

Az ómega-3 zsírsavak jelentősége a nem alkoholos zsírmájbetegség kezelésében

Makó Rebeka Anna^{1,2} ■ Egresi Anna dr.¹ ■ Blázovics Anna dr.²
Oszlányi Réka dr.² ■ Hagymási Krisztina dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti,
Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kísérletes és Sebészeti Műtéttani Tanszék, Budapest

A Dr. Fehér János Emlékére Alapítvány által 2023-ban meghirdetett pályázatra benyújtott és díjazott tanulmány.

Napjainkban a nem alkoholos zsírmájbetegség a leggyakoribb idült májbetegség, ennek ellenére nincs egyértelműen elfogadott, hatékony terápiája. Az bizonyos, hogy a betegségben szenvedők száma egyre növekszik, emiatt a megelőzés, a kezelés és a társbetegségek felismerése kiemelten fontos. A jelenlegi evidencia szerint a nem alkoholos zsírmájbetegség kialakulásának hátterében különböző eredetű, kóroki tényezők állhatnak. A fő kórokok között a genetikai faktorok, továbbá a szerzett környezeti hatások, valamint az életmód szerepelnek. Életmód-változtatással, azaz ártó tényezők kiküszöbölésével, csökkentésével akár visszafordítható is lehet a májkárosodás a betegség stádiumától függően. Ebben az összefoglaló közleményben röviden áttekintjük a betegség patofiziológiáját, a kockázati tényezőket, valamint a terápiás lehetőségeket, azon belül elsősorban az életmód-változtatást (az étrendi változtatásokat, a fizikai aktivitás növelését és a testsúlycsökkenést). Továbbá az ómega-3 zsírsavak – mint az eikozapentaénsav és a dokozahexaénsav – jelentőségét is részletesen bemutatjuk. Ismereteink bővülése a jövőben a nem alkoholos zsírmájbetegség egyénre szabott kezelésének kidolgozását segítheti.

Orv Hetil. 2023; 164(33): 1294–1299.

Kulcsszavak: nem alkoholos zsírmájbetegség, patomechanizmus, terápia, antioxidánsok, ómega-3 zsírsavak

The significance of omega-3 fatty acids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Today, non-alcoholic fatty liver disease is the most common chronic liver disease, yet there is no clearly accepted effective therapy. What is certain is that the number of people suffering from the disease is increasing, making prevention, treatment and recognition of co-morbidities of paramount importance. Current evidence suggests that the development of non-alcoholic fatty liver disease may be due to pathological factors of different origins. The main risk factors include genetic factors, acquired environmental influences and lifestyle. Lifestyle modification, *i.e.*, the elimination or reduction of these harmful factors, can reverse liver damage, depending on the stage of the disease. In this summary statement, we review the pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease, risk factors and therapeutic options, within that in particular lifestyle modification (dietary changes, increasing physical activity, weight loss). Furthermore, we also show the importance of omega-3 fatty acids such as eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in detail. With our knowledge, the personalized treatment of non-alcoholic fatty liver disease can be elaborated.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, pathomechanism, therapy, antioxidants, omega-3 polyunsaturated fatty acid

Makó RA, Egresi A, Blázovics A, Oszlányi R, Hagymási K. [The significance of omega-3 fatty acids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. Orv Hetil. 2023; 164(33): 1294–1299.

(Beérkezett: 2023. április 14.; elfogadva: 2023. május 13.)

Rövidítések

ALOX5 = arachidonát-5-lipoxigenáz; ALOX12 = arachidonát-12-lipoxigenáz; ALOX15 = arachidonát-15-lipoxigenáz; ALT = alanin-aminotranszferáz; BMI = (body mass index) testtömegindex; COX = ciklooxygenáz; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GLA = gamma-linolénsav; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HDL = (high-density lipoprotein) nagy sűrűségű lipoprotein; IBD = (inflammatory bowel disease) gyulladásos bélbetegség; IL = interleukin; LPS = lipopoliszacharid; MAFLD = (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease) metabolikus diszfunkcióval társult zsírmájbetegség; NAFLD = (non-alcoholic fatty liver disease) nem alkoholos zsírmájbetegség; NASH = (non-alcoholic steatohepatitis) nem alkoholos steatohepatitis; NF κ B = nukleárisfaktor-kappa-B; PPAR = peroxiszómáproliferátor-aktivált receptor; ROS = (reactive oxygen species) reaktívoxigén-származékok; SCD1 = (stearyl-coenzyme A desaturase 1) sztearil-koenzim-A-deszaturáz-1; SREBP1c = (sterol regulatory element binding protein-1c) szterolszabályozó elemet kötő fehérje-1c; T2DM = (type 2 diabetes) 2-es típusú diabetes mellitus; TNF α = tumor nekrozisfaktor-alfa; VLDL = (very-low-density lipoprotein) nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein

