobin-A-1c; HDL = (high-density lipoprotein) magas sűrűségű lipoprotein; HSC = hepaticus stellatumsejt; HSD17B13 = 17β-hidroxi-szteroid-dehidrogenáz-13; IFG = (impaired fasting glucose) emelkedett éhomi vércukor; IGT = (impaired glucose tolerance) csökkent glükóztolerancia; IL = interleukin; IRS = inzulinreceptor-szubsztrát; LPS = lipopoliszacharid; MAFLD = (metabolic associated fatty liver disease) metabolikus diszfunkcióval járó zsírmájbetegség; MBOAT7 = (membrane bound O-acyltransferase domain containing 7) membránkötött O-aciltranszferáz domént tartalmazó fehérje-7; MRI-PDFF = (magnetic resonance imaging-estimated proton density fat fraction) mágnesesrezonancia-képpalkotás-protondenzitás-zsírfrakció; MRE = mágnesesrezonancia-elasztográfia; mRNS = (messenger) hírvívó ribonukleinsav; MUFA = (monounsaturated fatty acid) egyszeresen telítetlen zsírsav; NAFLD = (non-alcoholic fatty liver disease) nem alkoholos zsírmájbetegség; NASH = (non-alcoholic steatohepatitis) nem alkoholos steatohepatitis; NFκB = nukleárisfaktor-kappa-B; PAMP = (pathogen-associated molecular pattern) patogénasszociált molekuláris mintázat; PNPLA3 = (patatin-like phospholipase domain containing protein 3) patatinszerű foszfolipáz domént tartalmazó protein-3; PPAR = peroxiszómáproliferációt aktiváló receptor; PUFA = (polyunsaturated fatty acid) többszörösen telítetlen zsírsav; ROS = (reactive oxygen species) reaktívoxigén-metabolit; SNP = (single-nucleotide polymorphism) egy nukleotidot érintő polimorfizmus; SPM = specialized pro-resolving mediator; SREBP1c = (sterol response element binding protein 1c) szterolreszponzív elemet kötő protein -1c; TCF7L2 = transcription factor 7-like 2; TGR5 = (Takeda G protein-coupled receptor 5) Takeda G-protein-kapcsolt receptor-5; TLR = (Toll-like receptor) Toll-szerű receptor; TM6SF2 = (transmembrane 6 superfamily member 2) a transzmembrán-6 szupercsalád 2. tagja; TNFα = tumornekrozisfaktor-alfa; VLDL = (very low-density lipoprotein) nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein

A nem alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD) a világ lakosságának 25%-át érinti, a leggyakoribb májbetegség. Progresszív formájának, a nem alkoholos steatohepatitis-nek (NASH) 5% a globális prevalenciája. Az utolsó két évtizedben a NAFLD gyakorisága hasonló ütemben nőtt, mint az elhízás és a diabetes mellitus epidémiája [1, 2].

A NAFLD-spektrum a tiszta steatosisztól a steatohepatitisen és a fibrosisig át a cirrhosisig és a hepatocellularis carcinomáig terjed. A NAFLD-t a metabolikus szindróma májmanifesztációjának tekintik, szoros kapcsolatban az obesitással és a 2-es típusú diabetes mellitusszal [3, 4]. Pepper W. 1884-ben említette először a steatosis és a diabetes társulását [5], amit Thaler 1962-ben megerősített [6].

A NAFLD és a cukorbetegség gyakran együtt észlelhető, és szinergikusan hatva növelik meg a hepaticus és extra-hepaticus kórképek kockázatát. Diabetesben a NAFLD 68%-ban, a NASH 37%-ban és a jelentős (F2) fibrosis 17%-ban fordul elő. NAFLD-ben 17,0–22,5% a diabetesprevalencia [2, 7, 8]. Mind a NAFLD, mind a diabetes társulhat metabolikus szindrómával, illetve annak egyes komponenseivel, például hypertriglyceridaemiával, artériás hypertóniával, a magas sűrűségű lipoprotein (HDL-) koleszterin magas szintjével [4, 8].

A NAFLD és a diabetes kapcsolata komplex és kétirányú: a NAFLD megelőzheti a diabetes jelentkezését, másrészt a májbetegség súlyosságával növekszik a diabetes kockázata, ami NAFLD-ben a populációhoz képest kétszeres, fibrosis esetén több mint háromszoros.

NAFLD-ben a fibrosistádium determinálja a kórkép prognózisát, a cardiovascularis és renális szövődmenyeket, valamint a mortalitást. A diabetes az egyik fő kockázati tényezője a nem alkoholos steatosis NASH-ba, cirrhosisba, illetve májrákba történő progressziójának [9–12].

A NAFLD patofiziológiájában szereplő mechanizmusok, az inzulinrezisztencia, a glükóz- és a lipidanyagcsere, valamint az inzulinszekréció eltérései megmagyarázzák a diabetes és a NAFLD társulását. De ennek friss tükröződése az is, hogy 2020-ban egy 22 ország szakértőiből álló nemzetközi fórum a NAFLD helyett a „metabolikus diszfunkcióval járó zsírmájbetegség” (MAFLD) terminust javasolta [13]. Bár ennek elfogadása ma még vita tárgya [14], jól hangsúlyozza azt a felfogást, hogy a NAFLD és a diabetes háttérben meglévő anyagcsere-eltérések összefüggenek, és a MAFLD koncepciója közelebb hozza a diabetológusokat és a hepatológusokat ezen a kulcsfontosságú területen [9, 11].

A MAFLD kritériuma a steatosis, valamint az obesitas, a diabetes és a metabolikus szindróma közül kettő jelenléte. Az új elnevezés nem használja a NASH terminust, helyette a NAFLD-nek az aktivitás és stádium szerinti súlyossági fokozatait adja meg [13].

Az Orvosi Hetilapban 2017-ben megjelent közleményünkben foglalkoztunk a NAFLD patogenezisével [15]; jelen dolgozatunkban a NAFLD és a diabetes közötti kapcsolatot, a két kórképet összekötő patofiziológiai mechanizmusokat tárgyaljuk. Munkánk második részében – a Hetilap következő számában – tekintjük át azokat a farmakonokat, amelyek egy része jelenleg is rendelkezésre áll a cukorbetegség kezelésére, és amelyek a jövőben potenciálisan a NASH terápiájában is hasznosak lehetnek.

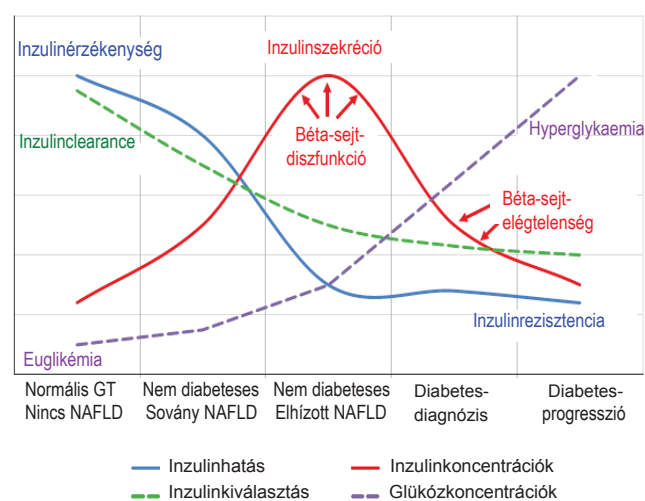
A NAFLD és az inzulinrezisztencia

NAFLD-ben az alapvető patofiziológiai mechanizmus az inzulinrezisztencia, a máj, a zsírszövet és az izom inzulin-érzékenységének károsodása, ami a diabeteshez vezető folyamatban is meghatározó tényező [9].

