

A nem alkoholos zsírmáj mint a metabolikus szindróma komponense és kauzális kapcsolatai egyéb kórképekkel

Halmos Tamás dr.¹ ■ Suba Ilona dr.²

¹MAZSIHISZ Szeretetkórház, Metabolikus Ambulancia, Budapest

²Bajcsy-Zsilinszky Kórház-Rendelőintézet, Tüdőgondozó Intézet, Budapest

A nem alkoholos zsírmáj korunk leggyakoribb nem fertőző idült májbetegsége, spektruma mindazon kórképeknek, amelyek a májsejtekben fokozott zsírrakumulációval járnak. Kialakulását elősegíti a rest életmód, a túltáplálás és genetikai predispozíció. Prevalenciája a felnőtt lakosságban hazánkban is ~30%. E kórkép az esetek egy részében átmenet lehet steatohepatitisbe, később cirrhosisba, ritkán májcarcinomába. A zsírmáj szoros kétirányú kapcsolatban van a metabolikus szindrómával és a 2-es típusú diabéteszsel, és mára általános konszenzus van abban, hogy a zsírmáj a metabolikus szindróma hepaticus megjelenési formája. A zsírmáj jelentősége, progresszióján túlmenően, azóta értékelődött fel, amióta fény derült kauzális kapcsolataira számos extrahepaticus kórképpel. Tanulmányunkban foglalkozunk a kórkép epidemiológiájával, patomechanizmusával, tárgyaljuk a diagnózis lehetőségeit, kapcsolatát a bélmikrobiótával, újabban megismert összefüggéseit az epesavakkal és receptoraikkal, feltételezett összefüggéseit a cirkadián CLOCK-rendszerrel. A továbbiakban azon anyagcsere- és egyéb, extrahepaticus betegségekkel foglalkozunk, amelyeknek igazolódott kauzális kapcsolata a nem alkoholos zsírmájjal. Kiemeljük a metabolikus szindrómát és 2-es típusú diabéteszt, a szív- és érrendszeri kórképeket, az idült vesekárosodást, az alvási apnoét/hypoventilációs szindrómát, a gyulladásos bélbetegséget, az Alzheimer-kórt, az öregedő társadalom szempontjából egyre fontosabb osteoporosist, továbbá a psoriasisot. A fentiek alapján megállapítható, hogy szisztémás, rendszerszerű gondozást igénylő állapotról van szó, ahol a többszörös kockázatú egyénben az egyik komponens észlelésekor a feltehetőleg hozzá társuló egyéb kóros eltéréseket is keresni kell. Bár jelenleg specifikus terápiája a kórképnek még nem ismeretes, életmódi változtatások, a rendelkezésre álló gyógyszerek adekvát alkalmazása megelőzheti a betegség progresszióját. Reményt keltő kutatások vannak folyamatban, egyebek mellett a bélflóra manipulálásával, bariátrikus sebészettel vagy az epesav-receptorok terápiás alkalmazásának lehetőségével kapcsolatban.

Orv Hetil. 2017; 158(52): 2051–2061.

Kulcsszavak: nem alkoholos zsírmáj, patomechanizmus, intestinalis mikrobióta, epesavak, metabolikus szindróma, extrahepaticus kórképek

Non-alcoholic fatty liver disease, as a component of the metabolic syndrome, and its causal correlations with other extrahepatic diseases

Non-alcoholic fatty liver disease is the most common non-infectious chronic liver-disease in our age, and is a spectrum of all the diseases associated with increased fat accumulation in the hepatocytes. Its development is promoted by sedentary life-style, over-feeding, and certain genetic predisposition. Prevalence in the adult population, even in Hungary is ~30%. In a part of cases, this disease may pass into non-alcoholic steatohepatitis, later into fibrosis, rarely into primary hepatocellular cancer. Fatty liver is closely and bidirectionally related to the metabolic syndrome and type 2 diabetes, and nowadays there is a general consensus that fatty liver is the hepatic manifestation of the metabolic syndrome. The importance of the fatty liver has been highly emphasized recently. In addition to the progression into steatohepatitis, its causal relationship with numerous extrahepatic disorders has been discovered. In our overview, we deal with the epidemiology, pathomechanism of the disease, discuss the possibilities of diagnosis, its relationship with the intestinal microbiota, its recently recognized correlations with bile acids and their receptors, and its supposed correlations with the circadian CLOCK system. Hereinafter, we overview those extrahepatic disorders, which have been shown to be causal link with the non-alcoholic fatty liver disease. Among these, we emphasize the

