

Újabb adatok a nem alkoholos zsírmáj patogeneziséhez

Pár Alajos dr. ■ Pár Gabriella dr.

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

A nem alkoholos zsírmáj a metabolikus szindróma májmanifesztációja, a leggyakoribb májbetegség, súlyos formája a nem alkoholos steatohepatitis. Patogenezisében számos genetikai és környezeti tényező együtthatása vezet a májban a trigliceridfelhalmozódáshoz és a gyulladáshoz. A telített zsírsav gazdag étrend, az obesitas, az adipocyták diszfunkciója, a citokinek, az inzulinrezisztencia és a következményes fokozott lipolízis, a szabad zsírsavak májba jutása, a lipotoxicitás és az oxidatív stressz mind együtt vezetnek májsejtkárosodáshoz és az inflammasoma aktiválásához, a „steril gyulladáshoz”. A hepaticus csillagsejtek és progenitor sejtek a fibrogenézis fő tényezői. A bélmikrobióta megváltozása, a bakteriális túlnovelkedés és az endotoxinaemia is kulcsfontosságú a kórfolyamatban. A hajlamosító genetikai tényezők közül a patatin-szerű foszfolipáz, valamint a transzmembrán-6 superfamily 2 gén mutációi jelentősek. Az epigenetikai regulátorok között főleg a mikro-RNS-ek és az extracelluláris vesiculumok kapnak szerepet a betegségben. A nem alkoholos zsírmáj patogenezisének jobb megismerése haladást hozhat új terápiás eljárások kifejlesztésében.

Orv Hetil. 2017; 158(23): 882–894.

Kulcsszavak: nem alkoholos zsírmáj, nem alkoholos steatohepatitis, patogenezis

Advances in the pathogenesis of non alcoholic fatty liver disease

Non alcoholic fatty liver disease is the hepatic manifestation of metabolic syndrome, and the most common liver disease. Its more aggressive form is the non alcoholic steatohepatitis. Multiple genetic and environmental factors lead to the accumulation of triglycerides and the inflammatory cascade. High fat diet, obesity, adipocyte dysfunction with cytokine production, insulin resistance and increased lipolysis with free fatty acid flux into the liver – all are the drivers of liver cell injury. Activation of inflammasome by damage- or pathogen-associated molecular patterns results in “steril inflammation” and immune response, while the hepatic stellate cells and progenitor cells lead to fibrogenesis. Small intestinal bacterial overgrowth and gut dysbiosis are also of pivotal importance in the inflammation. Among the susceptible genetic factors, mutations of patatin-like phospholipase domain containing 3 and the transmembrane 6 superfamily 2 genes play a role in the development and progression of the disease, similarly as do epigenetic regulators such as microRNAs and extracellular vesicles. Better understanding of the pathogenesis of non alcoholic fatty liver disease may identify novel therapeutic agents that improve the outcome of the disease.

Keywords: non alcoholic fatty liver disease, non alcoholic steatohepatitis, pathogenesis

Pár A, Pár G. [Advances in the pathogenesis of non alcoholic fatty liver disease]. Orv Hetil. 2017; 158(23): 882–894.

(Beérkezett: 2017. április 5.; elfogadva: 2017. április 28.)

Az Orvosi Hetilap alapításának 160. évében a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

Rövidítések

ADMA = aszimmetrikus dimetil-arginin; AMPK = adenosin-monofoszfát-aktivált proteinkináz; ATP = adenosin-trifoszfát; CCL = kemokinligand; CDA = kenodezoxikólsav; CTGF = kö-

tőszöveti növekedési faktor; CV = cardiovascularis; DAMP = damage-associated molecular pattern; DNS = dezoxiribonukleinsav; ECV = extracelluláris vesicula; FFA = szabad zsírsav; FGF = fibroblastnövekedési faktor; HCC = hepatocellularis

carcinoma; HSC = hepaticus csillag- (stellatum-) sejt; IGF = inzulinszerű növekedési faktor; IGFR = IGF-receptor; IL = interleukin; IR = inzulinrezisztencia; IRS-1 = inzulinreceptor-szubsztrát-1; KS = Kupffer-sejt; LSP = lipopoliszacharida; MAPK = mitogénaktivált proteinkináz; miR = mikro-RNS; MMP = mátrixmetalloproteináz; mTOR = mammalian target of rapamycin; NAFLD = nem alkoholos zsírmáj; NASH = nem alkoholos steatohepatitis; NF κ B = nukleáris faktor κ B; NK = természetes ölő (natural killer); NLR = NOD-like receptor; PAI-1 = plazminogénaktivátor-inhibitor-1; PAMP = pathogen-associated molecular pattern; PDGF = thrombocytaredetű növekedési faktor; PNPLA3 = patatin-like phospholipase domain containing 3; RNS = ribonukleinsav; ROS = reaktívoxigén-gyök; TG = triglicerid; TGF- β = transzformáló növekedési faktor- β ; TLR = toll-like receptor; TNF- α = tumornekrózis-faktor- α ; Treg = T-regulátor; VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktor; VLDL = very low density lipoprotein

A nem alkoholos zsírmáj (non alcoholic fatty liver disease – NAFLD) ma a leggyakoribb májbetegség: a világon a felnőtt lakosság 20–25%-át érinti, de ez az arány a fejlett országokban a 30–40%-ot is elérheti, szoros kapcsolatban az elhízás és diabetes növekvő prevalenciájával [1–3]. A NAFLD a metabolikus szindróma májmanifesztációja, olyan betegségspektrum, amelyet a tiszta steatosis, a nem alkoholos steatohepatitis (NASH), a cirrhosis és a hepatocellularis carcinoma (HCC) alkot. A NAFLD agresszív formája a NASH, a populáció 5%-ában fordul elő. A kórképen belül a tiszta steatosis aránya 65%-ra, a NASH 25%-ra, a cirrhosis 9–10%-ra és a HCC 0,02%-ra becsülhető. A NAFLD a cardiovascularis és a krónikus vesebetegség fokozott kockázatával jár [4, 5], továbbá – a metabolikus szindróma komponensein kívül – még számos más kórképpel (hypothyreosis, polycytás ovarium szindróma, psoriasis, osteoporosis, obstruktív alvási apnoe) is társul [6].

A NAFLD patogenezisére vonatkozó ismeretek fokozatosan bővültek azóta, hogy Day és James [7] leírták a „két csapás” (two hits) hipotézist, miszerint a betegségben az első lépés a hepatocytákban a trigliceridfelhalmozódás, ami sérülékennyé teszi a májat a „második csapás”-ra, az oxidatív stressz és az endotoxinok gyulladást, sejtkárosodást és fibrosist indukáló hatására. Tilg és Moschen [8] közlése óta vált nyilvánvalóvá, hogy NAFLD-ben sokkal inkább „multihit” modelltől van szó, amelyben számos tényező egyidejű kölcsönhatása hozza létre a circulus vitiosusszal járó folyamatot. Ma a NAFLD „komplex” szisztémás betegségnek tekinthető, aminek létrejöttében a genetikai faktorokon kívül az életmód (túlzott zsír- és cukorbevitel, valamint a fizikai aktivitás hiánya), az elhízás, az inzulinrezisztencia (IR), az adipocyták diszfunkciója, az immunválasz, az oxidatív stressz és a bélflóra megváltozása játszik szerepet.

Az Orvosi Hetilapban a NAFLD kérdésével több tanulmány is foglalkozott [9–11]. Jelen dolgozatunkban a patogenezist illető újabb megállapításokat tekintjük át.

Inzulinrezisztencia (IR) és steatosis

A NAFLD kialakulásában a központi tényező az IR. Az inzulin jelátviteli folyamatainak károsodása – citokinek és szabad zsírsavak hatására – az *inzulinreceptor-szubsztrát* (IRS) downregulációja révén jön létre. A fő *iniciáló* faktor az obesitas [12, 13].

Az IR következtében csökken az *inzulin lipolízist gátló hatása* (a hormonszenzitív lipáz szuppressziója). Emiatt fokozott az adipocytákból a szabad zsírsavak felszabadulása és a májba jutása. Mindez a tumornekrózis-faktor- α (TNF- α), az interleukin-6 (IL-6) és a proinflammatorikus leptin fokozott, valamint az antiinflammatorikus hatású adiponectin csökkent képzésével jár együtt [14].

Az IR okozta *hyperinsulinaemia* és az *inzulinszerű növekedési faktor-1* (IGF-1) hatására fokozódik a *mitogén-aktivált proteinkináz* (MAPK) aktivitása. Reaktiválódik a foetalis IGF-2-képzés, ami fokozott proliferációval és angiogenezissel jár. Az *IGF-receptor* (IGFR) gátlóhatású a sejtnövekedésre, és mivel IR-ben csökkent az expressziója, kiesik ez a szuppresszív funkció. Ugyanakkor IR-ben is megmarad az inzulin mitogén hatása. A következők: a proonkogének (c-jun, c-fos) fokozott kifejeződése, sejtproliferáció és csökkent apoptózis. IR-ben csökken az *adenozin-monofoszfát-aktivált proteinkináz* (AMPK) aktivitása, nem gátlódik az onkogén hatású *mammalian target of rapamycin* (mTOR) út, csökken az autofágia. Mindez szerepet kap a NAFLD-eredetű hepatocarcinogenezisben [12, 13, 15].