A nem alkoholos zsírmájbetegség (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) a legelterjedtebb májbetegséggé vált világszerte. Prevalenciája az elmúlt néhány évtizedben emelkedő tendenciát mutatott, és a becslések alapján jelenleg a világ népességének 25%-át érinti [1]. A leggyakoribb a Közel-Keleten (32%) és Dél-Amerikában (31%); Afrikában (14%) a legkisebb az előfordulása [2]. A NAFLD gyakorisága kortól, nemtől, etnikai hovatartozástól függően változhat, ugyanakkor elmondható, hogy minden korosztályban előfordul, így a gyermekpopulációban is, amelyben körülbelül 5–10%-ban van jelen [3].

A nem alkoholos zsírmájbetegség meghatározása

A NAFLD komplex rendellenesség, a metabolikus szindróma hepaticus összetevője. Erre való tekintettel a metabolikus diszfunkcióval társult zsírmájbetegség (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease – MAFLD) terminus alkalmazását javasolják a NAFLD elnevezés helyett [4].

A kórkép előfordulása több mint 60%-os 2-es típusú diabetes mellitusban (T2DM) és 90%-os a kóros kövérségben szenvedő betegek esetében [5]. Régóta ismert tény, hogy a betegség során a májsejtekben neutrális zsírok (trigliceridek) kóros mértékű felhalmozódása következik be, ami az oxidatív stressz növekedéséhez vezet [6]. A NAFLD egy betegség spektrumot ölel fel, amely a steatosistól a steatohepatitisen (NASH) át cirrhosishoz vezethet, és végül hepatocellularis carcinomává progresszívul [7]. A betegség azonban nemcsak a cirrhosis, a hepatocellularis carcinoma, hanem a cardiovascularis betegségek és a T2DM-hez kapcsolódó szövődmények, például a nephropathia és a neuropathia kialakulásának fokozott kockázatával is együtt járhat [8, 9]. Éppen ezért

döntő fontosságú lenne a NAFLD és társbetegségeinek kezeléséhez a betegség patogenezisének mélyebb megértése, a kockázati tényezők értékelése, majd a terápiás stratégiák helyes megválasztása, kidolgozása.

A NAFLD patogenezisére eredetileg a két csapás („two hits”) hipotézis volt elfogadott, amely alapján a betegségben az első csapás („first hit”) során a hepatocytákban kóros mértékű zsírfelhalmozódás történik. Ez együtt jár az inzulinrezisztenciával és a szabad zsírsavak szintjének emelkedésével.

A jelenséget a második csapás („second hit”) követi, amely sejtkárosodáshoz és gyulladásához vezet. Ebben a fázisban meghatározó szerepe van a szabad gyökök képződésének és a citokinek túlsúlyba kerülésének, amelyek gyulladást generálnak. Ám több tanulmány alátámasztja, hogy a gyulladás kialakulásában a bélflóra összetétele és funkciójának változása is közrejátszik. Számos megfigyelés alapján a két folyamat nem különül el egymástól élesen. Éppen ezért mára több tényező (környezeti, genetikai és epigenetikai) együttes hatását tarthatjuk felelősnek a betegség kialakulásáért, vagyis a „multi-hit hypothesis” pontosabb magyarázattal szolgál a NAFLD patogenezisére [10, 11].

A nem alkoholos zsírmájbetegség kezelése

A NAFLD esetében nem ismert olyan specifikus terápia, amelynek hatékonyságát vizsgálatokkal is egyértelműen bizonyították volna. A kórkép kezelése a kórfolyamat minél korábbi szakaszában részben a kockázati tényezőinek módosításából, valamint a társuló metabolikus kórképek kezeléséből áll. Jelenleg az életmód-változtatás (diéta, kalóriabevitel-megszorítás, a fizikai aktivitás növelése) az első helyen ajánlott és alkalmazott a NAFLD-betegek terápiajában [12]. Mindezt megerősíti az a megfigyelés is, hogy a 6–12 hónapos életmódbeli beavatkozás után a NAFLD-ben szenvedő betegeknél pozitív hatások (kisebbsúlygyarapodás, az alanin-aminotranszferáz [ALT] szintjének normalizálódása, a májszírtartalom tartós javulása) voltak tapasztalhatók [13]. Az életmód-terápiánál elsődleges cél a fokozatos testsúlycsökkentés és az inzulinrezisztenciának, valamint a hyperinsulinaemiának a korrigálása, de kiemelt jelentőségű a lipidperoxidáció, illetve az oxidatív stressz gátlása is. Az idült oxidatív stressz ugyanis a májbetegségek progressziójának egyik kulcsfolyamata, ezért az antioxidáns terápia hatékony lehet a NAFLD kezelésében [14].