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

metabolic syndrome/type 2 diabetes, cardiovascular disorders, chronic kidney disease, sleep apnea/hypoventilation syndrome, inflammatory bowel disease, Alzheimer's disease, osteoporosis, and psoriasis, as well. Based on the above, it can be stated, that high risk individuals with non-alcoholic fatty liver disease need systemic care, and require the detection of other components of this systemic pathological condition. While currently specific therapy for the disease is not yet known, life-style changes, adequate use of available medicines can prevent disease progression. Promising research is under way, including drugs, manipulation of the intestinal flora or the possibility of therapeutic use of bile acid receptors, and also bariatric surgery.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, pathomechanism, intestinal microbiota, bile acids, metabolic syndrome, extrahepatic diseases

Halmos T, Suba I. [Non-alcoholic fatty liver disease, as a component of the metabolic syndrome, and its causal correlations with other extrahepatic diseases]. *Orv Hetil.* 2017; 158(52): 2051–2061.

(Beérkezett: 2017. szeptember 18.; elfogadva: 2017. október 10.)

Rövidítések

AD = (Alzheimer's disease) Alzheimer-kór; BA = (bile acids) epesavak; CA = (cholic acid) kólsav; CLOCK = circadian locomotor output cycles kaput; COPD = (chronic obstructive pulmonary disease) krónikus obstruktív tüdőbetegség; CPAP = (chronic positive airway pressure) krónikus pozitív légúti nyomás; CVD = (cardiovascular disease) cardiovascularis betegség; DNA = (desoxyribonucleic acid) dezoxiribonukleinsav; FFA = (free fatty acid) szabad zsírsav; FXR = Farnesoid X receptor; GG = guarumi; HCC = (hepatocellular carcinoma) hepatocellularis carcinoma; HFD = (high fat diet) magas zsírtartalmú étrend; HI = hyperinsulinaemia; HMRS = hyperpolarized magnetic resonance spectrometer; IBD = (inflammatory bowel disease) gyulladásoos bélbetegség; IH = intermittent hypoxia; IκK-kináz = (IκB kinase) egy enzimkomplex, amely a gyulladásra adott sejtes válasz; IR = (insulin resistance) inzulinrezisztencia; LBD = (low bone mineral density) alacsony csontásványanyag-sűrűség; LPS = (lipopolysaccharide) lipopoliszacharid; MRI = (magnetic resonance imaging) mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálat; MS = (metabolic syndrome) metabolikus szindróma; NAFLD = (non-alcoholic fatty liver disease) nem alkoholos zsírmáj; NAFLD = (non-alcoholic fatty pancreas disease) nem alkoholos elzsírosodott pancreas; OSA = (obstructive sleep apnea) alvási apnoe; PDFF = proton density fat-fraction; PNPLA3 = patatin-like phospholipase domain containing 3; PPAR = peroxisome proliferator activated receptor; ROS = reactive oxygen species; SGLT-2 inhibitor = (sodium-glucose co-transporter inhibitors) nátrium-glükóz kotranszportert gátlók; SREBP-1c = sterol regulatory element-binding protein-1c; T1DM = (type 1 diabetes) 1-es típusú diabetes; T2DM = (type 2 diabetes) 2-es típusú diabetes; TGF = (transforming growth factor) transzformáló növekedési faktor; TGR5 = Takeda G-protein-coupled receptor 5; TNF = tumornekrozis-faktor; WT = (wild type) vad típusú

