

# A nem alkoholos zsírmájbetegség és a 2-es típusú cukorbetegség

## II. Kezelés

Pár Alajos dr.<sup>1,2</sup> ■ Wittmann István dr.<sup>2</sup> ■ Pár Gabriella dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

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

A *nem alkoholos zsírmájbetegség* ma a krónikus májbetegség leggyakoribb oka, agresszív formája, a *nem alkoholos steatohepatitis* fibrosisba, cirrhosisba progrediálhat, és végstádiumú májbetegséghez vezethet. A kórkép gyakran társul obesitással és 2-es típusú cukorbetegséggel, valamint cardiovascularis és renalis szövődményekkel, ugyanakkor nincs jóváhagyott, specifikus terápiája. Kezelése a kockázati tényezők (obesitas, diabetes, dyslipidaemia) kontrollálásán és az életmód-változtatás, testsúlycsökkentés, kalóriabevitel megszorítása és fizikai aktivitás javaslatán alapul, amit azonban nehéz elérni és fenntartani. A betegség hatékony farmakoterápiájára ezért különösen nagy szükség lenne. A dolgozatban tárgyaljuk azokat a farmakonokat, amelyek az obesitas vagy a diabetes kezelésére elérhetőek, és amelyek az előzetes vizsgálatok alapján potenciálisan a nem alkoholos steatohepatitis terápiájában is hasznosíthatók. Jelenleg egyedül az antidiabetikumként ismert pioglitazon és az antioxidáns E-vitamin adása javasolt a nem alkoholos steatohepatitis bizonyos eseteiben. Az említetteken kívül áttekintjük azokat a fejlesztés alatt álló készítményeket, amelyek a nem alkoholos zsírmáj különböző patogenetikai útjait célozzák meg, és specifikusan a steatohepatitis kezelésére szolgálnának. Ezeknek a farmakonoknak a terápiás hatása a májzsírtartalom és a *de novo* lipogenezis csökkentésén, a farnesoid X-receptor-epesav tengely és a bélmikrobiom módosításán, az oxidatív stressz, a gyulladás és a fibrogenézis gátlásán alapulna. A jövőben feltehetően a különböző támadáspontú farmakonok kombinációi jelentik a nem alkoholos steatohepatitis hatékony terápiáját. A nem alkoholos zsírmájbetegség szisztémás metabolikus kórképnek tekinthető, kezelése ezért a diabetológusok, nefrológusok, kardiológusok és hepatológusok együttműködését igényli. *Orv Hetil.* 2022; 163(22): 855–862.

**Kulcsszavak:** nem alkoholos zsírmájbetegség, nem alkoholos steatohepatitis, diabetes mellitus, terápia, farmakonok

## Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus

### II. Treatment

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH), the aggressive form of NAFLD can progress to cirrhosis, and is becoming the leading cause of end-stage liver disease. NAFLD and NASH are prevalent in obese individuals and frequently coexist with type 2 diabetes mellitus as well as cardiovascular and renal complications. There is no approved therapy for the treatment of NAFLD and NASH. Their current management focuses on controlling risk factors, and lifestyle modification, weight reduction, caloric restriction, diet and exercise, but these can be difficult to achieve and maintain. Thus, there is an urgent need for effective pharmacotherapy. This review summarizes pharmacological agents available to treat diabetes mellitus, the main risk factor of NAFLD, drugs that could potentially be useful also for the therapy of NASH. Furthermore, we describe novel therapies targeting different pathogenic pathways of NAFLD, several agents that are under development specifically for the treatment of NASH. These new classes of medications may target hepatic fat accumulation, *de novo* lipogenesis, farnesoid X receptor–bile acid axis, oxidative stress, inflammation, gut microbiome and fibrogenesis. Until now, the use of pioglitazone and vitamin E has only been recommended by guidelines for selected patient groups with biopsy-proven NASH. It is likely that in the future, the combination of different types of targeted pharmacotherapies will provide an effective treatment for NASH. Since NAFLD is a systemic metabolic disease, cooperation between diabetologists, nephrologists, cardiologists and hepatologists is also highly advised in the management of these patients.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, diabetes mellitus, treatment, pharmacons

Pár A, Wittmann I, Pár G. [Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. II. Treatment]. *Orv Hetil.* 2022; 163(22): 855–862.

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

## Rövidítések

ACC = (acetyl-coenzyme A carboxylase) acetyl-koenzim-A-karboxiláz; ASK1 = (apoptosis signal-regulating kinase 1) apoptosiselet szabályozó kináz-1; BMI = (body mass index) testtömegindex; CCR = kemokinreceptor; CYP7A1 = (cholesterol 7 alpha-hydroxylase) koleszterin-7-alfa-hidroxiláz; DPP = dipeptidil-peptidáz; EBM = (evidence-based medicine) bizonyítékokon alapuló orvoslás; FGF = (fibroblast growth factor) fibroblastnövekedési faktor; FIB4 = fibrosis-4; FXR = farnezoid X-receptor; GIP = glükózdependens inzulinotrop polipeptid; GLP1 = glükagonszerű peptid-1; GLP1RA = GLP1-receptor-agonista; GPT = glutaminsav-piroszólósvav-transzamináz; HbA<sub>1c</sub> = hemogloblin-A-1c; HDL = (high-density lipoprotein) nagy sűrűségű lipoprotein; HSC = hepaticus stellatumsejt; IgG = immunglobulin-G; LDL = (low-density lipoprotein) kis sűrűségű lipoprotein; LOXL2 = (lysyl oxidase-like 2) lizil-oxidáz-szerű fehérje-2; LPS = lipopoliszacharid; MRI-PDFF = (magnetic resonance imaging-estimated proton density fat fraction) mágnesesrezonancia-képalkotás-proton-denzitás-zsírfrakció; MRS = mágnesesrezonancia-spektroszkóp; NAFLD = (non-alcoholic fatty liver disease) nem alkoholos zsírmájbetegség; NAS = (NAFLD activity score) NAFLD-aktivitási pontszám; NASH = (non-alcoholic steatohepatitis) nem alkoholos steatohepatitis; NS = nem szignifikáns; OCA = obetiksav; OR = (odds ratio) esélyhányados; PBC = primer biliaris cholangitis; PPAR = peroxiszómaproliferációt aktiváló receptor; SCD1 = (stearoyl-coenzyme A desaturase 1) sztearoil-koenzim-A-deszaturáz; SGLT = (sodium-glucose cotransporter) nátrium-glükóz-kotranszporter; SRBP = ; THR $\beta$  = thyroideahormonreceptor-béta; TNF = tumornekrózis-faktor; VLDL = (very low-density lipoprotein) nagyon kis sűrűségű lipoprotein