Megállapítható, hogy a kórkép jelenléte során csökken a szervezetben az endogén antioxidánsok jelenléte, valamint a lipidanyagcserében bekövetkező zavar zsírfelhalmozódáshoz vezet a hepatocytákban, ami által a mitokondriumból, az endoplazmatikus reticulumból reaktívoxigén-származékok (ROS) szabadulhatnak fel. Fokozott képződésükkel pedig a sejteket felépítő alkotóelemek (különösen a lipidek, a fehérjék és a nukleinsavak) károsodása következik be. A termelődő ROS-okat azonban az antioxidáns hatású molekulák képesek inaktiválni [15].

Testsúlycsökkentés

Számos tanulmány alátámasztja, hogy a kiindulási testsúly csökkentése jelentősen javítja a máj állapotát. A testsúly 5%-ának leadása szükséges ahhoz, hogy a steatosis javuljon.

10%-os fogyás esetén NASH-ban a gyulladás és a fibrosis mértéke is csökken [16, 17]. A testsúly fokozatos csökkentése során az inzulinérzékenység, a glükóz hasznosulása, valamint a máj szövettani eltérései javulhatnak, illetve a májenzimek (GPT, GGT) és a citokinek (TNF α , IL6) szintje normalizálódhat. Kerülendő azonban a látványos, gyors fogyás, mert a májban fokozza a zsírfelhalmozódást és a gyulladást. Ezek alapján a meghatározott módon történő testsúlycsökkentés kiemelten fontos, a betegek alacsony kalóriatartalmú diétával (az energiabevitelnek az alapértékhez képest 500–1000 kcal-val való csökkentése) érhetnek el változást a betegség kimenetelében.

Ezt rendszeres fizikai aktivitással kombinálva, amely ideális esetben hetente 150–300 perc közepes intenzitású vagy 75–150 perc erőteljes intenzitású testedzést jelent, még kedvezőbb eredmények érhetők el a betegség progressziójának mérséklésében [18], hiszen a vázizomtömeg fenntartása vagy növelése is hozzájárul a zsírmáj javulásához [19]. A súlycsökkentésben bizonyos esetekben kiegészítő gyógyszeres (orlistát – szelektív lipázgátló) kezelés is javasolt. Ha a beteg testtömegindexe (BMI) 35-nél nagyobb, a bariátriai beavatkozások is szóba jönnek [20].

Diétás vonatkozások

A NAFLD kezelésében a diéta kiemelt szerepet kap. Ismert, hogy a nyugati típusú táplálkozásban, amely a NAFLD kialakulását okozza, a telített zsírok, a cukros üdítők, valamint a nagy glikémiás indexű ételek jelennek meg. Ebben az étrendben a hozzáadott cukor bevétele a teljes napi kalória 15%-át teszi ki: ez a vércukor- és inzulinszint gyors emelkedését idézi elő, ami növeli a máj *de novo* lipogenezisét, a steatosis és az inzulinrezisztenciát. Az elvégzett tanulmányok többsége leginkább a NAFLD és a fruktózfogyasztás közötti kapcsolatra összpontosít, ugyanis a májban metabolizálódó fruktóz a *de novo* lipogenezisbe kapcsolódva a gliceraldehid-3-foszfáton keresztül fokozza a triglicerid szintézisét és a steatosis kialakulását [21].

A makronutriensek közül a fehérjék szerepe viszont nem ennyire egyértelmű, habár a keresztmetszeti vizsgálatok alapján összefüggést tapasztaltak a fehérjék magas beviteli aránya és a NAFLD jelenléte között az idősebb korosztályban [22]. Más, rövid távú vizsgálatok azonban ellentmondó eredményeket mutatnak, amelyek alapján a fehérjék bevitelét az energiaszükséglet 30%-ára növelve 36–48%-kal csökkenteni lehet a májzsírosodás mértékét 6 hét alatt. A kétételes szénhidrátszegény diéta (kevesebb mint 30 g/nap) megnövelt fehérjetartalommal

(a napi energia 24%-a) szintén a steatosis jelentős csökkenését idézte elő. Feltételezhető, hogy ezen ellentmondások mögött az állati és a növényi fehérjeforrások közötti különbségek állnak. A NAFLD kialakulása a rotterdami tanulmány szerint is inkább a nagy mennyiségű metionint, homociszteint és ciszteint tartalmazó állati fehérje fogyasztásával vonható párhuzamba [23].