A nem alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) ma a leggyakoribb idült nem fertőző májbetegség. A NAFLD lényege a triglicerid kóros mértékű felhalmozódása a májban, olyan egyéneknél, akik nem fogyasztottak excesszív mennyiségben alkoholt (férfiakban >30 g/nap, nőkben >20 g/nap). A NAFLD diagnózisa szövettanilag akkor állapítható meg, ha a lipi-

dakkumuláció a májsejtek több mint 5%-ában kimutatható [1]. A NAFLD kontinuális spektruma azon betegségeknek, amelyeket a májsejtekben excesszív lipid-felhalmozódás jellemez. A NAFLD egyszerű steatosisból nem alkoholos steatohepatitisbe (NASH) progrediálhat, súlyosabb esetben májfibrosis, cirrhosis és ritkábban hepatocellularis carcinoma (HCC) alakul ki [2]. 1980-ban *Ludwig és mtsai* egy addig nem definiált májbetegséget írtak le, amely szövettanilag hasonlított az alkoholos hepatitishez. A biopsziák histológiai vizsgálata csíkkolt zsíros elváltozásokat, lobularis hepatitiszt, göccs elhalásokat, kevert gyulladásoos infiltrátumokat mutatott ki. A kórképet nem alkoholos steatohepatitisként (NASH) definiálták [3]. Ma már tudjuk, hogy a NASH a NAFLD-spektrum egyik lépcsője. A NAFLD-nak kifejezett kétoldalú kapcsolata van számos metabolikus kórképpel, mint obesitas, inzulinrezisztencia (IR), éhomi hyperglykaemia, dyslipidaemia és kóros adipokinprofil, ezért a metabolikus szindróma (MS) egyik komponensének, illetve a májra lokalizálódó megjelenési formájának tartják [4]. A NAFLD szoros kapcsolatban áll az MS-en kívül a 2-es típusú diabétesz (T2DM), valamint más, extrahepaticus kórképekkel, és jelentősen fokozza a májeredetű mortalitást [5]. Mióta a hepatitis C előfordulása a hatásos kezelés következtében visszaszorult – bár e betegek nagy részét még nem találjuk meg –, a NAFLD/NAASH-hoz kapcsolódó cirrhosis és HCC prevalenciája növekedett. Ezért ma ez a májtranszplantációk második leggyakoribb indikációja [6]. A kórkép az utóbbi időben a klinikai és az experimentális kutatás előterébe került. Népegészségügyi jelentősége világszerte rohamosan növekszik.

Epidemiológia

A NAFLD járványszerű terjedése elsősorban az inzulinrezisztenciával függ össze [4, 6]. A NAFLD gyakoriságára vonatkozó számok a vizsgálómódszerektől függően eltérőek. A leginkább használt képalkotó eljárások valószínűleg kissé alábecsülik a NAFLD előfordulását. A hasi

ultrahang nem képes detektálni az enyhe májsteatosist és nem tudja megkülönböztetni a steatosist, NASH-t és májfibrosist. A noninvazív diagnosztikus eljárások közül tudományos célra leginkább elfogadott a proton mágneses rezonanciás spektroszkópia (HMRS), de ára miatt tömegmérésekben nem alkalmazható [7]. A teljes felnőtt európai népességben e körkép számarányát 20–33%-ra becsülik, de T2DM-ben 43–70%-os gyakoriságúnak tartják. A NASH a népességnek körülbelül 2–3%-ában mutatható ki, ami átmehet májcirrhosisba vagy HCC-be [4]. Észak-Hollandia népességének ~22%-ában fordul elő a NAFLD, akikben szignifikánsan megnövekedett a T2DM, MS, cardiovascularis betegségek és a vesefunkciós károsodás kockázata [8]. A NAFLD gyakorisága Kínában 70 év körüli egyéneknél ~19%-osnak bizonyult [9]. Amerikában a Dionysos Study felnőttekben 30%-os, olaszok között 25%-os prevalenciát talált [10]. Gyermekekben a prevalencia 3–10%-os, kövér gyermekekben elérheti a 40–70%-ot. A gyermekkori NAFLD gyakorisága az utóbbi évtizedben 3%-ról 5%-ra emelkedett [11].