Ma sincs nemzetközileg jóváhagyott, célzottan a nem alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD) és a nem alkoholos steatohepatitis (NASH) kezelésére elfogadott terápia. E célból fontos ajánlás a kockázati tényezők (diabetes mellitus, obesitas, dyslipidaemia) kontrollálása, az *életmód-változtatás*, a testsúlycsökkentés, a kalória- (szénhidrát- és zsír-) bevitel korlátozása, („mediterrán étrend”) és a fizikai aktivitás hangsúlyozása [1–3]. Mindez csökkentheti nemcsak a steatosist és a NASH-progressziót, de javíthatja az inzulinérzékenységet, és mérsékelheti a diabetes kifejlődésének kockázatát is. NAFLD-ben 5%-os testsúlycsökkenésre csökken a steatosist, míg a 10%-os súlyredukció javítja a NASH-hisztológiát és a fibrosist [4], bár ez utóbbit a NAFLD-betegeknél csak az <50%-ában sikerül elérni [5]. A NAFLD-hez társuló cardiovascularis kockázat mérséklődése viszont csak a tartós, jelentős testsúlyredukciótól várható, amit eddig egyedül a kóros elhízásban alkalmazott *sebészeti intervenció* (bariatric surgery) okozta 20%-os fogyás esetén lehetett igazolni [6].

A NAFLD/NASH farmakológiai terápia négy megközelítésen alapul: 1) a *de novo* lipogenezis és az ectopiás zsírfelhalmozódás gátlása, 2) az oxidatív stressz, a gyulladás és az apoptosist gátlása, 3) a bél-máj tengely diszfunkciójának helyreállítása és 4) a fibrosistnak mint a be-

tegségprogresszió és a mortalitás fő kockázati tényezőjének megelőzése.

A következőkben olyan farmakonokat tárgyalunk, amelyek részét cukorbetegségben már a gyakorlatban alkalmazzák, és hatásukat NAFLD-ben is vizsgálták, illetve olyan új készítményeket ismertetünk, amelyek klinikai kipróbálása még folyamatban van [7–12] (1. ábra).

## Inzulinérzékenyítők

*Metformin*

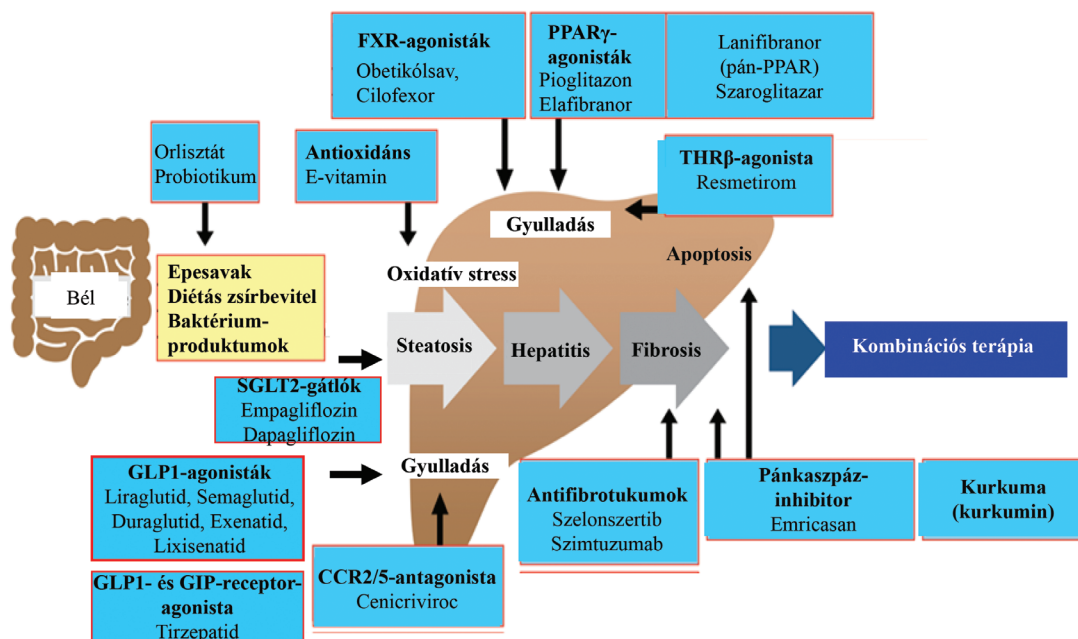
Évtizedek óta a 2-es típusú diabetes kezelésére használt első vonalbeli, gyakran kombinációban is alkalmazott, *biguanid típusú antidiabetikum*. Hatásmechanizmusa nem teljesen ismert, a testsúlyt csökkenti. Nem okoz hypoglykaemiát. NAFLD-ben kedvező klinikai tapasztalatokról számoltak be [13, 14], azonban a placebo-kontrollos vizsgálatok ezt nem igazolták [10, 12, 15]. Metaanalízis szerint, 41 retrospektív tanulmányban metformint szedő cukorbetegben csökkent a hepatocellularis carcinoma kockázata (OR: 0,34), de 12 prospektív vizsgálat ezt nem erősítette meg [16]. *Nem diabeteses NAFLD-betegek kezelésére a metformin nem javasolt* [1–3].