Az inzulinrezisztencia oka a *visceralis elhízáshoz* társuló *adipocytadiszfunkció*, az étrendből és a zsírszövetből származó *szabad zsírsavak*, *lipotoxinok*, valamint a *proinflammatorikus citokinek* (TNF α , IL6) indukálta, intracelluláris oxidatív stresszt *gátló hatása* az inzulinreceptor-szubsztrát (IRS) tirozinfoszforilációjára. Mindez az *inzulin-jelátviteli folyamatok károsodásához* vezet – *csökken az inzulin glükózképzést és lipolízist gátló hatása*: a májban megnő a glikogenolízis és a glükoneogenezis, csökken a glikogénszintézis, csökken a májban és az izomban a glükózfelvétel. A zsírszövetben fokozott a szabadzsírsav-felszabadulás és a *de novo* lipogenezis, csökken a trigliceridek lebomlása [16].

Az inzulinrezisztencia következtében *egyre több inzulin szükséges* ugyanolyan metabolikus hatások eléréséhez. A *fokozott inzulinigényt* a pancreas fokozott *inzulintermeléssel* tudja leküzdeni: *hyperinsulinaemia* keletkezik. Ehhez hozzájárul még, hogy a *májban* csökken az inzulinclearance. Bár az inzulinrezisztenciának ebben a szakaszában is van fokozott glükózképzés és lipidterhelés, a *mitochondriumok adaptálódnak*: aktiválódnak a nukleáris *peroxisómaproliferációt aktiváló receptorok* (PPAR), nő az oxidatív kapacitás. Elhízottakban – amíg nincs steatosis – a mitokondriális respiratorikus ráta a normális 5-szöröse is lehet [9].

Ha *kimerül az adaptáció* és az antioxidáns védelem, viszont a reaktívoxigén-metabolitok (ROS) képződése megnő, oxidatív stressz, a mitokondriális DNS depléciója, csökkent ATP-szintézis és a májban trigliceridfelhalmozódás, *steatosis* lesz a következmény. Amikor a metabolikus egyensúly fenntartásához már a magas inzulinszint sem elegendő, először praediabetesbetegség alakul ki. Mindez végül a pancreas-béta-sejtek kimerüléséhez, a béta-sejt-tömegcsökkenéséhez, hyperglykaemiához és diabeteshez vezet (1. ábra) [9].



1. ábra

A 2-es típusú cukorbetegség kialakulásához vezető folyamat NAFLD-ben [9]

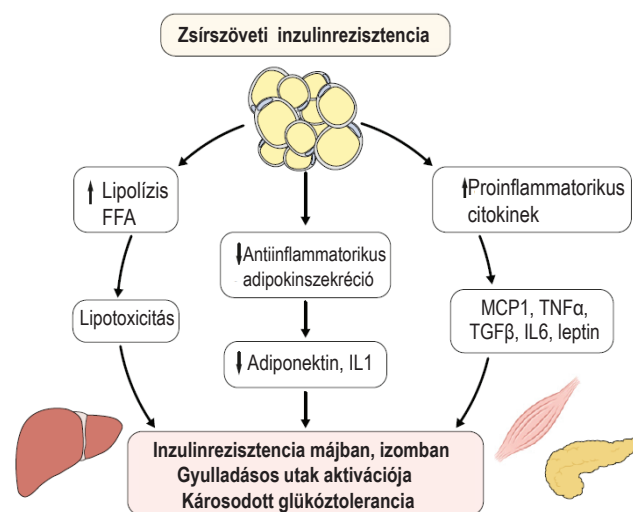
GT = glükóztolerancia; NAFLD = nem alkoholos zsírmájbetegség

Sem a steatosis, sem a fokozott glükoneogenezis nem oka, hanem következménye az inzulinrezisztenciának. A diabetes mellitus két lényeges tényezője az inzulin-érzékenység és az inzulinszekréció egyensúlyzavara [9, 10].

Lipid- és glükózanyagcsere NAFLD-ben

NAFLD-ben jellemző *lipideltérés* az atherogen dyslipidaemia: a nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein (VLDL-) és a magas sűrűségű lipoprotein (HDL-) koleszterin magas szintje. A magas szérumszint *VLDL-szint tovább növeli a diabetes- és cardiovascularis kockázatot*. Mindebben szerepe van a genetikai hajlamnak, a magas telítetlenzsír- és szénhidráttartalmú étrendnek, a bélbaktérium-flóra, valamint az epesav-metabolizmus elváltozásainak is [17].

NAFLD-ben a májbetegség korai szakában a *lipidfelhalmozódás* a mitokondriális oxidatív kapacitás és a lipoprotein-szekréció reaktív elváltozásával jár, a későbbi stádiumban növekszik a *gyulladás, a fibrosis, a citokinek, a hepatokinek* (fetuin, angiopoietinszerű protein) és a fibroblastnövekedési faktor-21 (FGF21) szerepe. A triglicerid inert molekula, steatosisban nem a triglicerid az ártalmas, hanem az abból felszabaduló szabad zsírsavak és a képződő lipotoxinok (*diacylglycerol, ceramidok*), amelyek a már említett citokinek mellett a fő patogenetikai tényezők az inzulinrezisztencia kialakulásában [18] (2. ábra) [9].



2. ábra

NAFLD: a zsírszövet, a máj és az izom inzulinrezisztenciájától a gyulladáson át a glükóztolerancia károsodásáig [9]

A szabad zsírsavak és a gyulladási citokinek magas szérumszintje és az alacsony adiponektinszekréció a májban és az izomban inzulinrezisztenciához, a pancreasban az inzulinszekréció csökkenéséhez és károsodott glükóztoleranciához, majd diabeteshez vezet.

FFA = szabad zsírsav; IL = interleukin, MCP1 = monocytá kemotaktikus protein-1; TG = triglicerid; TGF β = transzformáló növekedési faktor-béta; TNF α = tumornekrozisfaktor-alfa

NAFLD-ben a hepatocytákban fokozott a *de novo* lipogenezis. A steatosis keletkezéséért az adipocytákból a májba jutó szabad zsírsavak 60%-ban, a májban a szénhidrátokból képződő zsírok 26%-ban és az étrendből származó zsír 14%-ban felelős [19].

A hepatocyták *glükagonszerű peptid-1-et* (GLP1) lebontó *dipeptidil-peptidáz-4-et* (DPP 4) szekretálnak, ez is elősegíti a zsírszöveti gyulladást és az inzulinrezisztenciát. Az *adipocytákból* az inzulinrezisztencia miatt nagy mennyiségű albuminkötött szabad zsírsav jut a keringésbe, majd a májba, ezt a zsírsavtranszport-proteinek, *CD36-kaveolinok* mediálják, csak kisebb mértékű a paszszív diffúzió a glükózból és a fruktózból [9].

A szabad zsírsavak a májban mitokondriális β -oxidáción mennek át, vagy eszterifikálódnak, és protektív hatású triglicerid képződik mint *adaptív mechanizmus* a toxikus lipidekkel szemben. A trigliceridek VLDL-partikulumok formájában exkretálódnak a májból, vagy mint lipidcseppek raktározódnak. Ezeknek a lipolízise a szabad zsírsavak felszabadulásával jár, amelyek visszajutnak a májba.

A *patatin-like phospholipase domain containing protein 3* (PNPLA3) lipázaktivitású lipidcsepp-protein, részt vesz a lipolitikus lépésben. A PNPLA3-gén „loss of function” I148M-variánsa esetén nem funkcionáló protein halmozódik fel a lipidcseppekben, és steatosist okoz [20, 21].