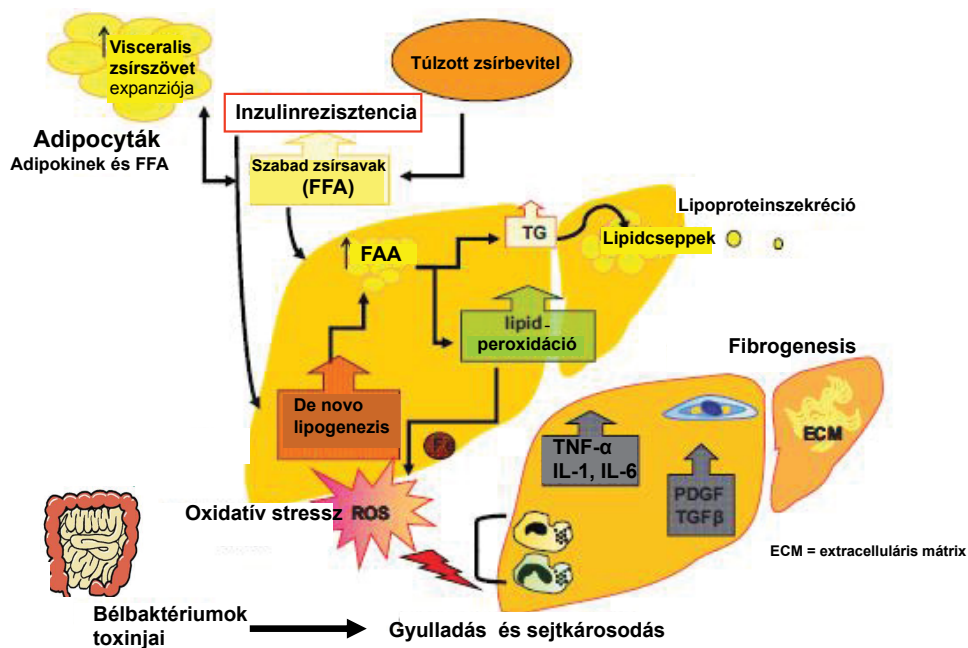
A trigliceridek felhalmozódásához vezet az adipocytákból és a magas zsírtartalmú táplálékból származó szabad zsírsavak májbeli felvétele mellett a fokozott *de novo* lipogenezis és a *very low density lipoprotein* (VLDL) elégtelen szekréciója. IR esetén gátolt a zsírsavak β -oxidációja, fokozódik a *glükoneogenezis*, hyperglykaemia alakul ki, ami a *fibrosisban* szerepet játszó *kötőszöveti növekedési faktor* (CTGF) upregulációját is okozza. Az inzulin a *sterol response element binding proteint* (SREBP), míg a glükóz a *carbohydrate response element binding proteint* (ChREBP) aktiválja, mindez tovább fokozza a lipogenezist. A genetikailag determinált *Apo-beta-lipoprotein* (ApoB-) hiányban az alacsony ApoB-szint miatt károsodik a VLDL-szekréció, ez is oka lehet a steatosisnak [3, 16].

A trigliceridfelhalmozás a májban adaptív reakció, védőhatást képvisel a szabad zsírsavak toxicitásával szemben, azonban akár a májban, akár más szövetekben, például szívizomban, a túlzott zsírlerakódás már patogenetikai jelentőségűvé válik [17].

Az 1. és 2. ábra a NAFLD és a NASH keletkezésének mechanizmusait illusztrálja.

Adipocytadiszfunkció

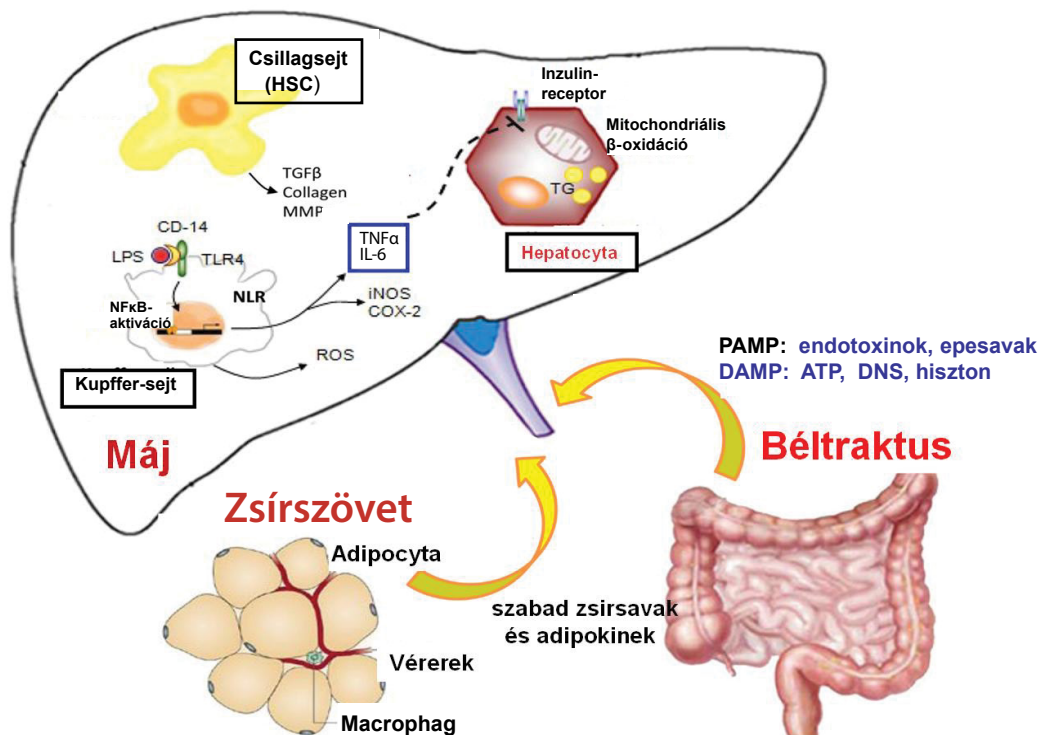
A zsírszövet egyrészt a lipidek tárolása révén energiaforrást képvisel, másrészt az adipocyták hormonokat, citokineket, növekedési faktorokat (adipokineket) képeznek,



1. ábra

A NAFLD patogenezisének fő mechanizmusai. Az inzulinrezisztenciával kapcsolatos fokozott lipolízisből származó szabad zsírsavak és a táplálékból felszívódott chylomicronok a májban trigliceridfelhalmozódást, lipotoxicitást, oxidatív stresszt, lipidperoxidációt okoznak. Mindezek és a bélflóra endotoxinjai a citokinek képzésén keresztül „steril gyulladáshoz” és fibrogenezéshez vezetnek [36]

ECM = extracelluláris mátrix; FFA = szabad zsírsav; IL = interleukin; PDGF = thrombocytaredetű növekedési faktor; ROS = reaktívoxigén-gyök; TG = triglicerid; TGF-β = transzformáló növekedési faktor-β; TNF-α = tumornekrózis-faktor-α



2. ábra

A máj, a zsírszövet és béltraktus szerepe a NAFLD keletkezésében. A zsírszövetből adipokinek és szabad zsírsavak, míg a béltraktusból a patogéneredetű endotoxinok és epesavak (PAMP), illetve a sejtkárosodásból származó molekulák (DAMP) a portális vérrel a májba jutnak és immunválaszt indukálnak. A Kupfer-sejtek citokinjei (TNF-α, IL-6) a hepatocyták inzulinreceptorának downregulációját okozzák, ami inzulinrezisztenciához vezet. A csillagsejtek (hepaticus stellatumsejtek – HSC) a kollagénképzés révén a fibrogenesis kulcsszereplői

ATP = adenzin-monofoszfát; COX-2 = ciklooxygenáz-2; DAMP = damage-associated molecular pattern; DNS = dezoxiribonukleinsav; iNOS = indukálható nitrogén-monoxid; MMP = mátrixmetalloproteáz; NLR = NOD-like receptor; PAMP = pathogen associated molecular pattern

endokrin, parakrin és autokrin hatásokkal. Az obesitas, az IR és a zsírszövet hypoxiája adipocyták expansziójához, hypertrophiájához és hyperplasiájához vezet. A γ és a TGF- β hatására gátolt az adipocyták érési folyamata: *prae adipocyták* szaporodnak fel, amelyek a citokineket (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) és kemokin ligandokat (CCL-2, CCL-5) termelnek, ezek aktiválják a macrophagokat [13].

A TNF- α fokozza az IL-6-képzést, gátolja az IRS-2 foszforilációját, ami szerepel az IR kialakulásában. A TNF- α és az IL-6 aktiválja a nukleáris faktor kappa B (NF κ B), valamint a c-jun aminosavterminál-kináz (JNK) *transzkripciós faktorokat*, hatásukra így alakul ki a zsírszövetben az alacsony fokú krónikus gyulladás, akár már a steatosis stádiumban [18].

A *leptin* 16 kDa anorexigén, proinflammatorikus aktívus peptid. Elhízottakban és NAFLD-ben magas a szérumszintje, de a szövetek leptinrezisztenciája is észlelhető. Fokozza a *transzformáló növekedési faktor* (TGF- β) képződését, aktiválja a *hepaticus stellatum*- (csillag-) *sejteket* (HSC), ezáltal profibrogenetikus hatású. Növeli a *vascularis endothelialis növekedési faktor* (VEGF) termelését, ami szerepet kap a karcinogenezisben. Az endotoxin (LPS) fokozza a leptinmediált jelátviteli utakat, a CD14 T-sejt-aktivitást [12, 13, 15]. Hasonló hatású adipokin a rezisztin, NAFLD-ben fokozott képzése IR-hez, glükóztoleranciához vezet, és csökken a *de novo* lipogenezis gátlása [3, 15].