*Peroxiszómaproliferációt aktiváló receptor (PPAR-) agonisták*

A PPAR-ok zsírsavakat kötő nukleáris-hormon-receptorok, ligandaktivált transzkripciós faktorok, amelyek az energiahomoeostasisban, az intracelluláris glükóz- és lipidmetabolizmusban, a glükoneogenezisben, a  $\beta$ -oxidációban, a lipidtranszportban szerepet játszó gének kifejeződését módosítják. Endogén ligandjaik lipidek, szabad zsírsavak. Három altípusuk ismert: a PPAR $\alpha$  a májban, az izomban, a szívben, a vesében, a barna zsírszövetben és a bélben, a PPAR $\beta/\delta$  a váz- és szívizomban, a májban, a zsírszövetben és a makrofágokon, a PPAR $\gamma$  a zsírszövetben és a makrofágokon expresszálódik.

A PPAR $\alpha$  aktiválódása fokozza a trigliceridek hidrolízisét, a ketogenezist, a fibroblastnövekedési faktor-21 (FGF21) képzését, és antiflogisztikus hatású. A PPAR $\beta/\delta$  funkciója a zsírsav-katabolizmussal, a lipoprotein-metabolizmussal és a gyulladással kapcsolatos. A PPAR $\gamma$  aktivációjára javul az inzulinérzékenység, csökken a májban és az izomban a trigliceridtartalom, fokozódik az adipocytadifferenciálódás és az adiponektintermelés, csökken az adipocytákból a szabadzsírsav-felszabadulás, „metabolikusan egészséges” zsírszövet képződik [10, 17].

– *Pioglitazon*: PPAR $\gamma$ -agonista, amelyet a 2-es típusú diabetes kezelésére fejlesztettek ki, hazánkban azonban jelenleg nem alkalmazzák széles körben [10–12]. NAFLD-ben *Belfort* és *mtsai* placebo-kontrollált vizsgálatban, mágnesesrezonancia-spektroszkóppal (MRS) történt zsírmeghatározással, pioglitazonkezelés mellett, a máj zsírtartalmának csökkenését igazolták (59% vs.



1. ábra A terápia támadáspontjai NAFLD-ben és a potenciális farmakonok [12]

CCR = kemokinreceptor; FXR = farnezoid X-receptor; GIP = glükózdependens inzulinotrop polipeptid; GLP1 = glükagonszerű peptid-1; NAFLD = nem alkoholos zsírmájbetegség; PPAR = peroxisómapiroliferációt aktiváló receptor; SGLT2 = nátrium-glükóz-kotranszporter-2; THRβ = thyreoidhormonreceptor-béta

0%), a necroinflammatio is javult (85% vs. 38%, NS), de a fibrosis nem változott [18].

A PIVENS-tanulmányban, az E-vitamint placebóval összehasonlítva, nem diabetezes NASH-betegekben a pioglitazonra javult a hisztológiai kép [19]. Diabetezes NASH-betegekben pioglitazonra (45 mg/nap dózis) 18 hónapos kiterjesztett vizsgálatban >2 pontot csökkent a NAFLD-aktivitási score (NAS) (steatosis, ballooning, inflammatio) (58% vs. 17%) és a fibrosis, de nőtt a csonttöréskockázat és a testsúly (2,5 kg vs. placebo) [20].

A PPAR $\gamma$ -agonisták mellékhatásaként leírt oedemat újabban nem a farmakonok szívhatásával hozták kapcsolatba, hanem a diabetesben gyakran előforduló és fel nem ismert *bal kamrai diastolés* funkciózavar pioglitazon általi precipitációjáról beszélnek [21]. Jelenleg az alacsony (15 mg) dózisú pioglitazon előnyét vizsgálják NAFLD-ben. A pioglitazonnak részleges PPAR $\alpha$ -agonista hatása is van, ezáltal növelheti a zsírsav-oxidációt, csökkenti a necroinflammációt és a plazmatrigliceridszintet, és emeli a HDL-koleszterin-szintet [22].

Gastadelli és Cusi szerint összességében a NAFLD-betegek ~60%-ában a pioglitazon kedvező hatását, csökkentheti az új keletű diabetes kialakulását és hosszú távon a cardiovascularis betegség kockázatát [9]. Nemzetközi ajánlás szerint a pioglitazon diabetes esetén javasolt a biopsziával igazolt NASH-betegek kezelésére [1–3].

– Lanifibranor: pán-PPAR-agonista, NAFLD-ben hatását jelenleg vizsgálják [17, 23].

– Szaroglitazar: PPAR $\alpha/\gamma$ -agonista, diabetesben tervezték alkalmazni, de mellékhatásai miatt a fejlesztése leállt. NAFLD-ben hatására a steatosis, a transzamináz és az elasztográfiás lelet javulását írták le [11, 24]. Újabban

Gawrich és mtsai randomizált, kontrollált, kettős vak-, kettes fázisú vizsgálatban 106 NAFLD-beteget kezeltek 1–2–4 mg/nap szaroglitazarral 16 héten át. (A betegek GPT-je >50 E/l volt, a BMI >25 kg/m<sup>2</sup>.) Napi 4 mg szaroglitazarra szignifikánsan csökkent a GPT és a májzsírtartalom (MR-PDFF), javult az inzulinérzékenység és az atherogen dyslipidaemia, nőtt az adiponektinszint [25].