A *17 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz-13* (HSD17B13) enzim génje NAFLD-ben upregulált, ez fokozott steatossissal, de csökkent gyulladással, alacsonyabb aminosztransferáz-értékkel járt NAFLD-ben [22].

A *de novo* lipogenezist *hormonok és transzkripció*s faktorok szabályozzák. A *sterol response element binding protein 1c* (SREBP1c) és a *carbohydrate response element binding protein* (ChREBP) regulálja a lipogenetikus enzimeket, az acetil-koenzim-A-karboxilázt, a zsírsavszintázt és az ATP-citrát-liázt. Az *inzulin fokozza a lipogenezist és az adipositást* [23].

A steatosis, vagyis az *ectopiás zsírlerakódás* kialakulásában fontos tényező a zsírsav-oxidáció károsodása és a subcutan zsírszövet inzulinrezisztenciája, vagyis hogy nem képes a felesleges zsírt és glükózt raktározni. NAFLD-ben a steatosis nemcsak a májban és az izomban (myosteatosiss!), de a pancreasban, *sőt lényegében minden sejtben* jelentős. Ugyanakkor ha például megfelelő diétára a máj és a pancreas zsírtartalma csökken, javulhat a béta-sejt-funkció és a hyperglykaemia diabetesben [24].

NAFLD-ben a steatosis NASH-ba és cirrhosisba történő progressziója összefügg a glükóz- és a lipidanyagcsere elváltozásaival; lényeges, hogy az *inzulinrezisztencia és a diabetes szorosabban társul a máj fibrosisával, mint a steatosis fokával vagy az elhízással* [9, 25].

Lipotoxicitás

A *de novo* lipogenezist főleg a *fuktózból* és *szukrózból* gazdag étrend és a *telítetlen zsírsavak* bevitele fokozza, és ezt az inzulin is stimulálja. NAFLD-ben háromszor

a lipogenezis a normálshoz képest [10]. A *NAFLD progressziójával* a mitokondriumok adaptációjának kimerülése *palmitát* és *sztearát* (telített zsírsavak), *diacylglycerol*, *ceramidok*, *lizofoszfátidilkolin* és *szabad koleszterin* képződésével jár a hepatocytákban és a máj nem parenchyma sejtjeiben is. A lipotoxinok a pancreas-béta-sejteket, az endothel- és vázizomsejteket, valamint a cardiomyocytákat is károsítják. Endoplasmaticus reticulum (ER-) stressz, lizoszómadiszfunkció, sejtthál és a gyulladásos válasz aktivációja a következmény [26]. A toxikus intermedierek képződését csökkenteni terápiás célpont lehet, például fokozni a β -oxidációt vagy javítani az inzulinrezisztenciát [9, 10, 27].

Az adipocyták által termelt *adiponektin* részt vesz a ceramidok degradációjában, ezáltal is javítja az inzulin hatását, de aktiválja az AMP-aktivált proteinkinázt (AMPK) és a PPAR α -utakat is, csökkenti a vércukorszintet. Az adiponektinreceptor-agonista AdipRon állatmodellben javította a diabetest [10].

Protektív lipidek

A *de novo* lipogenezis során egyszeresen telítetlen zsírsavak (MUFA) (*palmitoleát és oleát*) is keletkeznek, ezek elősegítik a triglicerid képződését. A többszörösen telítetlen zsírsav (PUFA-) eredetű *specialized pro-resolving mediatorok* (SPM-ek) az immunsejtek receptorain keresztül gátolják a gyulladást. Ilyenek az *n-3-PUFA-eredetű lipoxinek, rezolvinok, marazinkok és protektinek*. Terápiás szerepük lehet NASH-ban [28].

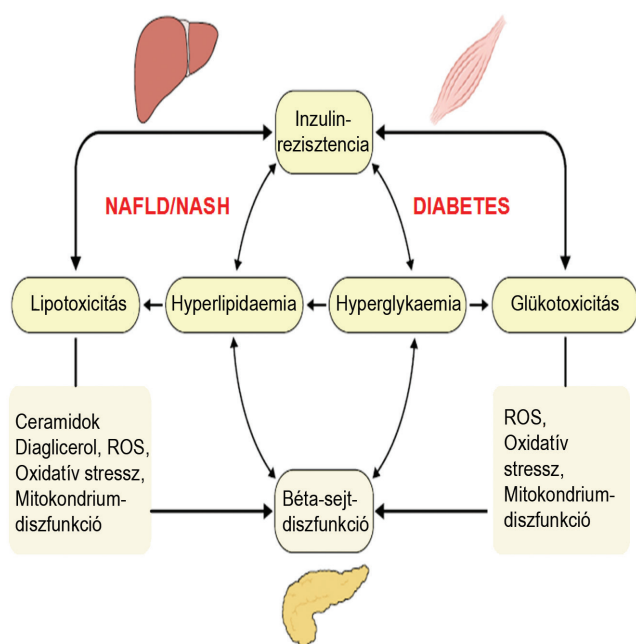
Glükotoxicitás

Diabetesben a *tartósan magas vércukorszint* indukálja az inzulinrezisztenciát, progresszív metabolikus romlást okoz, szoros kölcsönhatásban a jelen lévő *lipotoxicitással* együtt. A glükotoxicitás származhat fokozott glükózképződésből vagy csökkent glükózclearance-ből. Különösen a fruktóz és a szukróz jelentős a *de novo* lipogenezis stimulálásában és a NAFLD keletkezésében.

A *glükóz* aktiválja a pancreas, a vese és a vázizom *ChREB-expresszióját*. Károsodik az inzulinszekréció, fokozódik az inzulinrezisztencia. A béta-sejtekben funkcionális és strukturális elváltozások jönnek létre, oxidatív stressz, ROS-képződés, cytoplasmaticus DNS-fragmentáció, a mitokondrium morfológiai elváltozása és a proapoptotikus utak aktiválódása a végső kimenetel [9, 11, 16, 29] (3. ábra) [9].

Epesavak, NAFLD és diabetes mellitus

NAFLD-ben megnő a szérumban az összepesav- (glikokenodezoxikólsav, glikolát, taurokólsav) tartalom, arányosan a fibrosis és az inzulinrezisztencia súlyosságával. A *nem konjugált epesavak*, a kenodezoxikólsav-konjugát



3. ábra

A NAFLD és a diabetes mellitus kapcsolata: az inzulínrezisztencia, a lipo- és glukotoksitás és a pancreas- β -sejt-funkció károsodásának kialakulása [9]

Az inzulínrezisztencia-eredetű hyperlipidaemia és hyperglykaemia, a lipotoksitás és glukotoksitás egyrészt visszahat az inzulínrezisztenciára, másrészt a mediátorokon keresztül β -sejt-károsodást és diabest okoz.

IR = inzulínrezisztencia; NAFLD = nem alkoholos zsírmájbetegség; NASH = nem alkoholos steatohepatitis; ROS = reaktív-oxigén-metabolit

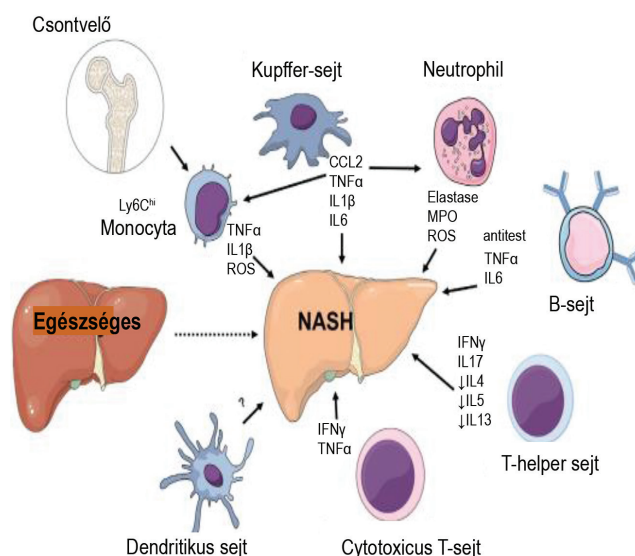
tumok szérum szintje csökkent a fibrosis fokozódásával [11, 30, 31].