NAFLD-ben az elmúlt években nagyobb figyelmet fordítottak a zsírok hatására is. A zsírfogyasztás ugyanis szintén szerepet játszik a NAFLD progressziójában, amennyiben a telített zsírsavak és a transzszírsavak beviteli aránya nagyobb, míg az egyszeresen telítetlen zsírsavaké és a többszörösen telítetlen zsírsavaké kicsi. A többszörösen telítetlen zsírsavak, vagyis az ómega-6 és ómega-3 zsírsavak nem megfelelő aránya is befolyásolhatja a betegség kialakulását [24]. Igaz, az ómega-3 zsírsavak pontos helye a NAFLD terápiájában még nem tisztázott. A szervezet azonban nem képes az előállításukra, így esszenciálisnak minősülnek. Az ómega-3 zsírsavaknak számos jótékony hatásuk van: meghatározó szerepet játszanak a szervezet metabolikus egyensúlyában, javítják a lipidprofilot, csökkentik a liponeogenezist, a lipotoxicitást, az inzulinrezisztenciát és a citokinszintézist, valamint növelhetik a zsírsavak β -oxidációját. Az ómega-3 kiegészítés (>3 g/nap) javulást eredményez a steatosis mértékében, és mérsékli a májenzim-aktivitásokat, ami ígéretes kezelési lehetőséggé teszi.

Többszörösen telítetlen zsírsavak

A NAFLD kezelésében alkalmazott terápiás lehetőségek száma folyamatosan növekszik. Vizsgálták az ómega-3 és ómega-6 zsírsavak májműködésre gyakorolt hatásait, az eddigi ismeretek viszont még mindig hiányosak, az eredmények nem egyértelműek, szükség lenne a dózis-hatás összefüggések megítélésére is. E zsírsavak alkalmazása a májzsírosodást követő regenerációban és így a további progresszió megakadályozásában jöhet szóba.

Biokémiai sajátosságok, élettani hatások

Nagy érdeklődés mutatkozik a humán táplálkozásban esszenciális táplálékkomponenseknek tartott linolsav és α -linolénsav iránt. Ezek a többszörösen telítetlen zsírsavak az ómega-6 és ómega-3 zsírsavak csoportjába sorolhatók, és a szervezetbe kizárólag exogén úton kerülhetnek. Esszenciális prekursoroknak tekinthetők, mivel belőlük hosszú szénláncú metabolitok szintetizálódnak. Biokémiai átalakulásuk során deszaturációs és elongációs lépések zajlanak le. Linolsav esetén arachidonsav keletkezik, amely elengedhetetlen a szervezet anyagcseréjéhez, ugyanis számos biológiailag aktív vegyület (prostaglandinok, tromboxánok, leukotriének) kiindulási anyaga. A háromszorosan telítetlen α -linolénsav átalakulása során pedig hosszú szénláncú ómega-3 zsírsavak – eikozapentaénsav és dokozahexaénsav – keletkeznek, igaz, a bevitt mennyiség konverziós szintje kevesebb mint 4%. Ennek

értékét azonban befolyásolhatják az esszenciális zsírsavak metabolizmusának enzimeji, a deszaturázok ($\Delta 5$ és $\Delta 6$ enzimek) is [25]. Ezeken kívül az elongáz enzimek katalizálják még az átalakulást. A $\Delta 6$ -deszaturáz enzim esetén viszont érdemes megjegyezni, hogy nemcsak az α -linolénsav (ómega-3 esszenciális zsírsav) a szubsztrátja, hanem a linolsav (ómega-6 zsírsav) is, így a további anyagcsereutakat illetően ezek a zsírsavak egymás kompetitív antagonistáiként viselkednek. Továbbá a $\Delta 6$ -deszaturáz a zsírsavak anyagcsere-folyamataiban a bioszintézis sebességére is hatással van.

Amennyiben ezek a zsírsavak a szervezetben ideális arányban fordulnak elő, számos folyamatban közreműködnek, többirányú élettani hatásuk van. A többszörösen telítetlen zsírsavak részt vesznek a sejtmembránok felépítésében, azok strukturális összetevői, így szerepük van funkcióik fenntartásában, különösképpen fluiditásuk biztosításában. Befolyásolják egyes gének, például az *SCD1* (sztearil-koenzim-A-deszaturáz-1) expresszióját, amelyek a zsíryanagcsere szabályozásában játszanak szerepet, emellett az eikozanoidok prekursoraiként szolgálnak [26]. Az eikozanoidok fontos mediátorok az egészséges szervezetben, de számos patológiás folyamat is hozzájuk kapcsolható: a zsírsavszármazékoknak, ezen belül is a prosztaglandinoknak és a tromboxánoknak a képződése a ciklooxygenáz enzimek (COX1 és COX2) révén történik, míg a leukotriének a lipoxigenáz úton keletkeznek [27]. Az eikozanoidoknak szabályozó szerepük van a gyulladáshoz és allergiás folyamatokban, a vérnyomás alakulásában és a trombocyták aggregációjában. Lényeges azonban, hogy az ómega-3 és ómega-6 zsírsavakból képződő eikozanoidok a hatásuk tekintetében eltérőek. Az eikozanoidok termelésének befolyásolása mellett az ómega-3 zsírsavak gátolják a nukleárisfaktor-kappa-B (NF κ B) jelátviteli útvonal aktiválódását, az ómega-6 zsírsavval, az arachidonsavval ellentétben, amely közismerten serkenti azt [28]. Mindezekon kívül az arachidonsav fontos tulajdonsága még, hogy szubsztrátja számos enzimnek (ALOX15, ALOX5, ALOX12). Az ezen enzimatis utvonala mentén keletkező metabolitoknak pedig szerepük van több gyulladáshoz vezető folyamatban, valamint a karcinogenezisben [27].