Az *adiponectin* antiangiogén, antifibroticus és sejtvédő hatású adipokin, blokkolja az IL-6- és TNF- α -képzést, fokozza az IL-10-termelést. Aktiválja az *adenozin-monofoszfát proteinkináz*t (AMPK), gátolja az onkogén mTOR-jelátvitelt. A NAFLD-re jellemző hypoadiponectinaemia kedvez a gyulladásos válasznak, ami fontos a betegségben észlelt cerebrovasculáris károsodás kialakulásában is [3, 15].

Az adipocyták *akutfázis-proteineket* (haptoglobin, szérum-amyloid-A), valamint *plazminogénaktivátor-inhibitor-1*-et (PAI-1) is képeznek [13].

Lipotoxicitás

A szabad zsírsavak és a citokinek hatására, főleg a mitochondriumokban, de a microsómákban és peroxisómákban is, fokozott reaktívoxigén-gyök (ROS) képzés, oxidatív stressz és a lipidmembránok peroxidációja következik be [19]. A lipidperoxidációs termékek (malondialdehid, MDA és 4-hidroxi-2-nonenal – 4-HN) természetes immunválaszt, „steril gyulladást” okoznak. A ROS-molekulák az extracelluláris térbe diffundálva hatnak a Kupffer-sejtekre és a HSC-kre, és TGF- β -képzésen keresztül fibrogenézist is elindítanak. Az oxidatív stressz okozta ATP-depléciót a proteinképzés csökkenése, a proteindegradáció fokozódása kíséri [16].

A ROS-eredetű mitochondriumkárosodás a mitochondriális DNS mutációjával, az elektrontranszportlánc-aktivitás csökkenésével jár. A toxikus lipidmetaboli-

tok (ceramid, lysophosphatidylcholin, oxidált koleszterinmetabolitok) a hepatocyták ballonképződéséhez és apoptózisához vezetnek [3, 15, 20, 21].

Gyulladás és immunválasz

A NAFLD agresszív formája, a NASH nekroinflammációval, a természetes és az adaptív immunválasz aktiválásával, a májsejtek apoptózisával és fibrogenézissel jár. A NASH kialakulásában szerepet játszanak az *adipocyták, a Kupffer-sejtek, a HSC, a T-sejtek és a B-lymphocyták, a transzkripciós faktorok* (JNK, NF κ B), valamint a *bélflóra*. NASH-ban az adipocytákból, hepatocytákból, a táplálékból és a bélbaktériumokból származó szabad zsírsavak, a toxikus metabolitok és citokinek együtt okoznak sejtkárosodást. A telített zsírsavak, az ATP, a húgysav és a lipopoliszacharidák (LSP) a macrophagokon és a hepatocytákon levő receptorok révén aktiválják az *inflammasomát* [13, 15, 18, 21].

Az inflammasomák a citoplazmában található multi-protein-komplexek, amelyeket az intracelluláris NOD-like (NLR) és toll-like (TLR) receptorok, valamint a procaspase-1 enzim alkotnak. Az NLRP3 a legismertebb inflammasoma [21]. A receptorok (pattern recognition molecules) érzékelik a nekrotizált vagy apoptotikus sejtekből származó úgynevezett „damage-asszociált” molekuláris mintázatokat (DAMP), illetve kórokozókból a „patogénasszociált” (PAMP) molekulákat. Az aktiváció eredménye a pro-caspase-1 aktiválódása, majd a caspase-1 hatására a pro-citokinekből a gyulladást és sejtkárosítást okozó citokinek (TNF- α , IL-1 β , IL-18) képződése és a „steril gyulladás”. A HSC aktiválódása *fibrogenézishez* vezet, ez a HSC citoplazmájában lévő lipidek (retinil-észter, triglicerid) elvesztésével és az autofágia fokozódásával jár, ami intracelluláris energianyerést szolgáló adaptív válasz [3, 19, 21].

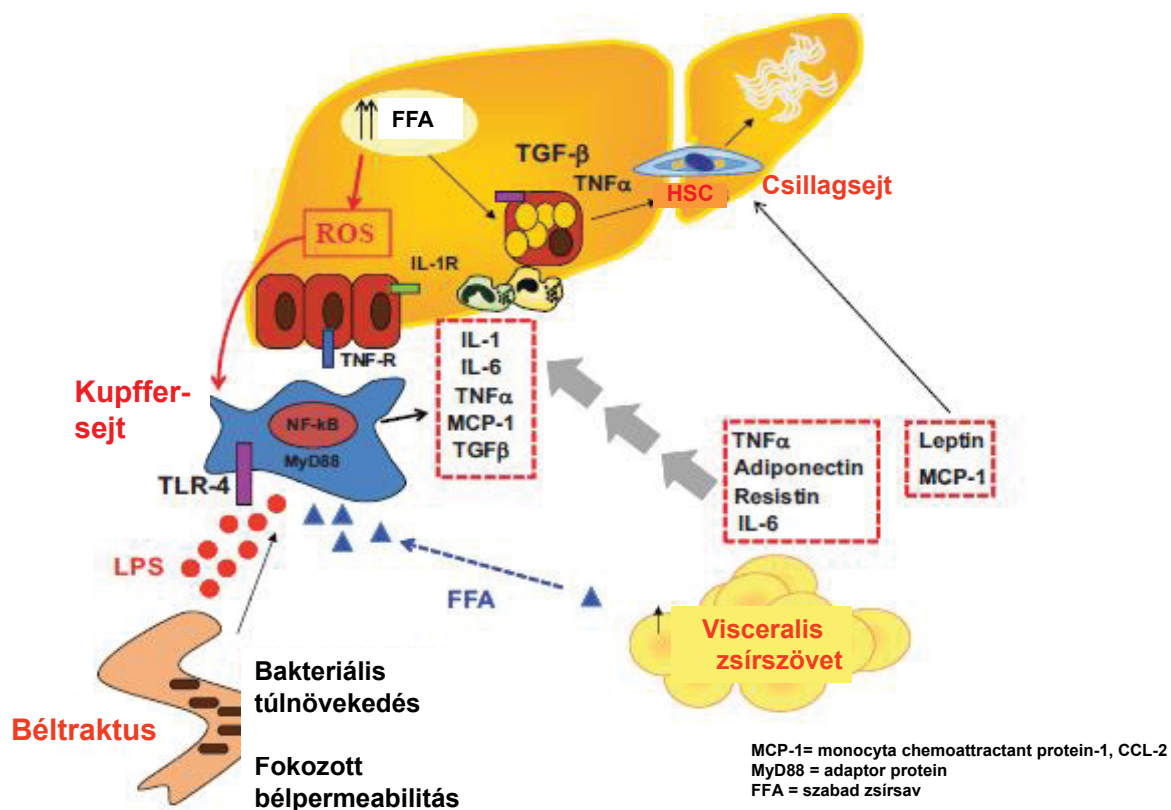
A 3. ábra a gyulladást kiváltó folyamatokat mutatja NASH-ban.

A proinflammációs transzkripciós faktor NF κ B aktiválására a májban *neutrophil* sejt, *CD3+CD56 NKT*, valamint *TL7 sejt* infiltráció, fokozott IL-8- és IL-6-expresszió következik be. Az NF κ B aktiválása szerepet játszik a sejtregenerációban és antiapoptotikus hatású, mindez jelentős a karcinogenezisben [21].

A természetes immunválasz sejtjei, a neutrophil granulocyták, macrophagok, természetes ölü- (NK-) és NKT-sejtek vesznek részt a gyulladásban.

A *neutrophil granulocyták* (IL-1-receptorokkal) a gyulladás kezdeti szakában szerepelnek.

A *Kupffer-sejtek* által termelt IL-1 β , IL-6, TNF- α és IL-12 a gyulladásban, a mátrixmetalloproteináz-1 (MMP1) és thrombocytaderetű növekedési faktor (PDGF), valamint a TGF- β a fibrogenézisben jelentős. A Kupffer-sejteknek két altípusa ismert: az M1-sejtek (a TL-4-receptoron át történő aktiválódás után) a proinflammatorikus citokinek, míg az M2-sejtek az antiinflammációs IL-10 és IL-4 képzéséért felelősek, az utób-



3. ábra

A gyulladást kiváltó tényezők NASH-ban: zsírsavak, adipokinek, citokinek, kemokinek és endotoxinok. Az adipocyták által termelt adipokinek (adiponectin, leptin, rezisztin), a citokinek és a kemokinek hatására a zsírszövetben a macrophagok kemotaxisa és a proinflammatorikus citokinek szekréciója következik be. Az antiinflammatorikus hatású adiponectin képzése károsodik. A zsírsavak és az endotoxin (LSP) toll-like receptorhoz (TLR) kötődését követően a MyD88 adaptor molekula közvetíti a jeleket a transzkripció faktorokhoz (NFκB, JNK), amelyek a gyulladást elindítják [36].

HSC = hepatic stellatum (csillag) sejt; JNK = c-jun N-terminal kináz; MCP-1= monocyte chemoattractant protein-1; LPS = lipopoliszacharida; NFκB = nukleáris faktor kB; TLR = toll-like receptor.

biak a szövet-helyreállításban vesznek részt. Az *NK-sejtek* IFN-képzéssel apoptózist indukálnak. Az *NKT-sejteket* főleg lipidek aktiválják, ezek a gyulladás korai szakában védőhatásúak, később szerepük van a NASH-progresszióban [19].

Az adaptív (antigén-specifikus, szerzett) immunválasz sejtjei a macrophagokon kívül az antigén-prezentálásban fontos *dendritikus sejt*ek, a *T- és B-lymphocyták* (CD68-, CD3-, CS41-, CD20-pozitív sejt) a természetes ölő (natural killer – *NK*) és *NKT-sejt*ek.