A *szekunder epesavak* fontos szerepet töltenek be a lipid- és glukóza-metabolizmus szabályozásában: aktiválják a vékonybélben, valamint a májban, a hepatocytákon és stellatumsejteken (HSC) expresszáldó *farnesoid X-receptort* (FXR) és a vékonybélben a *Takeda G protein-coupled receptor 5-öt* (TGR5). A vékonybélben az FXR és a TGR5 együtt expresszáldnak az endokrin L-sejteken [32, 33].

Az *FXR epesavak általi aktivációja* csökkenti a zsírsav- és trigliceridszintézist, gátolja a SREBC1c-t, csökken a májban a lipidfelhalmozódás és a glukoneogenezis, fokozódik a glikogénszintézis [10, 11, 31]. A TRG5 aktiválódása az L-sejtekből *GLP1-szekréciót* vált ki, ami a pancreas-sejteken növeli az inzulinszekréciót. A máj befolyásolja a keringő inzulín szintjét: *NAFLD-ben csökkent az inzulín-clearance*, ami hozzájárul a hiperinzulinizmushoz [31–33].

A gyulladás mechanizmusai NAFLD-ben

NASH-ban a hepatocytakárosodás, a makrofágok általi gyulladás és a HSC-aktiváció meghatározó patogenetikai tényezők [10]. A béltraktusból a portarendszereken keresztül a májba jutó *patogén-asszociált molekuláris min-*



4. ábra

Gyulladás NASH-ban: immunsejtek és citokinek [10]

A máj rezidens makrofágjai szabad zsírsavakra (FFA), endotoxinokra (LPS) és a károsodott májsejtekből származó molekulákra aktiválódnak: kemokinligandot (CCL2) és proinflammatorikus citokineket (TNF α , IL1, IL6) szabadítanak fel. Ezek a csontvelő-eredetű Ly6Chi-monocyttak és neutrophilek odavándorlását okozzák, amelyek tovább fokozzák a gyulladást. Az aktivált neutrophilek elasztáz-, myeloperoxidáz (MPO)-, reaktív-oxigén-metabolit (ROS)-képzése, továbbá a B-lymphocyttak TNF α - és IL6-termelése is szerepet kap a NASH kialakulásában. Jelentősége van a Th1- és Th17-eredetű IFN γ -nak, valamint a cytotoxicus CD8 T-sejteknek is. NASH-ban a Th2-eredetű, szuppresszív hatású IL4, IL5 és IL13 citokinek képzése elégtelen.

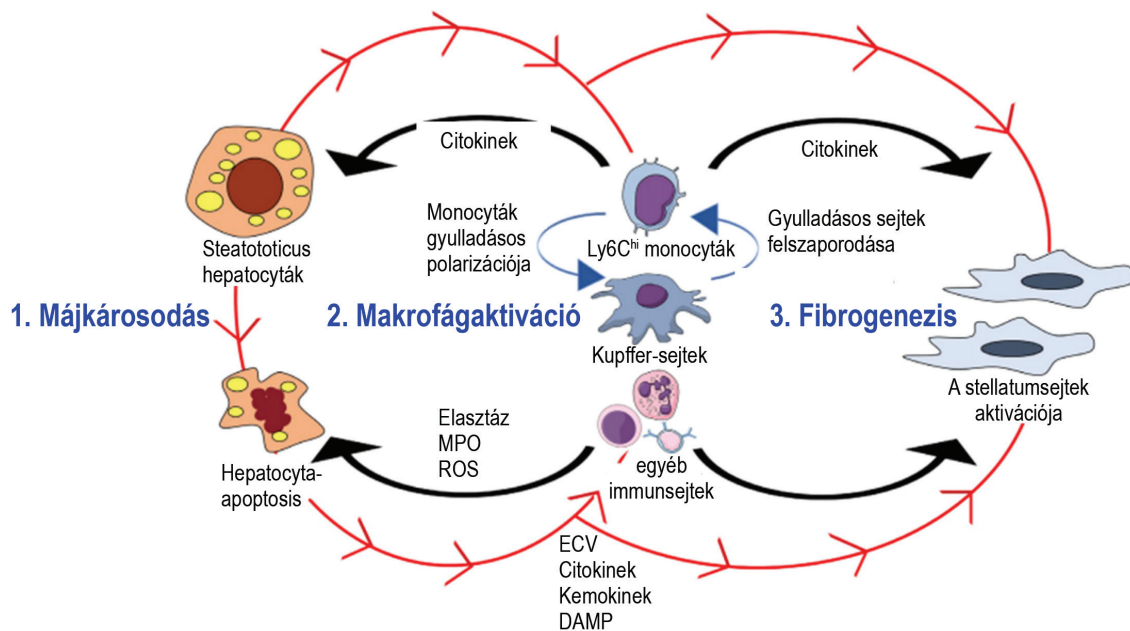
CCL = kemokinligand; DAMP = károsodás-asszociált molekuláris mintázat; FFA = szabad zsírsav; IFN γ = interferon- γ ; IL = interleukin; LPS = lipopoliszacharid; MPO = myeloperoxidáz; NASH = nem alkoholos steatohepatitis; ROS = reaktív-oxigén-metabolit; TNF α = tumor-nekrózis-faktor- α

táztatok (PAMP-ok), lipopoliszacharidok (LPS), endotoxinok, valamint a *károsodott májsejtekből származó* (DAMP-) szignálok hatására az immunsejtek a májban felszaporodnak, aktiválódnak és gyulladáskeltő molekulákat szekretálnak. A szabad zsírsavak a májban lizoszomális instabilitást okoznak, katepszinok szabadulnak fel, amelyek aktiválják az NF κ B- és TNF-utakat és az inflammaszómát. A gyulladásos válasz a korai szakaszban a szövetkárosodás kijavítását (repair) szolgálja [34], később azonban már a betegség progresszióját, és ebben nemcsak a természetes (innate), hanem az *adaptív* immunválasznak is szerepe van [35].

Mindezek alapján a NAFLD krónikus, alacsony fokozatú szisztémás gyulladásnak tekinthető [17] (4. és 5. ábra) [10].

A krónikus stressz mint kockázati tényező metabolikus szindrómában és NAFLD-ben

Modellkísérletek és klinikai megfigyelések igazolták, hogy a *krónikus stressz* szerepet játszik a metabolikus szindróma, a cardiovascularis betegségek, az inzulínrezisztencia, az obesitas és a NAFLD patogenezisében



5. ábra

A hepatocyta-károsodás, a makrofágok mediálta gyulladás és a hepaticus stellátumsejt (HSC-) aktiváció triász a NASH kialakulásában [10]

Az endotoxinok és a steatosos vagy apoptotikus hepatocyta-kból származó szolúbilis és extracelluláris vesikulum szignálok a proinflammatorikus sejtek májba vándorlásához vezetnek, a citokinek és kemokinek hepatocytapoptosist indukálnak. További immunsejtek májba történő migrációja, a makrofágok aktivációja következik be, majd a HSC-k aktivációja képezi a fibrogenézis alapját.