A többszörösen telítetlen zsírsavak szerepe kórképekben

A többszörösen telítetlen zsírsavak táplálkozás-élettani jelentősége elvitathatatlan, kiegyensúlyozott kínálatukra, megfelelő ellátottságukra kell törekedni. Sajnos a nyugati étrenden belül e zsírsavak fogyasztásának aránya jellemzően az 1 : 1 értékről megközelítőleg 20 : 1 értékre tolódott el az ómega-6 zsírsavak javára, aminek lehetséges következménye az anyagcsere-folyamatok kedvezőtlen befolyásolása [29]. Továbbá a transzszírsavak nagymértékű bevitele is megzavarhatja az esszenciális zsírsavak metabolizmusát, gátolhatja azok hozzáférhető-

ségét, ezáltal pedig számos betegség kialakulását segíti elő [30].

Több tanulmányban vizsgálták a többszörösen telítetlen zsírsavak étrendi szerepét és fiziológiai hatásait. Számos vizsgálatban beszámoltak arról, hogy az idegrendszer korai növekedési és differenciálódási szakaszában, valamint a látásélesség perinatalis fejlődésében is fontos szerepet játszanak bizonyos többszörösen telítetlen zsírsavak, főként a dokozaheksaénsav és az arachidonsav [31].

Az egészségügyi hatásokat tekintve fogyasztásuk segíthet megelőzni nem fertőző betegségek, például cardiovascularis, illetve daganatos megbetegedések kialakulását is. Korábban szelektív tumorellenes hatást tapasztaltak a GLA alkalmazása során, amikor emlőtumorból származó sejtekkel dolgoztak, és ezeket kevert kultúrában tenyésztették humán fibroblastsejtekkel. A GLA-val kezelt tenyésztetben a tumorsejtek proliferációját meggátolva tiszta fibroblasttenyésztet kaptak [32]. Több klinikai vizsgálat hangsúlyozta a dokozaheksaénsav és az eikozapentaénsav jótékony hatását is emlőkarcinóma esetében, kemoterápia (antraciklin és taxán) alkalmazásakor csökkentették a tumor terápiai szerekekkel szembeni rezisztenciáját. A daganatos sejtek fokozott kemoszenzitivitásának elősegítése mellett pedig antiangiogén hatásukat is leírták [33].

Az α -linolénsav esetében gyulladásgátló hatása révén védő szerepről számoltak be az atherosclerosis szemben, csökkentve az atheroscleroticus plakk képződésében szerepet játszó gyulladáshoz kapcsolódó citokinek koncentrációját és a sejtfelszíni adhéziós molekulák expresszióját. Az ómega-3 csoportba tartozó zsírsavak a jelenlegi adatok alapján nemcsak a szív- és érrendszeri megbetegedések kockázatát képesek csökkenteni, hanem más kórképek kialakulásával szemben is védelmet nyújthatnak. Neurodegeneratív kórképek (például Alzheimer-kór) és autoimmun megbetegedések (psoriasis, rheumatoid arthritis) esetén is kedvező hatásról számoltak be [31]. Bevitelük előnyére gyulladáshoz kapcsolódó betegségeknél (IBD), Crohn-betegségben, valamint colitis ulcerosában is rámutattak. Az ómega-3 zsírsavak kiemelt tulajdonsága, hogy képesek gátolni az arachidonsav metabolizmusában szerepet játszó 5-lipoxigenáz (ALOX5) enzim működését, és ezáltal az antiinflammatorikus leukotriének képződését is egyben. A belőlük képződő rezolvin, protektin és mareszin szintén hozzájárulhat gyulladáscsökkentő hatásukhoz, az IBD remissziójának eléréséhez [34].