A CD8 T-sejtek citotoxikus effektor sejt, általában *lobularis* a lokalizációjuk, súlyos NASH esetén azonban főleg a *portalis* infiltrátumban található, a CD68, CD56 (NK) és CD20 (B) sejt társaságában.

A CD4 helper T-sejt immunválaszt reguláló funkciójuk mellett szerepet játszanak a macrophag-fibroblast interakcióban, ezáltal a fibrogenézisben is. A T helper (Th) sejt az antitestképzésben az IgM-IgG átváltásért (switch) felelnek, aktiválják a citotoxikus sejtet. A Th1-sejt IFN-γ, a Th2-sejt az IL-4-, IL-5-, IL-10-képzésben vesznek részt.

A *Th17*-sejt Th1- és Th2-funkcióval *effektor Th-sejt*ek, kapcsolatot képviselnek a természetes és adaptív immunválasz között. Fokozzák a gyulladással kapcsolatos

gének kifejeződését, TNF-α, IL-17 és IL-21, IL-22 citokinek és kemokinek termelnek, a neutrophil granulocyták (mint célsejt) mobilizálása révén is gyulladást okoznak. Az IL-17 fokozza a zsírsav indukálta steatosist. NASH-ban magas szérumszintű IL-6- és IL-17-szinteket igazoltak. Th17-sejt nagy számban található NASH-ban a *portalis* infiltrátumban, a *ductularis reakcióval* való társulásuk a fibrogenézisben játszott szerepükre utalhat [22, 23].

A TGF-β és az IL-6 a naiv T-sejt Th-17 irányában történő differenciálódását okozzák, egyúttal gátolják a regulátoros T-sejt (Treg) képzését.

A *Treg*-sejt felelős az M2-es típusú Kupffer-sejt fenntartásáért. Állatmodellben a *Treg*-sejt adaptív transzferjével csökkenthető volt a gyulladás. A *Treg*-sejt *depléciója* a gyulladással járó válasz fokozódásához járul hozzá [13, 14, 19].

NAFLD-ben a gyulladás és a sejtpusztulás aktiválja a szöveti helyreállítás úgynevezett *Hedgehog* (Hh) útját, ami a szervfejlődést, a mesenchymalis és epithelialis sejt közötti interakciót szolgáló regenerációs mechanizmus: a progenitor sejt mobilizálását okozza a károsodott sejt pótlására [14, 19, 24]. A *Hh-ligandok* károsodott szövetből, a ballonos hepatocytákból, aktivált

ductalis sejtekből és a HSC-ből származnak, és az extracelluláris környezetbe jutva stimulálják a stromasejteket. A myofibroblastok számára autokrin viabilitási faktort képviselnek, kulcsszerepet játszanak a fibrogenézisben. Hh-receptorokat a myofibroblastok, a hepatocyták és a progenitor sejtek expresszálnak. A túlzott Hh-aktiváció a malignus transzformáció megnövelt kockázatával jár [25].

D-vitamin-hiány

D-vitamin-receptorok számos szövetben találhatóak, mint bél, máj, izmok, zsírszövet, lymphocyták és macrophagok. A hormon hatásai nemcsak az ásványianyag-cserét, hanem az immunmodulációt, a gyulladást és a sejtdifferenciálódást is érintik. Epidemiológiai megfigyelések utaltak a D-vitamin-hiány gyakori előfordulására diabetesben, metabolikus szindrómában, autoimmun gyulladásban, és ugyanez felvetődött NAFLD esetében is, amikor D-vitamin-hiány gyakran társult kóros GPT-steatosissal [26].

Metaanalízisek, állatmodelleken végzett, valamint *in vitro* vizsgálatok támogatták a D-vitamin-hiány patogenetikai szerepét NAFLD-ben. D-vitamin-hiányban károsodik a hormon protektív, antiinflammációs, antiproliferatív hatása, és a következmény: NF κ B-aktivitás, IL-1 β -, IL-6-termelés, a TLR-2, TLR-4 és TLR-9 fokozott kifejeződése, a májban apoptózis, steatosis és a HSC-k proliferációja. NASH-ban az alacsony D-vitamin-szint fordított arányban volt a szövettani elváltozás súlyosságával [27, 28].

NAFLD-betegek kettős vak, placebokontrollált vizsgálatában azonban kéthetente 50 000 E, négy hónapon át adott D-vitamin-szubsztitúcióra nem lehetett igazolni eltérést a májenzimekben, az IR-ben vagy a steatosis fokában, bár a CRP és a lipidperoxidációt jelző MDA-szint szignifikánsan alacsonyabb volt a D-vitamin-csoportban [29]. További klinikai vizsgálatok szükségesek a D-vitamin terápiás értékének megállapítására NAFLD-ben.

Bélmikrobióta

Az utolsó évtizedben került az érdeklődés előterébe a bélflóra, mint a NAFLD-kialakulás meghatározó tényezője. Az új DNS-szekvenáló technikáknak és az úgynevezett *Metagenome-wide association tanulmányoknak* (MGWAS) köszönhetően pontosan elemezhetővé vált a mikrobióta mennyiségi és minőségi összetétele, és a különböző kórképekre jellemző „enterotípus” meghatározása. Ily módon tisztázódott, hogy a bélflóra számos mechanizmussal vesz részt az obesitas és a NAFLD patogenezisében, jelentős tényező például az endotoxinaemia, a fokozott alkoholképzés, a cholinmetabolizmus megváltozása vagy az epesavak dekonjugálása révén [19, 20, 30, 31].

A bélbaktériumok géngazdagsága, változatossága (*bacterial gene richness*) magas vagy alacsony fokú lehet. Alacsony fokú bakteriális géngazdagság (amely a populá-

ció 23%-ában észlelhető), gyakran IR-rel, dyslipidaemiával, elhízással társul [30, 31].

A bélflóra fokozhatja a lipázaktivitást, ezáltal a szabadzsírsav-képzést és a lipidfelhalmozódást. Egérmodellben az úgynevezett „obese microbiota” fokozta a táplálékból az energiafelvételt, és az ilyen állatok bélflórája „sovány egerekbe” átvitte az utóbbiak testsúlygyarapodásához vezetett. Hasonlóképp, egerekben mikrobióta-transzplantációval NASH is átvihető volt [3, 20].

A bélbaktériumok olyan enzimeket termelhetnek, amelyek a táplálékból származó cholinból toxikus metabolit, *metilamin* képződéséhez vezetnek. Obesitasban a megváltozott mikrobióta (*E. coli*- és *Clostridium*-túlcsúszás) több *etanol* és *acetaldehid* termelésével járt, aminek közvetlen szerep tulajdonítható a steatosis kifejlődésében [3, 30].

NAFLD-ben egyes baktériumok (*Bacteroidetes*, *Bifidobacteriumok*) túlsúlya csökken, másoké (*Firmicutes*, *Prevotella*, *Staphylococcus*, *Enterobacteraceae*, *E. coli* és *Clostridium*) megnő. Elhízottakban a *Bacteroidetes* aránya csökkent, pedig ezek javítják az intestinis barrierfunkciót, mérséklék a lipogén gének expresszióját és növelik a zsírsav-oxidációt [29]. A vékonybélben bakteriális túlnövekedés a NAFLD-betegek 20–75%-ában észlelhető, ami tovább növeli a bélfal-permeabilitást és ezáltal a Gram-negatív baktériumokból származó endotoxin (LPS) keringésbe jutását [30, 31].

A bélflóra karcinogenezisben játszott szerepére példa NAFLD-ben a megnövelt arányban jelen lévő *Clostridium coccooides* deoxikólsav-képzése. Ez az epesav a HSC senescenciáját és a *HSC-k szekretoros* fenotípusának kialakulását okozza. A senescens HSC-sejtek nem vesznek részt a fibrogenézisben, viszont olyan *növekedési faktorokat*, például epidermal growth factort (EGF) és PDGF-et szekretálnak, amelyek segítik a HCC kialakulását [31].

Periodontitis és NASH

A gingivát és súlyos esetben az alveolaris csontot is érintő krónikus gyulladás, a periodontitis a felnőtt lakosság 30–50%-ában fordul elő. Újabban derült ki kapcsolata a metabolikus szindrómával, diabetezzel, CV-betegséggel, rheumatoid arthritisszel, pulmonális fertőzésekkel. A szájüregi baktériumok okozta infekciónak a NASH-ban játszott szerepére utalt, hogy a GPT-szintek változása korrelált a periodontitis súlyosságával. Kimutatták, hogy ezek a Gram-negatív anaerob kórokozók, közöttük pedig főképp a *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), súlyosbíthatják a steatosis NASH-ba történő progresszióját. Az *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* olyan leukotoxint termel, amely egérben egyrészt immunszuppresszív hatású, másrészt szisztémás gyulladást okoz, ami a májban IL-6-, IL-12-, IL-10-, TNF- α - és IFN- γ -termeléssel jár együtt [32, 33].

A szájüregben napi 10⁹ baktérium képződik, ez körülbelül 1,0 liter nyállal a béltraktusba jut, és megváltoztatja a béltraktus mikroflóráját. Periodontitisben a gyulladá-

sos szövetben a Gram-negatív baktériumok sejtfalából felszabaduló LSP és a peptidoglikánok proinflammatorikus citokinek, kemokinek, prosztaglandin-E2 és nitrogén-monoxid (NO) termelését váltják ki. Aktiválódnak a Kupffer- és T-sejtek. A hő sokkproteinek (HSP) (a baktériumok legimmunogénebb antigénjei) keresztreakciót adva az endothelsejteken expresszálandó emberi HSP60-nal, autoantitest-képzést és érfalkárosodást indukálhatnak. A HSP60-reaktív T-sejtek IFN- γ -t termelhetnek periodontitises egyénben, és ROS-képződés, lipidperoxidáció lehet a következmény. Főleg az endogén antioxidáns védelmi kapacitás meggyengülése (például glutathiondepléción, kataláz- és szeléniumszint-csökkenés) esetén mindez hozzájárulhat a NAFLD súlyosbodásához [33, 34].