DAMP = károsodáshoz társított molekuláris mintázat; ECV = extracelluláris vesikulum; HSC = hepaticus stellátumsejt; MPO = mieloperoxidáz; NASH = nem alkoholos steatohepatitis

[36, 37]. A tartós stresszben kimerül az ártalmas környezeti hatások kivédésére szolgáló adaptációs kapacitás, folyamatosan aktivált a hypothalamus–hypophysis–mellékvese tengely, és kiesik a negatív feedback funkció. Fokozott az ACTH-, a mineralo- és glükokortikoidképzés és a szimpatikus idegrendszer aktivációja: a vérben magas a kortizol-, az aldosteron- és a katecholaminszint. A glükokortikoidok hatására fokozódik a *visceralis adipositas*, az inzulinrezisztencia, a *glükoneogenezis*, a *hyperglykaemia* és a kóros zsírsav-metabolizmus okozta *lipotoxicitás*. Csökken a máj és az izom glükózfelvétele, fokozódik az izom proteindegradációja. Ugyanakkor a *gyulladásos utak*, az inflammaszóma aktivációja, a zsírszövetből a proinflammatorikus adipokinek, citokinek (TNF, IL1, IL6) felszabadulása is jellemző, a C-reaktív protein (CRP) magas szintjével és oxidatív stresszel. A krónikus stressz gyakran társul egészségtelen életmóddal, fokozott kalóriabevittel, alkoholizmussal, csökkent fizikai aktivitással is. Mindez szerepet kap az obesitas és az inzulinrezisztencia indukciójában, a steatosisban és a NAFLD progressziójában. A plasmakortizolszint korelál a NASH-hisztológiával, a stressz súlyosságával arányosan nő a NASH prevalenciája, ahogy krónikus stresszben 1,5-szeres a cardiovascularis betegség kockázata is. A stressz és a NASH közötti kapcsolat kétirányú, valójában egy olyan betegségspektrumról van szó, amelynek része az inzulinrezisztencia, a steatosis, a gyulladás és a krónikus stressz [37].

A sejtek és a szövetek közötti kölcsönhatások NAFLD-ben

Zsírszövet–máj tengely

A *visceralis zsírszövet metabolikus diszfunkciója* kapcsolatos a gyulladással és fibrosissal NASH-ban. A már említettek szerint az inzulinrezisztencia fokozott lipolízissel és a szabad zsírsavak fokozott felszabadulásával jár. Másrészt a *zsírszövet adipokinek*et termel, amelyek befolyásolják az anyagcserét, a táplálékfelvétel szabályozását, a testzsírtömeg összetételét, az inzulinérzékenységet és a gyulladást. Ezenkívül a zsírszöveti *makrofágokból* nagy mennyiségben származó *proinflammatorikus citokinek és kemokinek* (TNF, IL1, IL6, CCL2), tovább rontják a lipidmetabolizmus zavarát. *NASH-ban a zsírszöveti immunaktiváció megelőzi a máj gyulladását* [10, 16].

Bél–máj tengely

Kétirányú kapcsolat van a *bél* (mint a külső környezeti hatások első belépési pontja) és a *máj* (mint ezeknek a tényezőknek az első feldolgozási pontja) között. A *bél* szerepet játszik mind a homeostasis fenntartásában, mind a betegségek patogenezisében, egymással kölcsönhatásban lévő intermedierek (mikrobiota, szekunder epesavak, immunmediátorok és bélhormonok) révén [38].

NAFLD-ben a magas szénhidrát- és telítetlenzsír-tartalmú étrend hatására a bélmikrobiota *dysbiosis* alakul ki az intestinalis permeabilitás fokozódásával, következményes gyulladásos válasszal. A bakteriális ligandok, az LPS, az epesavak és a rövid láncú zsírsavak a mediátorok. Csökken a mikrobiota *diverzitása*, megnő az *Escherichia coli*-, a *Bacteroides*- és a *Ruminococcus*-abundancia. A *Klebsiella pneumoniae* nagy mennyiségben képez endogén alkoholt NAFLD-ben. A *béleredetű hormonok* közül a GLP1 szabályozza a tápálékfelvételt, a felszívódást és a metabolizmust, NAFLD-ben csökkent a GLP1-szint [38].

A *hepatocyták által* termelt *epesavak* kulcsszerepet játszanak az étellel bejutott lipidek abszorpciójában. Az enterohepaticus körforgásban az epesavak visszajutva a májba, hatnak a *farnesoid X-receptorra* (FXR), amelynek aktiválása a *fibroblastnövekedési faktor-19* (FBG19) felszabadulását okozza, ez csökkenti az epesavszintézist, a steatosist és az inzulinrezisztenciát [10, 11, 16, 38].

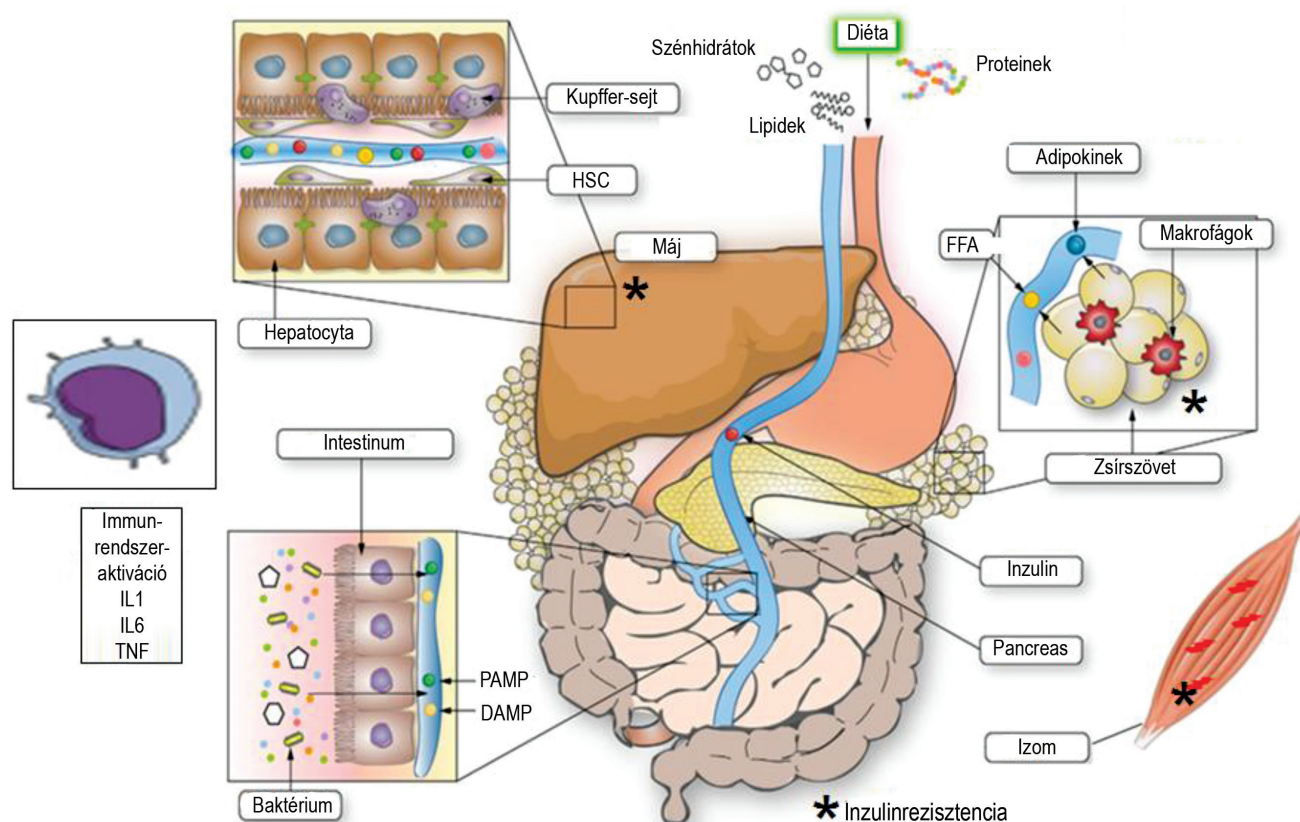
Extracellularis vesiculumok (ECV-k)