Kockázati tényezők

A NAFLD prevalenciája növekszik az életkorral, legmagasabb 40–65 éves férfiakban. A férfi/női arány 2:1. NAFLD-betegek családtagjai fokozottan veszélyeztetettek kortól és BMI-től függetlenül. A NAFLD leggyakoribb oka az IR és fenotipikus manifesztációi, a visceralis adipositas, T2DM, hypertriglyceridaemia, hypertensio, kardiometabolikus eltérések, az alacsony fokozatú gyulladás, a cirkadián ritmus szétzilálása, vagyis lényegében az MS-re hajlamosító tényezők [12, 13]. Előzetes gestációs diabetesben a megnövekedett derékbőség kifejezett hajlamot jelent NAFLD-re, míg glükózintolerancia nem [14]. A lakosság étkezési szokásai, életstílusa és etnikai különbségek is lehetnek hajlamosító tényezők [4, 6].

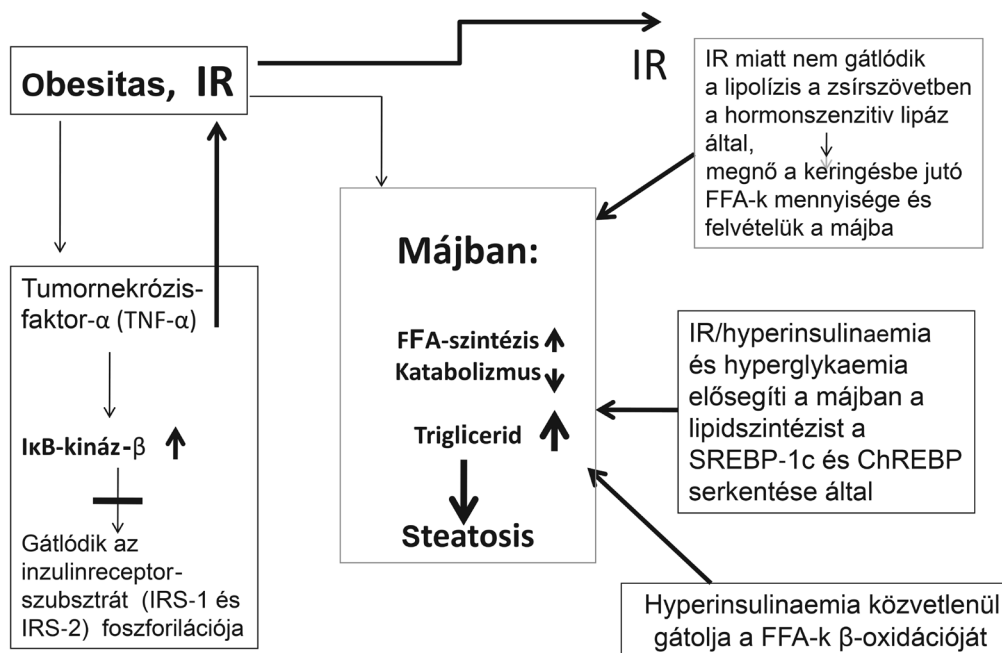
Patogenezis

A NAFLD legjellemzőbb sajátossága zsírcseppek felhalmozódása a hepatocytákban triglicerid formájában. A steatosis mértéke a steatoticus hepatocyták arányával jellemezhető: enyhe 0–33%, mérsékelt 33–66% és súlyos >66% [15]. A „kettős csapás elmélet” szerint a lipidek akkumulációja képezi az „első csapást”, ami érzékeny teszi a májsejteket további toxikus károsodásokra. A „második” (vagy többszörös) csapás magába foglalja a proinflammátoros folyamatot, amelyet a bél–máj tengely közvetít a mikrobióta egyensúlyzavarának következményeként, a mitochondrialis diszfunkciót, az oxidatív stresszt, és aktiválja az intracelluláris szignált, a nukleáris faktor kappa B és c-Jun N terminális kináz utat, gyulladáshoz és fibrosishoz vezet [16]. A „kettős csapás” elméletet újabban a „sokszoros csapás” (multiple hit) teóriája váltja fel, amelyek együttesen hatnak a genetikailag fogékony egyénre. Ezek a „csapások” az IR, a zsírszövet hormontermelése, étkezési szokások, a bélmikrobióta