NAFLD és hepatocellularis carcinoma (HCC)

A NAFLD-asszociált HCC kérdését korábbi dolgozatunkban részletesen tárgyaltuk, különös tekintettel a lipotoxicitásra, a gyulladásra, a cirrhosissal, a mikro-RNS-ek és a bélfóra szerepére [11].

NAFLD, cardiovascularis és krónikus vesebetegség

A NAFLD és a cardiovascularis (CV) megbetegedés közötti kapcsolat molekuláris mechanizmusaiban meghatározó jelentőségű az IR, a szabad zsírsavak, a citokinek

(TNF- α , IL-6) és a proatherogen faktorok, amelyek az alacsony fokú krónikus gyulladás mellett atherosclerosisot is okoznak [4, 5].

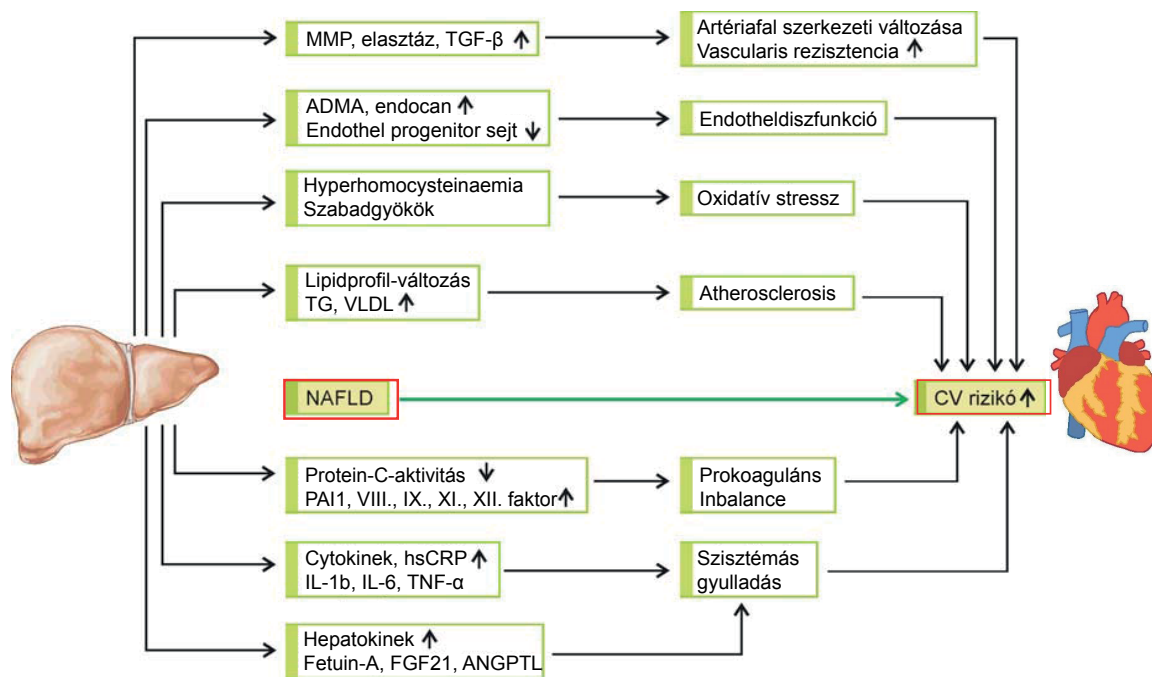
A 4. ábra a cardiovascularis betegség patogenetikai faktorait mutatja NAFLD-ben.

A közös patogenetikai tényezők talaján a NASH szerepet játszik a krónikus vesebetegség (CKD) (GFR <60 ml/perc) progressziójában is. Az atherogen dyslipidaemia, a prokoagulánsok, a leptin, a glikációs végtermékek, az endotheldiszfunkció és az adhéziós molekulák upregulációja kockázatot jelentenek nemcsak a CV-morbiditásra, hanem CKD-re is. Mindezek a vesekárosítás tényezői, nem meglepő, hogy a CKD (a CV-betegséghez hasonlóan) kétszer nagyobb prevalenciával fordul elő NAFLD-ben, mint az általános populációban [5, 6].

Genetika

A genetikai tényezők kulcsszerepet játszanak a NAFLD keletkezésében. Epidemiológiai, család- és ikervizsgálatok már korábban felvetették a steatosis örökletes vonását [35], hasonlóképp a kandidátusgén-asszociációs tanulmányok is. Ezek arra utaltak, hogy az IR-t, a zsírsav-metabolizmust, az oxidatív stresszt, a citokinek, az immunregulációt és a fibrosist befolyásoló génavariációk is jelentősek a NAFLD patogenezisében [19, 20, 36–38].

Az utóbbi évtizedben a teljesgenom-társulási vizsgálatok (genome-wide association studies – GWAS) hoztak további új eredményeket e téren.



4. ábra | A NAFLD-eredetű cardiovascularis betegség patogenetikai tényezői

ADMA = aszimmetrikus dimetil-arginin; ANGPTL = angiopoietin-like protein; CV = cardiovascularis; FGF21 = fibroblastnövekedési faktor 21; hsCRP = nagy érzékenyséű C-reaktív protein; PAI-1 = plazminogénaktivátor-inhibitor-1

A PNPLA3*(patatin-like phospholipase domain containing 3)*

A trigliceridek lebontásában szereplő *triacylglycerol-lipáz*t, az *adiponutrin*t kódoló gén egy nukleotidot érintő polimorfizmusa (SNP) egyik fő kockázati tényező NAFLD-ben. Az adiponutrin egy 481 aminosavból álló transzmembrán polipeptid, triglicerid-hidroláz-aktivitással. A májsejtekben a lipidcseppek felszínén, az ER membránjain és az adipocytákban található [14, 20, 39, 40].

A 22-es kromoszómán lokalizált PNPLA3 gén I148M (rs738409) mutációja esetén az izoleucint methionin helyettesíti, ami a *foszfolipázfunkció kiesésével* jár. A variáns G allélje a trigliceridek csökkent hidrolízise és a lipoproteinek csökkent májból történő szekréciója révén retinolretenciót okoz. Mindezt *csökkent adiponektinszint* is kíséri, ami fordítottan arányos a steatosis és fibrosis súlyosságával [41].

Az I148M GG genotípus növeli a NASH-ra való fogékonyságot, fokozott steatosisal, lobularis infiltrációval, ballonképződéssel, gyorsabb fibrosisprogresszióval és a HCC nagyobb kockázatával jár. A GG genotípus előfordulása NAFLD-ben háromszor gyakoribb, mint egészségesekben és 12,9-szeres a HCC kockázata [40, 41]. A PNPLA3 I148M variáns okozta steatosis független az IR-től. A genetikai hatást a környezeti tényezők, mint az elhízás, alkohol és HCV-infekció fokozzák [14].

A *sovány egyénekben* előfordul NASH-ban (az esetek 29%-a ilyen) különösen gyakori a PNPLA3 I148M-mutáció, ez alacsony vércukorral, mérsékelt gyulladással, de megnőtt CV-kockázattal jár („metabolikusan csendes NASH”) [19, 20].

TM6SF2*(transmembrane 6 superfamily member 2)*

A gén a 19-es kromoszómán lokalizált, és az általa kódolt protein a *very low density lipoprotein* (VLDL) *szekréciót szabályozza*. A TM6SF2 NAFLD-ben leírt mutációja (rs58542926 SNP) lizin–glutamin cserével (E167 K) jár. A TT genotípus esetén károsodik a májból a VLDL-szekréció, ami a vérben alacsony VLDL-szinthez, a májban steatosishoz vezet. Az alacsony VLDL-szinttel járó mutáns ugyanakkor védőhatású a CV-betegséggel szemben [36, 42–45].

NEUROCAN (NCAN)*(protein-foszfátáz-1)*

A sejtdhézió szabályozásában, a lipoprotein-anyagcserében vesz részt, a 19-es kromoszómán lévő NCAN gén SNP rs2228603 variánsa fokozott steatosisal jár [36].

GCKR (glikokináz-regulátor)

A 2-es kromoszómára lokalizált GCKR gén SNP rs780094 variánsa kapcsoltsági kiegyensúlyozatlanságban (linkage disequilibrium) van a GCKR P446L proteint kódoló SNP rs126032 variánsal, és a glikokináz gátlásával, a májba fokozott gliukózfelvétellel jár [46].

MBOAT7*(O-acyltransferase domain containing 7)*

A gén a 19-es kromoszómán a lizofoszfátidil-inozitol-acyltranszferázt (LPIAT1) kódolja. Az enzim az AcylCo-nak lizofoszfátidil-inozitolra való átvitelét katalizálja, az arachidonsav- és eicosanoidszintet szabályozza. A MBOAT7 gén rs641738 variánsa esetén a T-allél a gén csökkent kifejeződésével jár. Ez növeli az arachidonsav elérhetőségét és a prosztaglandinképzést, gyulladást, fokozott IL-6-, IL-1 β - és TNF- α -szintet, illetve fibrosist okoz [36, 47].

LPIN 1 (lipin 1) (foszfátidát-foszfátáz)

Az adipocytákban a foszfolipidek és trigliceridek metabolizmusában szerepel, az SNP rs13412858 védő tényező metabolikus szindrómában, TT genotípus esetén gyermekekben ritkább a NASH előfordulása [36].