Az ECV-k a sejt-sejt kommunikáció tényezői: membránnal borított struktúrák, számos bioaktív anyagot (protein, lipid, mRNS) hordoznak, amelyek apoptotikus vagy aktivált sejtekből származnak (hepatocyták, adipocyták,

makrofágok, neutrophilek, thrombocyták). Az ECV-k szerepet játszanak a máj mikrokörnyezetében, a keringésben és a szervek közötti kapcsolatban. A palmitát *károsította hepatocytákból* felszabaduló ECV-k kaspázaktivációt okoznak, és *de novo* ceramidszintézist, míg a kemokinligand (CXCL10)-tartalmú ECV-k makrofágkemotaxist váltanak ki. Mitokondriális DNS-tartalmú mikropartikulumok aktiválják a TLR9-dependens gyuladást a májban NASH-modellben: NASH-egérből származó ECV injekciója növelte a monocytáredetű makrofágok számát a keringésben és a májban. A lipotoxikus ECV-k elősegítik a keringésben lévő monocyták májba vándorlását [10, 39] (6. ábra).

Genetikai kapcsolatok a NAFLD és a diabetes között

Genetikai vizsgálatok is támogatták a feltételezést, hogy az inzulinrezisztencia elősegíti a lipogenezist, a visceralis adiposítást és a steatosist. A NAFLD-fenotípus megnyilvánulását és súlyosságát a *gén és a környezet* kölcsönhatásának kimenetele szabja meg. Epidemiológiai, családi halmozódási és ikervizsgálatok alapján a *NAFLD örökletességét 20–70% közöttinek* írták le, az etnicitástól és a



6. ábra

A NAFLD és a diabetes mellitus patogenezisében szerepet játszó szervek közötti kölcsönhatások

DAMP = károsodáshoz társított molekuláris mintázat; FFA = szabad zsírsav; HSC = hepatic stellate cell; IL = interleukin; NAFLD = nem alkoholos zsírmájbetegség; PAMP = patogénhez társított molekuláris mintázat; TNF = tumor nekrosis-faktor

vizsgálómódszerektől függően. Hasonló arányú öröklésséget más anyagcsere-betegségekben is megállapítottak: az obesitást (BMI) 75–80%-ban, a diabetest 16–69%-ban, az artériás hypertóniát és a dyslipidaemiát 50–50%-ban, a coronaria-szívbetegséget 38–58%-ban tekintik örökletes kórképnek [40].

A NAFLD genetikájának kutatásában nagy előrelépést jelentett 2005-ben a teljesgenom-társulási vizsgálatok (genom-wide association studies, GWAS) bevezetése, amelyekben a genom több millió, egy nukleotidot érintő polimorfizmusát (SNP) vizsgálják meg az adott betegségben szenvedőkben, és ezt összehasonlítják a normálpopuláció adataival. Azóta több olyan génvariánszt igazoltak, amelyek kapcsolatosak a NAFLD-re való fogékonysággal vagy annak progressziójával.

A legfontosabb génpolimorfizmusok NAFLD-ben

- A PNPLA3 (*patatin-like phospholipase domain containing protein 3*) a 22-es kromoszómán (22q13.13) *triacylglycerol-lipáz* (*adiponutrin*), 481 aminosavból álló *triglicerid-hidroláz* kódol. Az enzim a májsejtekben és az adipocytákban lipázaktivitású lipidcsepp-protein. A PNPLA3-gén *rs738409-variánsának* GG-genotípusa esetén az I148M nem funkcionáló protein („loss of function” variáns): felhalmozódik a lipidcseppekben, és steatosist indukál. Ez a trigliceridek csökkent hidrolízisével, a VLDL májból történő csökkent szekréciójával, retinolretenciával, a májban kétszeres trigliceridtartalommal jár. Megnő a lobularis infiltrációra, a ballonképződésre és a fibrosisprogresszióra való hajlam és a hepatocellularis carcinoma kockázata [20]. A PNPLA3 I148M-variánsa kelet-ázsiai, mexikói és hispán populációkban gyakori, párhuzamosan a NAFLD magas prevalenciájával. A betegek fiatalabbak, és cirrhotikusuk rövidebb idő alatt dekompenzálódnak [21, 40–44].
- A TM6SF2 (*transmembrane 6 superfamily member 2*) 19-es kromoszómán (19p13.3-p12) lokalizált génje egy 377 aminosavat tartalmazó proteint kódol az ER membránján: szerepel a lipidtranszferben, a VLDL-szekrécióban és a koleszterinszintézisben. A normális TM6SF2-aktivitás a májból a vérbe fokozott trigliceridkiválasztással, magas szérumtriglicerid-szinttel és megnövekedett cardiovascularis kockázattal társul. A TM6SF2-gén *rs58542926 variánsa* (E167K) esetén viszont a T-allél károsodott VLDL-szekrécióval jár, ami a vérben alacsony VLDL-szinthez vezet: ez védő hatású a cardiovascularis betegséggel szemben. Ugyanakkor megnő a fibrosis és a cirrhosis kockázata [45]. A TM6SF2 T-allélje a PNPLA3 GG-genotípusával együtt különösen megnöveli a májrakkockázatot, ami felveti, hogy kölcsönhatás lehet a két génvariáns között [46].
- Az MBOAT7- (*membrane-bound O-acyltransferase domain containing 7*) gén a 19-es kromoszómán (13.

q13.42) a lizofoszfatidil-inozitol-aciltranszferáz enzim kódolja. Ez a zsírsavaknak a foszfolipidek és lizofoszfolipidek közötti transzferjét, a foszfolipidek reacetilációját katalizálja, szabályozza az arachidonsav- és eikoszanoidszintet [40].

Az MBOAT7 *rs641738-variánsának* T-allélje a gén csökkent expressziójával növeli az arachidonsav elérhetőségét és a prosztaglandinképzést, emelkedett IL6-, IL1 β - és TNF α -szintet, gyulladást okoz. Az MBOAT7 T-allélje NASH-ban a fibrosis fokozott kockázatával jár [47].

- A HSP17B13 (*17 β -hidroxi-szteroid-dehidrogenáz-13*) génje a 4-es kromoszómán (4q22.1) lipidcseppekkel asszociált retinol-dehidrogenáz aktivitású enzimet kódol. NAFLD-ben a gén expressziója a májban 5,9-szerese a normálisnak. A HSP17B13-gén két variánsa (*rs72613567* és *rs6834319*) csökkent funkciójú enzimprotein-képződéssel és csökkent NASH-rizikóval társul [22].
- A GCKR (*glükokinázregulátor*) génje a 2-es kromoszómán (2p23.3) glükokinázt gátló lipidcsepp-proteint kódol, amely a glükóz májsejtbe áramlását szabályozza, gátolja a *de novo* lipogenezist. A gén *rs1260326-variánsa* P446L-protein képződésével jár. NAFLD-ben ez a mutáns upregulált: fokozott lipogenezishez vezet, szubsztátot ad a zsírsav-bioszintézishez. A variáns növeli a NAFLD kockázatát, de védő hatású a diabettessel szemben [39, 48].