– Pemaifibrát: szelektív PPAR $\alpha$ -modulátor, hatékony diabetezes és NAFLD-hez társuló dyslipidaemiában. Növeli az FGF21-szintet és a zsírsav-oxidációt, csökkenti a trigliceridszintet és a gyulladást. A májban metabolizálódik, vesebetegeknek adható, sztatinnal jól kombinálható [7, 8]. Három fázisú vizsgálatok vannak folyamatban diabetezes betegekben a cardiovascularis eseményekre vonatkozóan [17].

Az újabb PPAR-agonisták a jövőben feltehetően szerepet kapnak a NASH-terápiában.

## Glükagonszerűpeptid (GLP)-1-receptor-agonisták

Sajnos ezekkel a készítményekkel magas szintű, „evidence-based medicine” (EBM, bizonyítékokon alapuló orvoslás, BAO) adatok nem állnak rendelkezésre a NAFLD-t illetően.

A GLP1 a glükózhomeostasis fenntartásában szerepet játszó peptidhormon. A GLP1-receptor-agonisták (GLP1RA-k), amelyeket „inkretinmimetikum”-nak is neveztek korábban, a diabetes kezelésére használatosak. Számos hatásuk van, fő effektusuknak a glükózfüggő in-



zulinszekréció növelését és a glükagonszekréció csökkentését tartjuk. A központi idegrendszeren keresztül is hatnak. Kedvező glykaemiás hatásukon kívül növelik az autofágiát, javítják a mitokondriumfunkciót, a májban a zsíroxidációt, növelik az inzulinszekréciót, csökkentik a gyulladást és a lipotoxicitást. Adásukra csökken a testsúly és a diabeteshez társuló cardiovascularis és vesebetegség kockázata [9–12].

– *Liraglutid*: NAFLD-ben adására javult az inzulinérzékenység, csökkent a testsúly, mérséklődött a steatosis, placeboval szemben javult a NASH-szövettan (39% vs. 9%), de a fibrosis nem változott [26]. NAFLD-ben a kedvező hatásban lényeges a testsúlycsökkentés [10, 11].

– *Exenatid*, *lxiszenatid* esetén a GLP1 módosított kémiai struktúrája ellenállóvá teszi a peptidet a *dipeptidil-peptidáz-4 (DPP4)* enzimatisz degradációjával szemben [27].

– *Szemaqlutid*: diabeteses NASH-betegek randomizált kontrollált vizsgálatában *sc. inj.* 0.4 mg/nap szemaqlutidra a NASH-hisztológia javult (59% vs. placebo 17%), de a fibrosis nem; csökkent a testsúly és a cardiovascularis kockázat [28]. A *per os* készítmény [29] hamarosan hazánkban is forgalomba kerülhet.

– *Tirzepatid*: a kettős GLP1- és glükózdependens inzulintrop polipeptid (GIP)-receptor-agonista NAFLD-ben súlycsökkentést okozott, javult a glykaemiás kontroll és a NASH-markerek [30].

### Dipeptidil-peptidáz-4 (DPP4)-inhibitorok

Gátolják a GLP1-lebomlást a diabetes kezelésére általában metforminnal kombináltan használt antidiabetikumok. Napi egyszeri *per os* dózisban csökkentik a postprandialis hyperglykaemiát.

– *Vildagliptin*: NAFLD-ben a steatosiszt csökkentette, de nem okozott testsúlyredukciót, és nem javult a betegség kimenetele [7, 10, 31].

### Epesav-metabolizmust módosítók

#### Farnezoid X-receptor (FXR)-agonisták

Az FXR-ek epesavakat érzékelő nukleáris hormon-receptorok, a vékonybélben, a májban expresszálódnak; aktiválásukra fokozódik az FGF-képzés, fokozódik az epesavexport, csökken a CYP7A1-aktivitás és az epesavszintézis.

#### – *Obetikoásv* (OCA)

Az OCA a triglicerid- és a glükózhomeostasis fenntartásában kulcsfontosságú FXR agonistája, a primer biliaris cholangitis (PBC) kezelésére jóváhagyott felszintetikus kenodezoxikóásv. NASH-betegekben a FLINT-vizsgálatban OCA adására a NAS >2 pontot csökkent, OCA vs. placebo: a NASH-hisztológia (46% vs. 21%) és a fibrosis

(33% vs. 19%) javult. Nőtt a szérum LDL-koleszterin- és triglicerid-, csökkent a HDL-koleszterin-szintje [32]. A REGENERATE-tanulmányban (56% diabetes mellitus) 18 hónapos 10–25 mg OCA- (vs. placebo-) kezelésre javult a NASH-hisztológia (23%, 18% vs. placebo 12%), és átmenetileg nőtt a glükóz- és a HbA<sub>1c</sub>-szint (de csak 6–18 hónapig) [33]. Atorvasztatin adásával jól kontrollálható volt az LDL-koleszterin-szint OCA által indukált emelkedése [34].

– *Cilofexor*: második vonalbeli nemszteroid FXR-agonista. Aktiválja az intestinalis FXR-t, gátolja a lipogenezist, javítja az inzulinérzékenységet. NASH-betegekben napi 30–100 mg dózisban adva 24 hetes kezelésre csökkent a májszírtartalom, a GGT, a primer epesav-, a triglicerid- és a koleszterinszint. Az acetyl-CoA-karboxiláz (ACC)-gátló *firsocostattal* kombinált kezelés van folyamatban [35].

– *Tropifexor*: NASH-fibrosis-betegekben 48 hetes (140–200 µg/nap) kezelést követően (az MRI-PDFF alapján) csökkent a steatosis, valamint a hisztológiában az aktivitás. Jelenleg kombinációs kezelés hatását vizsgálják a CCR2/5-inhibitor *cenicrivirockal* [11, 12].