PEMT*(foszfátidil-etanolamin-N-metiltranszferáz)*

A foszfátidil-cholin *de novo* szintéziséért felelős. A kódoló gén a 17-es kromoszómán lokalizált, a valin/metionin cserén alapuló (V175M) „loss of function” variánsa gyakori NASH-ban, ami arra utal, hogy szerepet kaphat a NASH kialakulásában [48].

FDFT1*(farnezil-difoszfát-farnezil-transzferáz)*

A 8-as kromoszómán található FDFT1 gén egy membránkapcsolt enzimet (Squalen-szintáz) kódol, ami az első specifikus enzim a koleszterin-bioszintézisben. Ez a farnezil-difoszfát két molekulájának dimerizációját katalizálja, fontos lépés a trigliceridképzésben. Az FDFT1 gén fokozott kifejeződése magas koleszterinszinttel, az SNP rs2645424 variánsa súlyosabb NASH-sal jár [49, 50].

MTTP*(mikroszomális trigliceridtranszfer-protein)*

A protein a VLDL szekréciójához szükséges, trigliceridet visz apolipoprotein B-re. A 4-es kromoszómán található MTTP gén kódolórégiójának mutációja *abetalipoprotein-naemiát* okoz, autoszomális recesszív öröklődéssel, stea-

tosissal, alacsony koleszterinnel, zsírmalabszorpcióval. Gyakori SNP az MTTP gén promóterében a -493 G/T, a G allél steatosishoz vezet [36, 51].

DGAT1 (*diacylglycerol-o-aciltranszferáz-1*)

A DGAT-1 gén a 8-as kromoszómán transzmembrán proteint, metabolikus enzimet kódol, amely a diacylglicerol és acylCoA trigliceriddé való konverziót katalizálja, acylCoA-molekulát visz retinolra. Ez jelentős lépés a zsírsavak trigliceridbe történő inkorporálásában. A DGAT1 fokozott kifejeződése steatosissal jár. Felvetődött a DGAT1-gátlás, mint az obesitas potenciális terápiája [20, 36, 52].

PTEN (*phosphate and tensin homolog deleted from chromosome*)

A gén a tumorszuppressziót szabályozza, a 10-es kromoszómán lokalizált. NASH-ban a PTEN kifejeződése esetén fokozott HCC-kockázatot, agresszív tumorképződést és rövid túlélést észleltek. NASH-HCC-esetek 47%-ában fordult elő a PTEN alacsony expressziója [36].

A genetikai adatok elemzése alapján ma a NAFLD 30%-ban „örökletes betegségnek” számít [36, 53].

Epigenetika

A NAFLD kialakulásában szerepet játszhatnak azok a szerzett és öröklődő, de reverzibilis génmódosulások is, amelyek a DNS-szekvenciát nem érintik, de befolyásolják a génkifejeződést. Ilyenek a *DNS-metilációk, a hisztonmódosulások és a mikro-RNS-ek* [19].

Graviditás alatt az anyai környezet megváltozása az intrauterin miliő elváltozásához vezet, ami a foetusban az élet későbbi szakaszára is kiható károsodást okozhat. Az anyai táplálkozás érinti a placentát és a foetalis szöveteket, tartós módosulást okozhat a máj anyagcseréjében, a mitochondrialis funkcióban, bélflórában, macrophag-aktivációban. Az intrauterin hypoxia, fokozott táplálékbevitel, gyulladás, zsírsavak, metabolitok, endotoxinok, epesavak és a citokinek hatásai károsíthatják a foetust [54, 55]. Kísérletes és klinikai megfigyelések arra utaltak, hogy a várandós *anya gesztáció alatti táplálkozása* befolyásolja a *foetus metabolikus génjeinek regulációját*. A graviditás idején a magas zsírtartalmú ételek fogyasztására a placentán át nagy mennyiségű szabad zsírsav jut a sérülékeny foetalis májba, ahol fokozódik a lipogenezis és az oxidatív stressz. Mindez megnövekedett *metildonor* iránti igénytel jár. Ha ez elégtelen, hipometilációs epigenetikai változások jöhetnek létre például a lipogenezist szabályozó *peroxisoma proliferator activated receptor- α* (PPAR- α) gén promóterében: az újszülött hajlamossá válik arra, hogy a postnatis periódusban magas zsírtartalmú étrendre NAFLD alakuljon ki. A NAFLD patoge-

nezise ily módon kapcsolatos a magazati fejlődés kritikus periódusában bekövetkezett szuboptimális táplálkozással [31, 54, 56].

NAFLD-ben *lipidmetabolizmusban* szereplő *enzimeket kódoló kilenc gén kóros metilációját* észlelték. Ezek a *NAFLD-specifikus metilációs* elváltozások reverzibilisnek bizonyultak: súlycsökkentő sebészi beavatkozás után eltűntek [57].

A metildonor (cholin)-hiányos diéta által indukált *citozin-hipometiláció*nak, valamint a *hisztonacetiláció*nak is szerepet tulajdonítanak NASH-ban. A *DNS-hipometiláció* csökkent trigliceridexporttal, steatosisképződéssel jár [3].

A *sirtuinok* (silent information regulator family-2) deacetilálóenzimek, amelyek szabályozzák a glükózhomeosztázist, a lipidmetabolizmust és a gyulladást. Aktivitásuk károsodott NAFLD-ben, ami érinti az oxidatív stresszre való választ. Obesitasban testsúlycsökkentő műtét után fokozódott a zsírszövetben és a májban a sirtuinok kifejeződése [58].

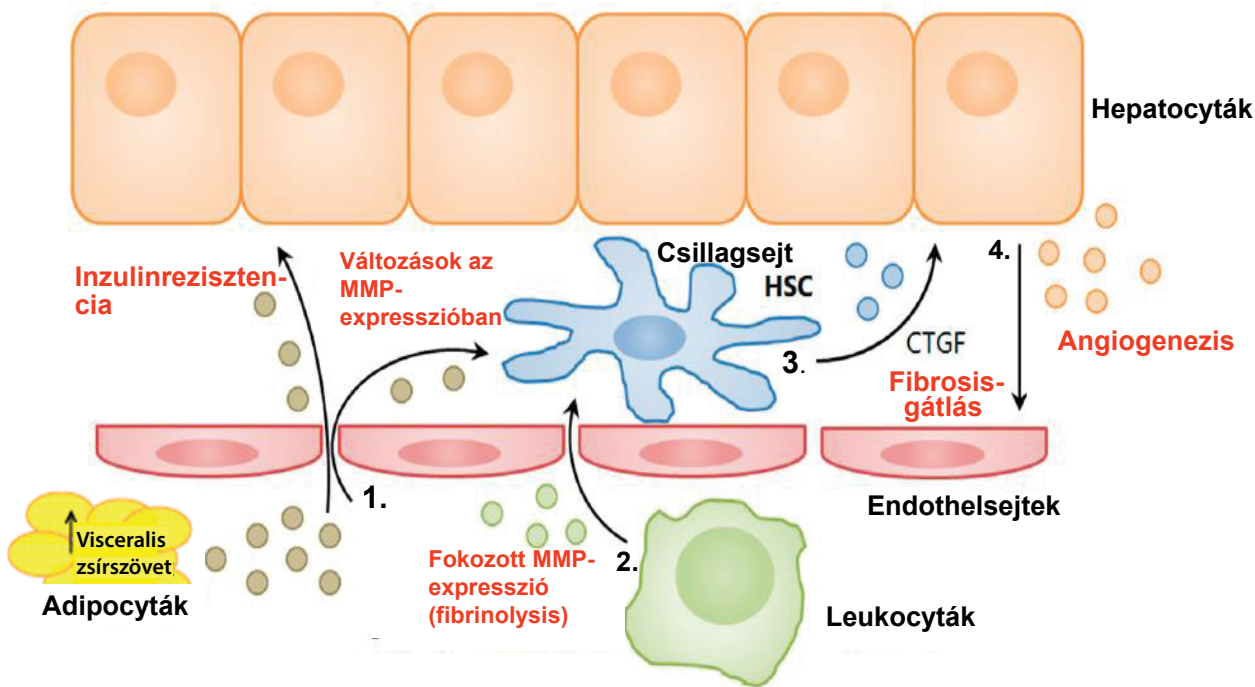
A *mikro-RNS-ek (miR)* rövid, nem kódoló egyfonalú RNS-molekulák, amelyek a génexpressziót transzlációs és poszttranszlációs szinten szabályozzák, célponttól függően aktiválnak vagy szupprimálnak géneket. A *miR-122* különösen nagy mennyiségben található a májban, májspecifikus biomarkernek tekinthető, szerepel a koleszterin és triglicerid metabolizmusában és feltehetően a NASH progressziójában is [59]. Állatmodellben *miR122*-insertio csökkentette a koleszterinszintet és módosította a zsírsavszintézisben szereplő gének kifejeződését. Hét miR társulását írták le NASH-sal és az inzulinutakkal, és két miR-t (miR197 és miR199) a fibrosissal kapcsolatban. A különböző miR-ek, például a miR-34a, miR335, miR29c, miR55, miR-370, miR-99b és a miR-197 más-más célpontokon (farnezoid receptor, FXR, PPAR- γ , p53) keresztül szabályozzák a lipidanyagcserét, a fibrosist vagy a tumorgenezist [3, 19, 60, 61].

Gyöngyösi és mtsai [62] elsőként igazolták, hogy HCC-ben a magas szinten kifejeződő *miR-224* rossz prognózist jelent, de ugyanez az oncomir a multikináz- és angiogenezis-gátló sorafenibire érzékenyíti a tumorsejtet, így a sorafenibterápia az ilyen HCC-betegekben hosszabb túléléssel járt.