NAFLD-ben főleg a PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7 gének mutációi esetén észlelték a NASH progresszióját és a súlyos májbetegség kockázatának megnövekedését. Az ilyen variánsokat hordozó betegek a legtöbbször *elhízottak* voltak, ugyanakkor a PNPLA3 G- és TM6SF2 T-allélek hordozóiban a *hipokalóriás étrendre* jobb választ, a steatosis csökkenését és az inzulinérzékenység javulását írták le [41]. A PNPLA3 (I148M) és TM6SF2 (E167K) gének kockázati alléljeivel bíró NAFLD-betegekben a diabetes gyakori előfordulását igazolták, minél magasabb volt a máj zsírtartalma [49].

Szinergisztikus interakciót állapítottak meg NAFLD-ben a PNPLA3, a TM6SF2 és a GCKR P446L között. A GCKR rs780094-polimorfizmusa esetén megnő mind a NAFLD, mind a diabetes incidenciája, míg az rs1260326 P446L véd a diabettessel szemben, annak ellenére, hogy magas szérumtriglicerid-szinttel jár [48, 49].

A fentiekén kívül számos, NAFLD-kockázatot növelő génpolimorfizmust közöltek, amelyek a glükózanyagcserevel, az inzulinszekrécióval, a trigliceridek hidrolízisével, az oxidatív stresszel és a gyulladáshoz való kapcsolatosak, de közülük csak kevés társult a diabetes fokozott kockázatával [46]. E téren a legfontosabbnak a *transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) bizonyult*: a gén T-allélje béta-sejt-diszfunkcióval, károsodott inzulinszekrécióval, csökkent inkretinválasszal és fokozott glükózképződéssel járt [50].

Feltételezhető, hogy az ismert genetikai polimorfizmusokon kívül eddig még fel nem ismert egyéb genetikai

faktorok is szerepelhetnek mind a NAFLD, mind a diabetes patogenezisében. Ugyanakkor a variánsok többségének csak mérsékelt hatása van az örökletességre, ami- ben sokkal nagyobb számú génvariánsnak van szerepe, mint amennyit eddig megismertünk. NAFLD-ben az is- mert variánsok az örökletességre csak 10–20%-ért le- hetnek felelősek, vagyis e körképben is létezik a „hiányzó örökletesség” („missing heritability”) [40].

A májbetegség súlyossága és a diabetes kockázata, szűrési javaslatok

A NAFLD nemcsak a diabetes prediktora, de a cukorbe- tegség kockázata a steatosis és a fibrosis súlyosságával arányosan a többszörösére nő [12]. Előrehaladott (F3/4) fibrosis esetén 18 év alatt 51%-ban, enyhe-mér- sékelt F0/2 fibrosis esetén 31%-ban alakult ki diabetes. NASH-ban a jelentős fibrosis (>F2) 15 év alatt 3,5-sze- resre növelte a cukorbetegség incidenciáját [51, 52]. *Elhízott, inzulinrezisztens és steatosisos* betegekben 5 év alatt a cukorbetegség kockázata kétszeres volt; ha ez a három kockázati tényező *együtt* volt jelen, akkor 14-sze- res [53].

Morrison és mtsai 2019. évi metaanalízise szerint is oki kapcsolat van a NAFLD és a diabetes között [8], de is- méltelen hangsúlyozandó, hogy a NASH talaján kialaku- ló *fibrosis* determinálja a diabetes kockázatát és mindkét anyagcsere-betegség kimenetelét [25, 54].

Ha a NAFLD súlyossága rizikótényező a diabetesre, akkor feltételezhető, hogy a NAFLD és a NASH gyógyí- tása – az obesitas és az inzulinrezisztencia befolyásolásán keresztül – csökkenti a cukorbetegség kockázatát és an- nak következményeit is, például a cardiovascularis szö- vődményeket. Ezt sokszor nehéz bizonyítani. Mégis, az életmódváltozás – a kalóriabevitel redukálása + a foko- zott fizikai aktivitás révén a testsúlycsökkentés – a diabete- tes kockázatának kitett egyénekben nemcsak a steatosist mérsékelte, de késleltette a cukorbetegség kifejlődését is [55]. Másrészt, a diabetes kezelésére használt pioglitazon javította a NASH-hisztológia képét, és gátolta a fibrosis progresszióját [56].

A diabetes és a NAFLD közös patogenetikai tényezői és gyakori együttes előfordulásuk alapján a *cukorbetegség szűrése javasolt NASH és különösen fibrosis irányában* [57].

Steatosis-ra utalhat a szérum-GPT emelkedése, és a NAFLD diagnózisát megerősítheti az ultrahangvizsgálat (ha 20% feletti a zsírtartalom). A GGT- és a CRP-emel- kedés már a cardiovascularis komplikáció rizikóját tük- rözheti. *Kvantitatív zsírmeghatározást* tesznek lehetővé a tranziens elasztográfiához kapcsolt *kontrollált ultra- hangelnyelési paraméter* (CAP) és a – főleg kutatási cél- ból használt – *mágnesesrezonancia-képalkotás-proton- denzitás-zsírfrakció* (MRI-PDFF) vizsgálatok.

A *májfibrosis* nem invazív mérésére a GOT/thrombo- cyta hányados (APRI score) és a fibrosis-4 (FIB4) a leg- egyszerűbb módszerek. A FIB4-érték megállapítható

online kalkulátorral (életkor, GOT, GPT és thrombocy- taszám alapján). A fibrosis további vizsgálatára a klinikai gyakorlatban a *vibrációkontrollált tranziens elasztográfia* (FibroScan) és a *mágnesesrezonancia-elasztográfia* (MRE) alkalmas.

A NAFLD-betegeknél a praediabetes (károsodott glükóztolerancia, IGT), az emelkedett éhomi vércukor (IFG), illetve a diabetes irányában történő szűrése is ajánlott, orális glükóztolerancia-tesztel és a HbA_{1c} meg- határozásával [58, 59].

Következtetések

A NAFLD a diabetes mellitus kockázati tényezője és for- dítva, szoros kölcsönhatás áll fenn a két kórkép között. A májfibrosis gyakorisága megnő diabetesben, ez meg- határozza a NAFLD/NASH kimenetelét. A NAFLD és a cukorbetegség patogenezisében kulcstényező az obe- sitashoz, illetve a túlzott kalória- (szénhidrát és telítetlen zsír) bevitelhez társuló zsírszöveti diszfunkció és az inzu- linrezisztencia. Következmény a szabad zsírsavak és a proinflammatorikus citokinek, az epesavak és a bédysbi- osis okozta, a májban és a pancreasban szövettkárosítá- hoz vezető, krónikus alacsony fokú gyulladás és a fibro- genesis. Mindez a cardiovascularis és a krónikus vesebetegség megnőtt kockázatával is jár, nemcsak dia- betesben, de NASH-ban is.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támo- gatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: P. A.: Az irodalom összeállítása, a kézirat első változatának megírása. W. I.: A kézirat kri- tikai revíziója. P. G.: Irodalmi adatgyűjtés, a kézirat reví- ziója. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elol- vasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – a global public health perspective. J Hepatol. 2019; 70: 531–544.
- [2] Younossi ZM, Golabi P, de Avia L, et al. The global epidemiol- ogy of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a sys- tematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2019; 71: 793–801.
- [3] Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am J Med. 1999; 107: 450–455.
- [4] Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. Lancet Diabetes Endo- crinol. 2014; 2: 901–910.
- [5] Pepper W. Saccharine diabetes. Med Rec. 1884; 25: 9–12.
- [6] Thaler H. Fatty liver, its causes and concomitant diseases. [Die Fettleber, ihre Ursachen und Begleitkrankheiten.] Dtsch Med Wochenschr. 1962; 87: 1049–1055. [German]
- [7] Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, et al. Presence of diabe- tes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a gen-