Az FXR-agonisták újabb generációi kulestényezői lehetnek a jövőben a NASH kezelésének.

#### Fibroblastnövekedésifaktor (FGF)-analógok

Az epesavak az FXR-en keresztül stimulálják a FGF19-expressziót, amely az epesavszintézisben játszik szerepet. NAFLD-ben alacsony FGF19-szintet írtak le.

– *Aldaferin*: (NGM282) FGF19-analóg. NASH-betegekben kettes fázisú, randomizált, kontrollált vizsgálatban (37% diabetes), *sc. inj.* 3–6 mg/nap dózisban, 12 hét után 74–79%-ban okozott a májban MRI-PDFF által igazolt, >5% zsírtartalom-csökkenést (kontrollplacebo 7%). Az inzulinrezisztencia és a glükózsint nem változott [36]. Egy 12 hetes, nyílt tanulmányban a NASH-hisztológia javult, mellékhatásként 35%-ban hasmenés fordult elő [37].

Az FGF21 a hepatocyták által képzett citokin (hepatokin). A glükózanyagcserét hypothalamicus jelátviteli úton szabályozza, stimulálja az adipocyták glükózfelvételét és a mitokondriumfunkciót.

– *Pegbelfermin*: FGF21-analóg, NASH-fibrosisban (42% diabetes) 16 hétig, *sc.* 10–20 mg/hét dózisban (vs. placebo) adva a májszírtartalom (MRI-PDFF által igazolt) csökkenését okozta [38].

#### Nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (SGLT2)-inhibitorok

Az inkretintengelyen ható antidiabetikumokhoz hasonlóan az SGLT2-gátlók esetében sem áll rendelkezésünkre magas szintű EBM-adat a NAFLD tekintetében; a diabetes kezelésére alkalmazott farmakonok. Gátolják a vesében a glükóz tubularis reabszorbciónját. Hatásukra

csökken a vércukor, a testsúly és a vérnyomás. Cardio- és renoprotectiv hatást fejtenek ki. NAFLD-betegekben gyakran észlelték a GPT csökkenését, *a testsúlycsökkenés-sel arányosan*. Mellékhatásuk a genitális infekció [10].

– *Dapagliflozin*: diabetesben 8 hetes, placebokontrollos, kettős vakvizsgálatban a steatosist csökkentette, de nem befolyásolta az inzulinrezisztenciát [39].

– *Kanagliflozin*: diabeteses NAFLD-betegekben 24 hetes kezelés során, napi 300 mg dózis mellett javult a béta-sejt-funkció, az inzulinérzékenység és az inzulin-clearance. Az >5% *testsúlyredukció*, társulva a máj *trigliceridtartalmának* >30%-os *csökkenésével*, gyakoribb volt a kanagliflozincsoportban, mint a placeboiban (38% vs. 7%) [40].

– *Empagliflozin*: adására csökkent a máj zsírtartalma diabetesben és NAFLD-ben. Friss keletű diabetesben 36%-os adiponektinszint-emelkedést észleltek, testsúlytól, éhomi vércukortól és inzulinrezisztenciától függetlenül [41]. NASH-ban 6 hónapos empagliflozinkezelés hatására a hisztológiai kép az esetek 50%-ában javult [42].

– *Likogliflozin*: kettős SGLT1/2-inhibitor: az intestina- lis és a renalis glükózreabszorpciót is gátolja, javítja a glykaemiát, csökkenti a testsúlyt cukorbetegségben [43]. Hatását NASH-fibrosisban vizsgálják.

## Antioxidáns terápia

### E-vitamin

Számos vizsgálatban tanulmányozták az  $\alpha$ -tokoferol steatosira kifejtett hatását. NASH-betegekben pioglitazonnal és placeboval összehasonlítva, napi 800 NE E-vitamin adására a szövettani kép (ballonképződés, gyulladás) javulását 43%-ban tapasztalták (vs. placebo 19%); a steatosist az esetek 54%-ában csökkent, a fibrosist nem változott [19, 44]. Korábban E-vitamint szedőkben az össz-mortalitás megnövekedését, a vérzéses stroke és idősekben a prosztaták gyakoribb előfordulását írták le [45], bár *Abner és mtsai* metaanalízise később ezt nem erősítette meg [46]. E-vitamin adásakor a kockázat és a haszon mérlegelendő (idősek, férfiak, kontrollálatlan hypertonia, stroke a családban esetén), és 400 NE napi dózis felett adása nem javasolt.

*Az E-vitamin nem diabeteses, nem cirrhotikus, biopsziával igazolt NASH esetén ajánlott* [1].

## Apoptosisgátlás

### Apoptosisjelet szabályozó kináz-1 (ASK1)-antagonista

Az ASK1 TNF-re vagy endoplasmaticus stresszre aktiválódik, apoptosist, fibrosist okoz.

– *Szelonszertib*: ASK1-inhibitor, NASH-állatmodellben adására javult a steatosist és a fibrosist. Előrehaladott fibrosisos NASH-betegekben nem igazolódott az anti-

fibroticus hatás [8, 11, 47]. Jelenleg a *szelonszertib* és a lizil-oxidáz-szerű fehérje-2 (LOXL2) elleni antitest *szim-tuzumab* kombinációjának vizsgálata folyik NASH-betegekben.

### Pánkaszpáz-inhibitor

– *Emricasan*: állatmodellben csökkentette a májkárosodást, a gyulladást és a fibrosist. NAFLD-betegekben csökkent a GPT és az apoptosismarker citokeratin-18 szintje, de randomizált, kontrollált vizsgálatokban nem volt igazolható az emricasan hatékonysága [8, 11, 48].