Extracelluláris vesiculák (EV)

A gyulladáshoz vagy metabolikus stresszhatásoknak kitett vagy apoptotikus sejtekből szabályozott szekrécióval felszabaduló EV-k membránnal borított struktúrák. Proteinek, mikro-RNS-eket, mRNS-eket, lipideket tartalmazhatnak, ezek intercelluláris transzportjában vesznek részt [63–65]. Méretük, típusuk, markereik és biogenezisük alapján három alosztályba sorolhatók:

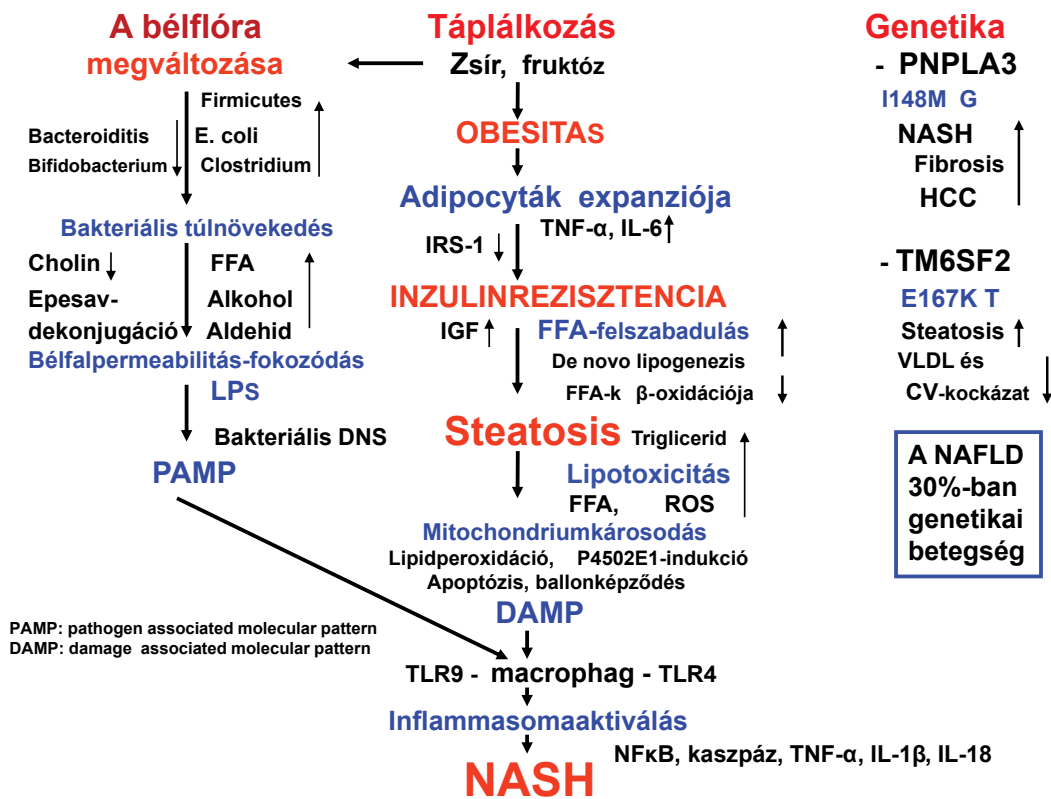
1. az *exosomák* a legkisebb (100 nm alatti) EV-k, amelyek membrán-tetraspasminkat (leginkább CD63-at) és transzportproteineket expresszálnak;



5. ábra

Extracelluláris vesiculák NAFLD-ben: példák a sejtek közötti interakciókra. 1. Az adipocytákból származó vesiculák a hepatocytákra, illetve a csillagsejtekre (HSC) hatnak: egyrészt inzulinrezisztenciát, másrészt a mátrixmetalloproteáz- (MMP-) expresszió változását okozzák. 2. Leukocytaredetű vesiculák a csillag- (HSC-) sejteken antithromboticus hatásúak. 3. A HSC-ből származó vesiculák a hepatocytákban kötőszöveti növekedési faktor (CTGF) gátlását okozzák, végül 4. hepatocytaredetű vesiculák az endothelsejtekre hatva angiogenezishez vezetnek [65]

CTGF = kötőszöveti növekedési faktor; MMP = mátrixmetalloproteináz



6. ábra

A NAFLD és NASH patogenezisének összefoglalása

HCC = hepatocellularis carcinoma; IGF = inzulinszerű növekedési faktor; IRS-1 = inzulinreceptor-szubsztrát-1; VLDL= very low density lipoprotein

2. a *mikrovesiculák* (100–1000 nm) apoptotikus sejtekből származnak, felszínükön foszfátidil-szerin (PS) található;

3. az *apoptotikus testek* a legnagyobbak (1–4 mikron), általában inert részecskék, bár horizontális géntranszferkapacitásukat is dokumentálták [65].

Az EV-k a sejtek közötti információátadásban, a sejt–sejt interakciókban játszanak kulcsszerepet. Ezen a téren főként hepatocarcinogenezissel kapcsolatban végeztek számos kísérletet. Megállapították, hogy hepatomasejtekből származó EV-k miR-tartalmuk révén modulálták a környezetükben lévő hepatocyták proteinexpresszióját, növelték a recipiens sejtek proliferatív képességét. Más miR-ek pedig gátolták a karcinogenezist. Feltételezték a hepaticus őssejtekből származó EV-k tumorszuppresszív hatását is [65].

NASH-ban az EV-k a hepatocyták, az adipocyták, a leukocyták és a HSC-k közötti kommunikációban fokozhatják a sejtkárosodást, de elő is segíthetik a szöveti helyreállító folyamatokat [63, 64]. Obesitasban a hypoxiás zsírszövet adipocytái vagy zsírsavakkal „kezelt” adipocyták kemotaktikus hatású mikrovesiculákat szecernálnak („find me signal”). Ezeket a macrophagok felismerik, a károsodott adipocyták köré vándorolnak, a végeredmény pedig a „haldokló” zsírsejtek fagocitózisa [66]. Lipotoxikus stressznek kitett hepatocytákból származó EV-k szignáljai hatására endothelsejtek angiogenezisét igazolták [67].

Adipocytarendetű EV-k módosították a hepatocyták és csillagsejtek funkciót: *in vitro* hepatocytásejtvonalon iniferferáltak az inzulin-jelátvitellel és a glükoneogenezissel. Elhízott beteg adipocytáiból származó EV-k *in vitro* megváltoztatták a mátrixmetalloproteináz- (MMP-) inhibitor TIMP-1 gén expresszióját hepatocytákban és HSC-ekben [65, 68].

Az 5. ábra a különböző eredetű EV-k néhány hatását szemlélteti.

Az EV-k raktározhatnak olyan molekulákat, amelyek egyébként degradálódtak volna, az EV-ben megmaradva viszont a mikrovesiculákból kijutva aktiválhatják az immunválaszt és gyulladást, a NASH progresszióját okozva [65].

NASH-ban összefüggést mutattak ki a leukocytarendetű EV-k, valamint a betegség súlyosság között [63], mások szerint exosomal miR-ek által differenciálni lehetett különböző etiológiájú májbetegségek között [69]. Probléma, hogy a keringő vérben nehéz azonosítani a májspecifikus EV-eket. A jövőben EV-k mint új, nem invazív diagnosztikus eszközök, úgynevezett „liquid biopsziák” kaphatnak klinikai jelentőséget [69].

A NASH patogenezisében fontos újonnan felismert mechanizmus az adipocytákból származó EV-k hepatocytakárosodást és szöveti remodellinget okozó hatása, ennek alapján az EV-k potenciális terápiás célpontok is lehetnek [65].

A 6. ábra összefoglalja a NAFLD és a NASH kialakulásában szerepet játszó tényezőket.

Következtetés

A NAFLD komplex szisztémás betegség, a környezeti és genetikai tényezők együtthatásának eredménye. Jellemzője a krónikus alacsony fokú gyulladás, amelyben az obesitas, az inzulinrezisztencia, a zsírsavak, bélflóra megváltozása és az immunválasz szerepe meghatározó jelentőségű. A NAFLD patomechanizmusának jobb megismerése haladást hozhat a betegség kezelésében.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A dolgozat a két szerző közös munkája. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Koenig A, Abdelatif D, Fazel Y, et al. A meta-analytic assessment of worldwide prevalence of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and associated co-morbidities. *Hepatology*. 2015; 62(Suppl 1): 1286A.
- [2] Younossi ZM, Koenig A, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64: 73–84.
- [3] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism Clinical Experimental*. 2016; 65: 1038–1048.
- [4] Francque SM, van der Graff D, Kwantes WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol*. 2016; 65: 425–443.
- [5] Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. 2015; 62(1 Suppl): S47–S64.
- [6] Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, et al. Extrahepatic complications on nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014; 59: 1174–1197.
- [7] Day CP, James OF. Steatohepatitis: A tale of two “hits”? *Gastroenterology*. 1998; 114: 842–845.
- [8] Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010; 52: 1836–1846.
- [9] Hagymási K, Lengyel G. Non-alcoholic steatosis/steatohepatitis – 2010. [Nem alkoholos steatosis/steatohepatitis – 2010.] *Orv Hetil*. 2010; 151: 1940–1945. [Hungarian]
- [10] Pár G, Horváth G, Pár A. Non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis. [Nem alkoholos zsírmáj és zsírmájhepatitis.] *Orv Hetil*. 2013; 154: 1124–1134. [Hungarian]
- [11] Pár A, Pár G. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma – 2016. [Nem alkoholos zsírmáj és hepatocellularis carcinoma – 2016.] *Orv Hetil*. 2016; 157: 987–994. [Hungarian]
- [12] Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic steatohepatitis and non-cirrhotic hepatocellular carcinoma: fertile soil. *Semin Liver Dis*. 2012; 32: 30–38.
- [13] Scalera A, Tarantino G. Could metabolic syndrome lead to hepatocellular carcinoma via non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 9217–9228.
- [14] Wong CR, Nguyen MH, Lim JK. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016; 22: 8294–8303.