Ómega-3 zsírsav alkalmazása a NAFLD terápiajában

Klinikai tanulmányok igazolták, hogy az ómega-3 zsírsavak csökkentik a szérumtriglicerid és a VLDL szintjét, mérsékelten emelik a HDL koncentrációját, vérnyomáscsökkentő, antithromboticus és antiaggregációs hatásúak [35]. A *de novo* lipogenezis csökkentésével, az oxidatív stressz mérséklésével, valamint gyulladáscsökkentő

tulajdonságuk által szerepet kaphatnak a NAFLD megelőzésében, kezelésében is. Antiinflammatorikus hatásukhoz hozzájárul a peroxiszómaproliferátor-aktivált receptorok (PPAR) közvetlen aktiválása számos sejttípusban, az NF κ B gátlása és a szterolszabályozó elemet kötő fehérje-1c (sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP1c) aktivációja, illetve az IL1 β , a TNF α és az IL6 termelésének gátlása is. A dokozahexaénsav hatékonyabb, mint az eikozapentaénsav a gyulladásos markerek, valamint a szérumban lévő lipoproteinprofilja megváltoztatásának tekintetében [36].

Az ómega-3 zsírsavak alkalmazása a bélflórát módosító hatásuk miatt is az érdeklődés középpontjába került NAFLD-ben. A gastrointestinalis mikroflóra befolyásolja a lipidanyagcserét, illetve a dysbiosis kulcsszerepet játszik a zsírmájbetegség kialakulásában. Az ómega-3 zsírsavak csökkentik a Gram-negatív *Escherichia coli* és fokozzák a *Bifidobacterium*ok és a tejsavbaktériumok közül a *Lactobacillus*ok növekedését, valamint csökkentik a lipopoliszacharidok (LPS) termelését, ezzel az általuk okozott gyulladást, a metabolikus endotoxaémiát [37].

Ómega-3 készítmények

A NAFLD klinikai vizsgálataiban eddig halolaj- és gyógyszerként törzskönyvezett, ómega-3-zsírsav-tartalmú készítményeket alkalmaztak, amelyek között találhatóak bioekvivalens termékek is.

Az ómega-3-sav-etil-észtert tartalmazó gyógyszerek (például Lovaza, avagy Omacor) legalább 40%-os eikozapentaénsav- és 34%-os dokozahexaénsav-tartalommal rendelkeznek, de ismertek csak eikozapentaénsav-etil-észtert (például Vascepa) vagy ómega-3-karbonsavat (például Epanova) tartalmazó készítmények is [38]. Ezek közül a fogyasztók számára jelenleg a hazai gyógyszerárakban egyedül az Omacor férhető hozzá. A felhasznált, ómega-3 zsírsavat tartalmazó készítmények pontos összetétele nagyon fontos, mivel az eikozapentaénsav és a dokozahexaénsav nem egyformán szívódik fel és metabolizálódik. Több bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy rágcsálókban és emberekben a dokozahexaénsav retrokonverziója eikozapentaénsavvá mindkét zsírsav szintjének változását idézi elő a vérben és a szövetekben [39]. A dokozahexaénsav oxidatív stresszre, gyulladásra vagy fibrosisra gyakorolt hatása kifejezettebb, mint az eikozapentaénsavé.

Az eddigi legátfogóbb randomizált, placebokontrollált, kettős vakvizsgálat a WELCOME (Wessex Evaluation of fatty Liver and Cardiovascular markers in NAFLD with OMacor thErapy) volt, amely a májzsír jelentős csökkenéséről számolt be 15–18 hónapos 4 g/nap eikozapentaénsav és dokozahexaénsav adását követően a placebo (olívaolaj) kapó csoporthoz képest. NAFLD-ben szenvedő gyermekek körében pedig eddig négy klinikai vizsgálatot végeztek. Az egyik esetben a túlsúlyos serdülők a 12 hónapos kezelés során 1 g/nap ómega-3-zsírsav- (380 mg eikozapentaénsav és 200 mg dokozahexa-

énsav) kiegészítést vagy placebót, valamint életmódtanácsot (kalóriaszegény diéta követése) kaptak [29]. A megfigyelések alapján az ómega-3-kiegészítést kapott betegek körében a májenzimek (ALT és AST) értékének javulása volt tapasztalható, valamint 3 vizsgálatban nőtt a vér dokozahexaénsav-szintje.

Néhány olyan tanulmány is született, amelyben csak az eikozapentaénsav hatását vizsgálták. *Capanni és mtsai* NAFLD-ben szenvedő betegeknek 12 hónapon keresztül napi 1 g eikozapentaénsavat adtak. A kezelés után a trigliceridszintek csökkentek, és a májenzimek normalizálódtak a kezelt csoportban [37]. A korábbi vizsgálatok adatai alapján az ómega-3-kiegészítés látványos eredményeket hozott, hiszen képes volt csökkenteni a szérumban lévő trigliceridkoncentrációját, a májenzim-aktivitásokat, a májzsírosodást, valamint a gyulladást is [29, 40].