- eral population: the Rotterdam study. *Hepatology* 2016; 63: 138–147.
- [8] Morrison AE, Zaccardi F, Khunti K, et al. Causality between non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: a meta-analysis with bias analysis. *Liver Int.* 2019; 39: 557–567.
 - [9] Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: mechanisms and treatment options. *JHEP Rep.* 2019; 1: 312–328.
 - [10] Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: an overview. *Hepatol Commun.* 2020; 4: 478–492.
 - [11] Targher G, Corey KE, Byrne CD, et al. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus. Mechanisms and treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18: 599–612.
 - [12] Mantovani AP, Petracca G, Beatrice G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut* 2021; 70: 962–969.
 - [13] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction- associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020; 73: 202–209.
 - [14] Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, et al. From NAFLD to MAFLD: implications of a premature change in terminology. *Hepatology* 2021; 73: 1194–1198.
 - [15] Pár A, Pár G. Advances in the pathogenesis of non alcoholic fatty liver disease. [Újabb adatok a nem alkoholos zsírmáj patogenezi-séhez.] *Orv Hetil.* 2017; 58: 882–894. [Hungarian]
 - [16] Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14: 32–42.
 - [17] Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015; 62(Suppl 1): S47–S64.
 - [18] Yki-Järvinen H. Ceramides: a cause of insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease in both murine models and humans. *Hepatology* 2020; 71: 1499–1501.
 - [19] Haas JT, Francque S, Stals B. Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Physiol.* 2016; 78: 181–205.
 - [20] Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2008; 40: 1461–1465.
 - [21] BasuRay S, Wang Y, Smagris E. Accumulation of PNPLA3 on lipid droplets is the basis of associated hepatic steatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 9521–9526.
 - [22] Ma Y, Belyaeva OV, Brown PM, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. 17-Beta hydroxysteroid dehydrogenase 13 is a hepatic retinol dehydrogenase associated with histological features of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2019; 69: 1504–1519.
 - [23] Gastaldelli A. Insulin resistance and reduced metabolic flexibility: cause or consequence of NAFLD? *Clin Sci.* 2017; 131: 2701–2704.
 - [24] Taylor R, Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya S, et al. Remission of human type 2 diabetes requires decrease in liver and pancreas fat content but is dependent upon capacity for beta cell recovery. *Cell Metab.* 2018; 28: 547–556.e3. [Erratum: *Cell Metab.* 2018; 28: 667.]
 - [25] Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, et al. Significant fibrosis predicts new onset diabetes mellitus and arterial hypertension in patients with NASH. *J Hepatol.* 2020; 73: 740–741. Erratum: *J Hepatol.* 2020; 73: 17–25.
 - [26] Musso G, Cassader M, Paschetta E, et al. Bioactive lipid species and metabolic pathways in progression and resolution of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2018; 155: 282–302.e8.
 - [27] Ibrahim SH, Hirsova P, Gores GJ. Non-alcoholic steatohepatitis pathogenesis: sublethal hepatocyte injury as a driver of liver inflammation. *Gut* 2018; 67: 963–972.
 - [28] Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci.* 2018; 75: 3313–3327.
 - [29] Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med.* 2009; 26: 1185–1192.
 - [30] Kalhan SC, Guo L, Edmison J, et al. Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2011; 60: 404–413.
 - [31] Kuipers F, Bloks VW, Groen AK. Beyond intestinal soap – bile acids in metabolic control. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10: 488–498.
 - [32] Kim H, Fang S. Crosstalk between FXR and TGR5 controls glucagon-like peptide 1 secretion to maintain glycemic homeostasis. *Lab Anim Res.* 2018; 34: 140–146.
 - [33] Pathak P, Liu H, Boehme S, et al. Farnesoid X receptor induces Takeda G-protein receptor 5 cross-talk to regulate bile acid synthesis and hepatic metabolism. *J Biol Chem.* 2017; 292: 11055–11069.
 - [34] Hossain M, Kubas P. Innate immune cells orchestrate the repair of sterile injury in the liver and beyond. *Eur J Immunol.* 2019; 49: 831–841.
 - [35] Sutti S, Albano E. Adaptive immunity: an emerging player in the progression of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17: 81–92.
 - [36] Zhang S, Ma C, Wang X, et al. Impact of chronic psychological stress on nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Exp Med.* 2019; 12: 7991–7998.
 - [37] Shea S, Lionis C, Kite C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and potential links to depression, anxiety and chronic stress. *Biomedicines* 2021; 9: 1697.
 - [38] Grabherr F, Grander C, Effenberger M, et al. Gut dysfunction and non-alcoholic fatty liver disease. *Front Endocrinol.* 2019; 10: 611.
 - [39] Malhi H. Emerging role of extracellular vesicles in liver diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019; 317: G739–G749.
 - [40] Eslam M, George J. Genetic contributions to NAFLD: leveraging shared genetics to uncover systems biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17: 40–52.
 - [41] Anstee QM, Day CP. The genetics of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10: 645–655.
 - [42] Lotta LA, Gulati P, Day FR, et al. Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. *Nat Genet.* 2017; 49: 17–26.
 - [43] Yaghootkar H, Scott RA, White CC, et al. Genetic evidence for a normal-weight “metabolically obese” phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2014; 63: 4369–4377.
 - [44] Sevastianova K, Kotronen A, Gastaldelli A, et al. Genetic variation in PNPLA3 (adiponutrin) confers sensitivity to weight loss-induced decrease in liver fat in humans. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94: 104–111.
 - [45] Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015; 61: 506–514.
 - [46] Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2014; 46: 352–356.
 - [47] Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S, et al. The MBOAT7-TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European Descent. *Gastroenterology* 2016; 150: 1219–1230.e6.

- [48] Li H, Xu R, Peng X, et al. Association of glucokinase regulatory protein polymorphism with type 2 diabetes and fasting plasma glucose: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2013; 40: 3935–3942.
- [49] Liu DJ, Peloso GM, Yu H, et al. Exome-wide association study of plasma lipids in >300,000 individuals. *Nat Genet.* 2017; 49: 1758–1766.
- [50] Musso G, Gambino R, Pacini G, et al. Transcription factor 7-like 2 polymorphism modulates glucose and lipid homeostasis, adipokine profile, and hepatocyte apoptosis in NASH. *Hepatology* 2009; 49: 426–435.
- [51] Björkstöm K, Stål P, Hultcrantz R, et al. Histologic scores for fat and fibrosis associate with development of type 2 diabetes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15: 1461–1468.
- [52] Nasr P, Fredrikson M, Ekstedt M, et al. The amount of liver fat predicts mortality and development of type 2 diabetes in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2020; 40: 1069–1078.
- [53] Sung KC, Jeong WS, Wild SH, et al. Combined influence of insulin resistance, overweight/obesity, and fatty liver as risk factors for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 717–722.
- [54] Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol.* 2017; 67: 1265–1273.
- [55] Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 3637–3643.
- [56] Musso G, Cassader M, Paschetta E, et al. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017; 177: 633–640.
- [57] American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S34–S45.
- [58] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328–357.
- [59] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64: 1388–1402.

(Pár Alajos dr.,
Pécs, Ifjúság u. 13., 7624
e-mail: par.alajos@pte.hu)

„*Avarus ipse miseriae causa est suae.*”
(A telhetetlen saját szerencsétlenségének okozója.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)