## Antifibrotikumok

### Kemokinreceptor (CCR)-inhibitor

A CCR2 a makrofágaktivációban, a CCR5 a hepaticus stellatumsejt (HSC) proliferációjában és ezáltal a fibrogenézisben vesz részt.

– *Cenicriviroc*: kettős CCR2/5-inhibitor: gátolja a HSC-migrációt és -aktivációt, ezáltal a kollagéneképződést. NASH- (F1–3-as stádiumú) fibrosisban (51% diabetes) a fibrosist >1 stádiumot csökkent a kezelték 20%-ában, a kontroll 10%-ában. Két év után a javult betegek 60%-ában maradt meg a fibrosist regressziója [49].

### Lizil-oxidáz-szerű fehérje-2 (LOXL2) elleni antitest

– *Szimtuzumab*: a kollagénlánc-keresztkötésekért felelős enzim elleni monoklonális antitest. A fibrosist gátlását illető, kedvező előzetes adatok ellenére [7, 8] a kontrollált klinikai vizsgálatok *NASH-eredetű bridging fibrosist, kompenzált cirrhotikus betegekben negatív eredménnyel zártak* [50].

## A zsírsavcsere modulátorai

### 3-hidroxi-3-metil-glutaril -koenzim-A-reduktáz-gátlók: sztatinok

A sztatinok a koleszterinszint csökkentésére évtizedek óta használt, pleiotrop hatású farmakonok, gyulladáscsökkentő, antiangiogenetikus és antifibroticus sajátossággal. Modellvizsgálatok szerint a májban csökkentették a gyulladást és a vascularis rezisztenciát, a myofibroblast aktivitását, proliferációját és a kollagéneképzést. Diabetesben gátolták a sejtnövekedést és -gyulladást mediátorainak képzését, NAFLD-ben növelték a PPAR $\gamma$ -aktivitást, endothelsejtekben növelték a NO-képzést, mérséklődött a NASH-fibrosist progressziója, csökkent a dekompenzáció előfordulása [51]. *Singh és mtsai* metaanalízise szerint sztatint szedőkben csökkent a hepatocellularis carcinoma kockázata (OR: 0,63), a lipidszintre kifejtett hatástól függetlenül [52]. Májbeteg-

ségekben a sztatinokat ritkán alkalmazzák az átmenetileg észlelt transzamináz-emelkedés miatt, bár *bizonyítottan nem hepatotoxicusak* [53]. Mellékhatás lehet ritkán (0,2%) a rabdomyolysis.

A NASH nem jelenti a sztatinterápia indikációját, de *dyslipidaemia és fokozott cardiovascularis kockázat esetén adása NASH-betegekben is javasolt* [1].

### Acetil-koenzim-A-karboxiláz (ACC)-gátlás

Az ACC a malonil-CoA-acetil-CoA konverzióját szabályozza. A malonil-CoA a *de novo* lipogenezis és a lipid-oxidáció egyensúlyáért felel. Az ACC gátlása csökkenti a lipogenezist, javul a zsírsav-oxidáció, aktiválódik az SRBP, megnő a VLDL-koleszterin-szint.

– *Firsocostat (ACCI/2-inhibitor)* adására NAFLD-ben a steatosis és a fibrosis csökkent, a májpróbák és az apoptosismarkerek javultak [11]. A firsocostat (20 mg) + FXR-agonista cilofexor (30 mg) kombinációjára, 48 hetes kezelésben, a placebohoz képest >1 stádiummal javult a fibrosis (28,9% vs. 10,5%) [54].

### Sztearoil-koenzim-A-deszaturáz-1 (SCD1)-inhibitorok

Gátolják a májban a lipogenezis kulcsenzimeit, amelyek a telített zsírsavakat egyszeresen telítetlen zsírsavakká konvertálják.

– *Aramkol*: zsírsav-épesav konjugátum. Csökkentette a máj zsírtartalmát, javult a NASH és a fibrosis diabeteses vagy praediabeteses NAFLD-betegekben egyéves kezelést követően [7, 8, 55].

### Thyroideshormonreceptor-béta (THRβ)-agonista

Az indikáció alapja, hogy az obesitashoz, a diabeteshez és a NAFLD-hez is gyakran társul szubklinikai hypothyreosis, az adipocytalipolízis és a mitokondriumfunkció zavara miatt.

– *Rezmetirom*: THRβ-agonista. Elhízottakban (39% diabetes) és NASH-ban (F1–3), adására a máj zsírtartalma 12 hét után 33%-kal csökkent (vs. placebo 10%), 36 hét után az arány 37% vs. 9% volt [56].

### Inzulin

Az inzulin ma is kulcsfontosságú az orális antidiabetikumokkal nem kontrollálható cukorbetegségben, vagy ha az utóbbiak ellenjavalltak.

NAFLD-ben az inzulin terápiás hatását eddig nem vizsgálták. Egy tanulmányban (MRI-kontrollal) arra utaló adatokat közöltek, miszerint az inzulin csökkentette a máj zsírtartalmát: a nem kezelt diabeteses betegekben a NAFLD-prevalencia 76%, az inzulinval kezeltekben 62% volt, a máj zsírtartalma pedig 13% vs. 10,2% [57].

### A bélbaktérium-flóra módosítása

– *Orlisztát*: lipázinhibitor. Gátolja a zsírfelszívódást, testsúlycsökkenést okoz, ezért az obesitas kezelésében alkalmazzák. Egérben módosította a bélflóra összetételét, NAFLD-ben nem lehetett igazolni kedvező hatását [58].