- [15] Perumpail RB, Liu A, Wong RJ, et al. Pathogenesis of hepatocarcinogenesis in non-cirrhotic nonalcoholic fatty liver disease: potential mechanistic pathways. *World J Hepatol.* 2015; 7: 2384–2388.
- [16] Noureddin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp Biol Med.* 2015; 240: 809–820.
- [17] Khan FZ, Perumpail RB, Wong RJ, et al. Advances in hepatocellular carcinoma: Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2015; 7: 2155–2161.
- [18] Magee N, Zou A, Zhang Y. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: interactions between liver parenchymal and nonparenchymal cells. *BioMed Res Internat.* 2016; 2016: 5170402.
- [19] Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol.* 2015; 7: 1450–1459.
- [20] Yu J, Marsh S, Hu J, et al. The pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease: Interplay between diet, gut microbiota, and genetic background. *Gastroenterol Res Pract.* 2016; 2016: 2862173.
- [21] Szabó Gy, Petrasek J. Inflammasome activation and function in liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12: 387–400.
- [22] Tang Y, Bian Z, Zhao L, et al. Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Immunol.* 2011; 166: 281–290.
- [23] Hammerich L, Heymann F, Tacke F. Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases. *Clin Dev Immunol.* 2011; 2011: 345803.
- [24] Briscoe J, Théron PP. The mechanisms of Hedgehog signalling and its roles in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013; 14: 416–429.
- [25] Kwon H, Song K, Han C, et al. Inhibition of hedgehog signaling ameliorates hepatic inflammation in mice with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2016; 63: 1155–1169.
- [26] Ju SY, Jeong HS, Kim H. Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 1053–1063.
- [27] Eliades M, Spyrou E. Vitamin D: a new player in non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 1718–1727.
- [28] Nelson JE, Roth CL, Wilson LA, et al. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of non-alcoholic steatohepatitis in adults with non-alcoholic fatty liver disease: Possible role for MAPK and NFκB? *Am J Gastroenterol.* 2016; 111: 852–863.
- [29] Sharifi N, Amani R, Hajitani E, et al. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. *Endocrine.* 2014; 47: 70–80.
- [30] Leung C, Rivera L, Furness JB, et al. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 13: 412–425.
- [31] Boursier J, Diehl AM. Implication of gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS Pathog.* 2015; 11: e1004559.
- [32] Han P, Sun D, Yang J. Interaction between periodontitis and liver diseases. *Biomed Rep.* 2016; 5: 267–276.
- [33] Gurav AN. The association of periodontitis and metabolic syndrome. *Dent Res J (Ispahan).* 2014; 11: 1–10.
- [34] Thomas B, Ramesh A, Suresh S, et al. A comparative evaluation of antioxidant enzymes and selenium in the serum of periodontitis patients with diabetes mellitus type 2. *Contemp Clin Dent.* 2013; 4: 176–180.
- [35] Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, et al. Heritability of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2009; 136: 1585–1592.
- [36] Dongiovanni P, Anstee QM, Valenti L. Genetic predisposition in NAFLD and NASH: Impact on severity of liver disease and response to treatment. *Curr Pharm Des.* 2013; 19: 5219–5238.
- [37] Clarke JD, Novak P, Lake AD, et al. Characterization of hepatocellular carcinoma related genes and metabolites in human non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2014; 59: 365–374.
- [38] Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: role of environmental and genetic factors. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 12945–12955.
- [39] 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.
- [40] Kawaguchi T, Sumida Y, Umemure A, et al. Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese. *PLoS ONE.* 2012; 7: e3822.
- [41] Liu YL, Patman GL, Leathart JB, et al. Carriage of the PNPLA3 rs 7380409 C>G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2014; 61: 75–81.
- [42] Charrez B, Qiao L, Hebbard L. Hepatocellular carcinoma and non-alcoholic steatohepatitis. The state of play. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 2494–2502.
- [43] Kozlitina J, Smagris E, Stender S. Exon-wide association study identifies a TM6SF2 variant that transfers susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2014; 46: 352–356.
- [44] Liu YL, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun.* 2014; 5: 4309.
- [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] Tan HL, Zain SM, Mohamed R, et al. Association of glucokinase regulatory gene polymorphisms with risk and severity of non-alcoholic fatty liver disease: an interaction study with adiponutrin gene. *J Gastroenterol.* 2014; 49: 1056–1064.
- [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] Song J, da Costa KA, Fischer LM, et al. Polymorphism of the PEMT gene and susceptibility for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *FASEB J.* 2005; 19: 1266–1271.
- [49] Chalasani N, Guo X, Lomba R, et al. Genome-wide association study identifies variants associated with histologic features of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2010; 139: 1567–1576.
- [50] Marra F, Lotersztain S. Pathophysiology of NASH: perspectives for a targeted treatment. *Curr Pharm Res.* 2013; 19: 5250–5269.
- [51] Jun DW, Han JH, Jang EC, et al. Polymorphisms of microsomal triglyceride transfer protein gene and phosphatidylethanolamine N-methyltransferase gene in alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in Koreans. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 21: 667–672.
- [52] Yen CL, Stone SJ, Koliwad S, et al. Thematic review series: Glycerolipids. DGAT enzymes and triacylglycerol biosynthesis. *J Lipid Res.* 2008; 49: 2283–2301.
- [53] Speliotes EK, Yerges-Armstrong LM, Wu J, et al. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet.* 2011; 7: e1001324.
- [54] Burdge GC, Hanson MA, Slater-Jefferies JL, et al. Epigenetic regulation of transcription: a mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life? *Br. J. Nutr.* 2007; 97: 1036–1046.
- [55] Bruce KD, Cagampang FR. Epigenetic printing of the metabolic syndrome. *Toxicol Mech Methods.* 2011; 21: 353–361.
- [56] Wesolowski SR, El Kasmī KC, Jonscher KR, et al. Developmental origins of NAFLD: a womb with a clue. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14: 81–96.
- [57] Ahrens M, Ammerpohl O, von Schonfels W, et al. DNA methylation analysis in non-alcoholic fatty liver disease suggests dis-

- tinct disease-specific and remodeling signatures after bariatric surgery. *Cell Metab.* 2013; 18: 296–302.
- [58] Moschen AR, Wieser V, Gerner RR, et al. Adipose tissue and liver expression of SIRT1, 3, and 6 increase after extensive weight loss in morbid obesity. *J Hepatol.* 2013; 59: 1315–1322.
- [59] Yamada H, Ohashi K, Suzuki K, et al. Longitudinal study of circulating miR-122 in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Chim Acta.* 2015; 446: 267–271.
- [60] Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10: 656–668.
- [61] Csak T, Bala S, Lippai D, et al. MicroRNA-122 regulates hypoxia-inducible factor-1 and vimentin in hepatocytes and correlates with fibrosis in diet-induced steatohepatitis. *Liver Int.* 2015; 35: 532–541.
- [62] Gyöngyösi B, Végh E, Járay B, et al. Pretreatment microRNA level and outcome in sorafenib-treated hepatocellular carcinoma. *J Histochem Cytochem.* 2014; 62: 547–555.
- [63] Kornek M, Lynch M, Mehta SH, et al. Circulating microparticles as disease-specific biomarkers of severity of inflammation in patients with hepatitis C or nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2012; 143: 448–458.
- [64] Povero D, Eguchi A, Li H, et al. Circulating extracellular vesicles with specific proteome and liver microRNAs are potential biomarkers for liver injury in experimental fatty liver disease. *PLoS ONE.* 2014; 9: e113651.
- [65] Ban LA, Shackel NA, McLennan SV. Extracellular vesicles: a new frontier in biomarker discovery for non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2016; 17: 376.
- [66] Eguchi A, Mulya A, Lazic M, et al. Microparticles release by adipocytes act as “find me” signals to promote macrophage migration. *PLoS ONE.* 2015; 10: e123110.
- [67] Povero D, Eguchi A, Niesman IR, et al. Lipid-induced toxicity stimulates hepatocytes to release angiogenic microparticles that require Vanin-1 for uptake by endothelial cells. *Sci Signal.* 2013; 6: ra88.
- [68] Kranendonk ME, Visseren FL, van Herwarden JA, et al. Effect of extracellular vesicles of human adipose tissue on insulin signaling in liver and muscle cells. *Obesity.* 2014; 22: 2216–2223.
- [69] Murakami Y, Toyoda H, Tanahashi T, et al. Comprehensive miRNA expression analysis in peripheral blood can diagnose liver disease. *PLoS ONE.* 2012; 7: e48366.

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

„Bis dat, qui cito dat, nil dat qui munera tardat.”

(Publilius Syrus)

(Kétszeresen ad, ki gyorsan ad, semmit sem ad, ki ajándékával késlekedik.)

Az Orvosi Hetilap 2017, 158, 720. oldalán (18. szám) megjelent OH-Kvízre négy helyes megfejtés érkezett.

A beküldők: *Dr. Bíró László* (Budapest), *Dr. Janik Leonárd* (Budapest),
Dr. Orosz István (Gyula) és *Dr. Somogyi Erzsébet* (Miskolc).

A nyerteseknek szívből gratulálunk.

A nyereményüket – egy, az Akadémiai Kiadó webáruházában kedvezményes vásárlásra jogosító kupont – e-mailen küldjük el.