Következtetések

Jelenlegi ismereteink alapján a NAFLD kezelése nincs megoldva; kialakulásában meghatározó szerepe van az inzulinrezisztenciának, a dyslipidaemiának és a szisztémás gyulladásnak, amelyek kiváltásában szerepet játszik a túltápláltság, a fizikai inaktivitás. A NAFLD esetében ideális stratégia lenne egy olyan egészségtudatos életmód kialakítása, amely könnyen elsajátítható, fenntartható és hosszú távon eredményes volna, mivel a jóváhagyott gyógyszeres terápia hiányában az életmódbeli beavatkozások kulcsfontosságúak a kezelésben. A jövőben leginkább a betegségre vonatkozó diétás lehetőségek optimalizálása hozhat jelentős előrelépést. Ehhez segítséget a genetikai, táplálkozási és egyéb környezeti tényezők kölcsönhatásainak mélyebb megértése nyújthat. Szükség van új és hatékony terápiás módszerek további vizsgálatára, például a többszörösen telítetlen zsírsavak pontos hatásának tisztázására is NAFLD-ben. Az eddigi tanulmányok eredményei alapján az ómega-3 zsírsavak kedvező hatása várható NAFLD-ben, ezért alkalmazásuk javasolt a kezelés során tapasztalt mérsékelt mellékhatásprofil (gastrointestinalis panasz, gyomorfájás, hányinger, hasmenés) ellenére is a trigliceridszintre és a gyulladásos mediátorokra ható kedvező tulajdonságuk révén, ugyanakkor további vizsgálatok szükségesek a dózis, illetve a kezelés időtartamának meghatározásához.