– *Szolitromicin*: makrolid antibiotikum. Egér-NASH-modellben csökkent a ballonképződés és a gyulladás. NASH-betegekben 90 napos szolitromicinkezelésre javultak a hisztológiai paraméterek és a GPT. Azt feltételezik, hogy mindez nem az antibakteriális aktivitással lehet kapcsolatos [7, 8].

– *IMM-124e*: LPS-sel immunizált tehének colostrumából nyert IgG-gazdag kivonat, a bélben neutralizálja az endotoxinokat. Javította az inzulinérzékenységet és a glykaemiás kontrollt [7, 8].

– *Székletranzsplantáció*: eredetileg *Clostridium difficile* okozta nekrotizáló enteritis kezelésére alkalmazott intervenció. Egészséges, sovány egyének bélbaktériumainak transzplantációja javította a metabolikus szindrómát nem cirrhotikus NASH-betegekben [59].

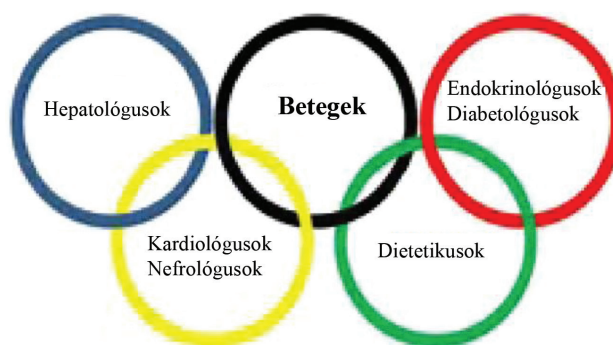
### Természetes növényi alkotó: kurkuma (kurkumin)

Számos növényi kivonatról feltételezték, hogy befolyásolni képes a NAFLD patogenetikai mechanizmusait, a lipogenezist, a gyulladást, az endoplasmaticus reticulum stresszt és az inzulin-jelátvitelt.

A kurkuma lipidmódosító, antioxidáns és gyulladásgátló hatását NAFLD-ben is kimutatták. A NAFLD-ben kurkumával folytatott randomizált vizsgálatok metaanalízise a lipidprofil kedvező változását jelezte, de a javulás nem érte el a statisztikai szignifikanciát [60].

### Következtetések

A NAFLD/NASH kezelésére nincs EBM (BAO)-alapon jóváhagyott farmakológiai terápia. Alapvető a kockázati tényezők, az obesitas, a diabetes és a dyslipidaemia kontrollálása, az életmód-változtatás, beleértve a testsúly-



2. ábra

A NAFLD gyógyításában érdekeltek

NAFLD = nem alkoholos zsírmájbetegség; NASH = nem alkoholos steatohepatitis



csökkentést, a mediterrán diétát és a fizikai aktivitást. A cukorbetegségben alkalmazott GLP1RA-k, a glitazonok és az SGLT2-gátlók, hypercholesterinaemiában a sztatinok, illetve az oxidatív stressz gátlására az E-vitamin adása NAFLD-ben is kedvező hatású lehet. A NASH-terápia klinikai vizsgálatok a hatás mérésében hasznos a GPT-csökkenés, a testsúlyredukció, valamint a HbA<sub>1c</sub>- és a FIB4-értékek javulása.

A NAFLD és a diabetes mellitus kezelése multidiszciplináris megközelítést, diabetológusok, endokrinológusok, nefrológusok, kardiológusok és hepatológusok együttműködését igénylő feladat (2. ábra).

Számos, eredetileg ígéretes készítményről az újabb kontrollált vizsgálatok, EBM-alapon, nem igazolták a hatékonyságot. Szükség lenne olyan farmakonokat kifejleszteni a NASH terápiájára, amelyek egyúttal az extrahepaticus komorbiditások és a diabetes kockázatát is csökkentik.

Feltehetően csak a minél *korábban* elkezdett, *több támadáspontú, kombinációs* terápiáktól várható eredmény. Fontos lenne a NAFLD-betegeket rutinszerűen szűrni diabetesre, a diabeteses/prædiabeteses betegeket pedig – főleg steatosis vagy GPT-emelkedés esetén – NASH és *fibrosis* irányában ajánlott vizsgálni.

**Anyagi támogatás:** A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

**Szerzői munkamegosztás:** P. A.: Az irodalom összeállítása, a kézirat első változatának megírása. W. I.: A kézirat kritikai revíziója. P. G.: Irodalmi adatgyűjtés, a kézirat revíziója. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekeltségek:** A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

## Irodalom

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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. *Diabetologia* 2016; 59: 1121–1240.
- [4] Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 367–378.e5.
- [5] Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M, et al. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. Lifestyle intervention in NASH. Backbone of therapy or ineffective? *J Hepatol.* 2017; 67: 829–846.
- [6] Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015; 149: 379–388.
- [7] Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2017; 66: 180–190.
- [8] Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol.* 2018; 53: 362–376.
- [9] Gastaldello A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: mechanisms and treatment options. *JHEP Rep.* 2019; 1: 312–328.
- [10] 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.
- [11] Parlati L, Régnier M, Guillou H, et al. New targets for NAFLD. *JHEP Rep.* 2021; 3: 100346.
- [12] Prasoppokakorn T, Pitisuttithum P, Treeprasertsuk S. Pharmacological therapeutics: current trends for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD). *J Clin Transl Hepatol.* 2021; 9: 939–946.
- [13] Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 1082–1090.
- [14] Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbø HB, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44: 853–860.
- [15] Said A, Akhter A. A meta-analysis of randomized controlled trials of pharmacologic agents in non-alcoholic steatohepatitis. *Ann Hepatol.* 2017; 16: 538–547.
- [16] Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, et al. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review. *PLoS ONE* 2013; 8: e71583.
- [17] Fougerat A, Montagner A, Loiseau N, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors and their novel ligands as candidates for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Cells* 2020; 9: 1638.
- [18] Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2297–2307.
- [19] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1675–1685.
- [20] Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016; 165: 305–315.
- [21] Zhou Y, Huang Y, Ji X, et al. Pioglitazone for the primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105: dgz252.
- [22] Orasanu G, Ziouzenkova O, Devchand PR, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist pioglitazone represses inflammation in a peroxisome proliferator-activated receptor-alfa-dependent manner *in vitro* and *in vivo* in mice. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 869–881.
- [23] Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, et al. A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH. *N Engl J Med.* 2021; 385: 1547–1558.
- [24] Kaul U, Parmar D, Manjunath K, et al. New dual peroxisome proliferator activated receptor agonist – saroglitazar in diabetic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease: integrated analysis of the real world evidence. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18: 80.
- [25] Gawrieh S, Noureddin M, Loo N, et al. Saroglitazar, a PPAR- $\alpha/\gamma$  agonist, for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled double-blind phase 2 trial. *Hepatology* 2021; 74: 1809–1824.