Anyagi támogatás: A szerzők nem részesültek anyagi támogatásban.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők a téma felvetését, az ahhoz kapcsolódó irodalomkutatást, a szövegírást és a kézirat végső szerkesztését közösen végezték el. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltség: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med (Lond)*. 2018; 18: 245–250.
- [2] Hrnčir T, Hrnčírova L, Kverka M, et al. Gut microbiota and NAFLD. Pathogenetic mechanisms, microbiota signatures, and therapeutic interventions. *Microorganisms* 2021; 9: 957.
- [3] Yu EL, Schwimmer JB. Epidemiology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2021; 17: 196–199.
- [4] Pár A, Wittmann I, Pár G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. I. Pathogenesis. [A nem alkoholos zsírmájbetegség és a 2-es típusú cukorbetegség. I. Patogenezis.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 815–825. [Hungarian]
- [5] Zhou JH, Cai JJ, She ZG, et al. Noninvasive evaluation of non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and practice. *World J Gastroenterol.* 2019; 25: 1307–1326.
- [6] Hegedüs V, Gerő D, Mihály Z, et al. Alimentary induced fatty liver and adjuvant therapy with effective natural bioactive molecules. [Alimentáris eredetű kísérletes zsírmáj és adjuváns kezelése természetes eredetű bioaktív hatóanyagokkal.] *Orv Hetil.* 2011; 152: 1035–1042. [Hungarian]
- [7] Pouwels S, Sakran N, Graham Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord.* 2022; 22: 63.
- [8] Mantovani A, Dalbeni A, Beatrice G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of macro- and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *J Clin Med.* 2022; 11: 968.
- [9] Páfli K, Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Mol Metab.* 2021; 50: 101122.
- [10] Halmos T, Suba I. Non-alcoholic fatty liver disease, as a component of the metabolic syndrome, and its causal correlations with other extrahepatic diseases. [A nem alkoholos zsírmáj mint a metabolikus szindróma komponense és kauzális kapcsolatai egyéb kórképekkel.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 2051–2061. [Hungarian]
- [11] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65: 1038–1048.
- [12] Kwak MS, Kim D. Non-alcoholic fatty liver disease and lifestyle modifications, focusing on physical activity. *Korean J Intern Med.* 2018; 33: 64–74.
- [13] Hallsworth K, Adams LA. Lifestyle modification in NAFLD/ NASH: facts and figures. *JHEP Rep.* 2019; 1: 468–479.
- [14] Egresi A, Lengyel G, Somogyi A, et al. Various pathways leading to the progression of chronic liver diseases. [Az idült májbetegségek progressziójához vezető folyamatok.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 290–297. [Hungarian]
- [15] Ezhilarasan D, Lakshmi T. A Molecular insight into the role of antioxidants in nonalcoholic fatty liver diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2022; 2022: 9233650.
- [16] Houuttu V, Csader S, Nieuwdorp M, et al. Dietary interventions in patients with non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 2021; 8: 716783.
- [17] Werling K, Langó A. Effects of physical activity in nonalcoholic fatty liver disease. [A fizikai aktivitás hatása a nem alkoholos eredetű zsírmájra.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 203–207. [Hungarian]
- [18] Faust A, Stine JG. Time to step it up: mobile health intervention for lifestyle modification in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2022; 67: 403–405.
- [19] Pár A, Hegyi JP, Vánca Sz, et al. Sarcopenia – 2021. Pathophysiology, diagnosis, therapy. [Sarcopenia – 2021. Patofiziológia, diagnózis, terápia.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 3–12. [Hungarian]
- [20] Hagymási K, Lengyel G. Non-alcoholic steatosis/steatohepatitis – 2010. [Nem alkoholos steatosis/steatohepatitis – 2010.] *Orv Hetil.* 2010; 151: 1940–1945. [Hungarian]
- [21] Vancells Lujan P, Viñas Esmel E, Sacanella Meseguer E. Overview of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the role of sugary food consumption and other dietary components in its development. *Nutrients* 2021; 13: 1442.
- [22] Tricò D, Biancalana E, Solini A. Protein and amino acids in non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2021; 24: 96–101.
- [23] Alferink LJ, Kieft-de Jong JC, Erler NS, et al. Association of dietary macronutrient composition and non-alcoholic fatty liver disease in an aging population: the Rotterdam Study. *Gut* 2019; 68: 1088–1098.
- [24] Ahmed IA, Mikail MA, Mustafa MR, et al. Lifestyle interventions for non-alcoholic fatty liver disease. *Saudi J Biol Sci.* 2019; 26: 1519–1524.
- [25] Spooner MH, Jump DB. Omega-3 fatty acids and nonalcoholic fatty liver disease in adults and children: where do we stand? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019; 22: 103–110.
- [26] Paton CM, Ntambi JM. Biochemical and physiological function of stearoyl-CoA desaturase. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 297: E28–E37.
- [27] Alok P, Sneha SD, Varsha KM, et al. Futuristic food fortification with a balanced ratio of dietary ω -3/ ω -6 omega fatty acids for the prevention of lifestyle diseases. *Trends Food Scie Tech.* 2022; 120: 140–153.
- [28] Gammone MA, Riccioni G, Parrinello G, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: benefits and endpoints in sport. *Nutrients* 2018; 11: 46.
- [29] Scorletti E, Byrne CD. Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: evidence of efficacy and mechanism of action. *Mol Aspects Med.* 2018; 64: 135–146.
- [30] Kuhn FT, Roversi K, Antoniazzi CT, et al. Influence of trans fat and omega-3 on the preference of psychostimulant drugs in the first generation of young rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013; 110: 58–65.
- [31] Varga Zs. Cardioprotective role of omega-3 polyunsaturated fatty acids. [Az omega-3 többszörösen telítetlen zsírsavak az atherosclerosis megelőzésében.] *Orv Hetil.* 2008; 149: 627–637. [Hungarian]
- [32] Scheim, DE. Cytotoxicity of unsaturated fatty acids in fresh human tumor explants: concentration thresholds and implications for clinical efficacy. *Lipids Health Dis.* 2009; 8: 54.
- [33] Goupille C, Vibet S, Frank PG, et al. EPA and DHA fatty acids induce a remodeling of tumor vasculature and potentiate docetaxel activity. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 4965.
- [34] Marton LT, Goulart RA, Carvalho AC, et al. Omega fatty acids and inflammatory bowel diseases: an overview. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 4851.
- [35] Fekete M, Szöllősi G, Németh AN, et al. Clinical value of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. [Az omega-3 zsírsavak pótlásának klinikai értéke krónikus obstruktív tüdőbetegségben.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 23–30. [Hungarian]
- [36] Innes JK, Calder PC. The differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on cardiometabolic risk factors: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 532.
- [37] Kaliannan K, Wang B, Li XY, et al. Omega-3 fatty acids prevent early-life antibiotic exposure-induced gut microbiota dysbiosis and later-life obesity. *Int J Obes (Lond).* 2016; 40: 1039–1042.
- [38] Jump DB, Lytle KA, Depner CM, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as a treatment strategy for nonalcoholic fatty liver disease. *Pharmacol Ther.* 2018; 181: 108–125.
- [39] Balić A, Vlašić D, Žužul K, et al. Omega-3 versus omega-6 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of inflammatory skin diseases. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 741.
- [40] Scorletti E, Byrne CD. Omega-3 fatty acids, hepatic lipid metabolism, and nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Nutr.* 2013; 33: 231–248.

(Makó Rebeka Anna,
Budapest, Üllői út 78., 1082
e-mail: makorebi@hotmail.com)