- [26] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387: 679–690.
- [27] Gastaldello A, Gaggini M, Daniele G, et al. Exenatide improves both hepatic and adipose tissue insulin resistance: a dynamic positron emission tomography study. *Hepatology* 2016; 64: 2028–2037.
- [28] Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021; 384: 1113–1124.
- [29] Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, et al. PIONEER 1: Randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42: 1724–1732.
- [30] Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, et al. Effects of novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide on biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43: 1352–1355.
- [31] Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 1578–1585.
- [32] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956–965. [Erratum: *Lancet* 2015; 385: 946. Erratum: *Lancet*. 2016; 387: 1618.]
- [33] Younossi ZM, Ratzu V, Loomba R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 2184–2196. [Erratum: *Lancet* 2020; 396: 312. Erratum: *Lancet* 2021; 397: 2336.]
- [34] Pockros PJ, Fuchs M, Freilich B, et al. CONTROL: a randomized phase 2 study of obeticholic acid and atorvastatin on lipoproteins in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Liver Int*. 2019; 39: 2082–2093.
- [35] Patel K, Harrison SA, Elkhashab M, et al. Cilofexor, a nonsteroidal FXR agonist, in patients with noncirrhotic NASH: a phase 2 randomized controlled trial. *Hepatology* 2020; 72: 58–71.
- [36] Harrison SA, Rinella ME, Abdelmalek MF, et al. NGM282 for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2018; 391: 1174–1185. [Erratum: *Lancet* 2018; 391: e16.]
- [37] Harrison SA, Rossi SJ, Paredes AH, et al. NGM282 improves liver fibrosis and histology in 12 weeks in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2020; 71: 1198–1212.
- [38] Sanyal A, Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet* 2019; 392: 2705–2717.
- [39] Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: a randomized, double-blind, placebo controlled study with 8-week treatment in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2019; 42: 931–937.
- [40] Cusi K, Bril F, Barb D, et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21: 812–821.
- [41] Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT trial). *Diabetes Care* 2018; 41: 1801–1808.
- [42] Lai LL, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, et al. Empagliflozin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci*. 2020; 65: 623–631.
- [43] de Boer RA, Núñez J, Kozlovski P, et al. Effects of the dual sodium-glucose linked transporter inhibitor, licogliflozin vs placebo or empagliflozin in patients with type 2 diabetes and heart failure. *Br J Clin Pharmacol*. 2020; 86: 1346–1356.
- [44] Kowdley KV, Wilson LA, Van Natta ML, et al. Efficacy and safety of vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis patients with and without diabetes: pooled analysis from the PIVENS and FLINT NIDDK NASH CRN trials. *Hepatology* 2015; 62: 264A.
- [45] Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 37–46.
- [46] Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, et al. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci*. 2011; 4: 158–170.
- [47] Harrison SA, Wong VW, Okanoue T, et al. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol*. 2020; 73: 26–39.
- [48] Harrison SA, Goodman Z, Jabbar A, et al. A randomized, placebo-controlled trial of emricasan in patients with NASH and F1–F3 fibrosis. *J Hepatol*. 2020; 72: 816–827.
- [49] Ratzu V, Sanyal A, Harrison SA, et al. Cenicriviroc treatment for adults with nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis: final analysis of the phase 2b CENTAUR study. *Hepatology* 2020; 72: 892–905.
- [50] Harrison SA, Abdelmalek MF, Caldwell S, et al. Simtuzumab is ineffective for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis caused by nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2018; 155: 1140–1153.
- [51] Vargas JI, Arrese M, Shah VH, et al. Use of statins in patients with chronic liver disease and cirrhosis: current views and prospects. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017; 19: 43.
- [52] Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 144: 323–332.
- [53] Pose E, Trebicka J, Mookerjee RP, et al. Statins: old drugs as new therapy for liver diseases? *J Hepatol*. 2019; 70: 194–202.
- [54] Loomba R, Kayali Z, Nouredin M, et al. GS-0976 reduces hepatic steatosis and fibrosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2018; 155: 1463–1473.e6.
- [55] Ratzu V, de Guevara L, Safadi R. Aramchol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Nat Med*. 2021; 27: 1825–1835.
- [56] Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2019; 394: 2012–2024.
- [57] Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19: 1630–1634.
- [58] Ke J, An Y, Cao B, et al. Orlistat-induced gut microbiota modification in obese mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020; 2020: 9818349.
- [59] Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913–916.e7. [Erratum: *Gastroenterology* 2013; 144: 250.]
- [60] Zhou J, Chen Y, Yu J, et al. The efficacy of novel metabolic targeted agents and natural plant drugs for nonalcoholic fatty liver disease treatment: a PRISMA-compliant network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e24884.

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