megváltozása, valamint genetikai és epigenetikai tényezők [17]. Trigliceridakkumuláció akkor következik be, ha a májsejtekben a szabad zsírsavak (FFA-k) felvételének vagy szintézisének sebessége meghaladja a leadás vagy katabolizmus sebességét. Az elhízás és különösen az IR szoros kapcsolatban áll a NAFLD kialakulásával. A tumornekrozis-faktor- α (TNF- α) fokozott expressziója obesitasban aktiválja az I κ B kináz β -t, amely fontos szerepet játszik az IR kialakulásában azáltal, hogy gátolja az inzulinreceptor-szubsztrát (IRS-1 és IRS-2) foszforilációját. Az IR miatt steatosis alakul ki különböző mechanizmusok útján: 1. IR miatt nem gátolódik a lipolízis a zsírszövetben a hormonszenzitív lipáz által, emiatt megnő a keringésbe jutó FFA-k mennyisége és felvételük a májba. 2. Az IR okozta hyperinsulinaemia (HI) és hyperglykaemia a „membrane-bound transcription factor sterol regulatory element-binding protein-1c” (SREBP-1c) stimulációja útján fokozza a májban a lipidszintézist. 3. A HI közvetlenül gátolja az FFA-k β -oxidációját. Ezek a folyamatok együttesen okozzák a hepaticus trigliceridakkumulációt és steatosist [2]. A fenti összefüggéseket az 1. ábra szemlélteti.

Epesavreceptorok és NAFLD

Az epesavreceptorok, a Farnesoid X-receptor (FXR) és a Takeda G-protein receptor-5 (TGR-5) funkcióinak elemzése mélyebb betekintést nyújt a NAFLD és NASH patogenezisébe [18]. Az FXR a nukleáris hormonreceptor-család tagja, ami szabályozza azon géneket, amelyek számos biológiai folyamatban szerepelnek, mint a fejlődés, reprodukció és metabolizmus. Az epesavakat az FXR fiziológiai endogén ligandjaiként azonosították [19]. Az FXR bőségesen expresszálódik az ileumban és a májparenchyma sejtjeiben, kisebb mértékben a nem parenchymás endothelialis sejtekben, Kupfer-sejtekben és stellatumsejtekben is. Az FXR kontrollálja a lipidanyagcserét és a glükoneogenezist [20]. Az FXR szabályozza a máj gyulladási folyamatait és a fibrosist [21]. Patkányban sertésszérum adása vagy az epevezeték elköltése alkalmas kísérletes cirrhosis kiváltására. Ha ezen állapotokat 6-etil-kenodeoxikol savval (6-ECDCA), egy FXR-liganddal kezelik, ez megvédi őket a májfibrosistól [22]. Az FXR szabályozza a máj regenerációját és a karcinogenezist [21]. Ez magába foglalja az FGF15–19 (fibroblast growth factor 15–19) aktivációját. A FGF15 a májregenerációnak egy újabban megismert mediátora, alkalmazása egerekben kivédte a posztstreszekciós májelégtelenséget. Az epesavak hormonként hatva, és az FGF15/19 FGF képződését indukálva, szabályozzák a májbeli metabolizmust, a saját szintézisüktől a fehérje- és szénhidrát-homeosztázisig [18]. CA- (kólsav-) táplálás serkenti a máj növekedését és csökkenti a részleges hepatectomián átment egerek halálozását. A CA-táplálás védőhatása részleges hepatectomia után FGF15 (–/–) egerekben jelentősen csökkent [23]. A májsejtek és cholangiocyták proliferációja szintén értékelhetően csökkent CA-táplálás



1. ábra | A NAFLD patogenezeise

FGF15 (–/–) egerekben. FXR (–/–) egerekben >12 hónap után spontán hepatocellularis carcinoma (HCC) alakult ki. Az intestinalis FXR szelektív reaktivációja helyreállíthatja az epesavak enterohepaticus körforgását és megvédi az FXR (–/–) egereket spontán kialakuló HCC kifejlődésétől [24].

A TGR5 elsősorban a Kupfer-sejtekben, a monocytákban és a macrophagokban expresszálódik, antiinflammátoros hatást fejt ki azáltal, hogy csökkenti az adhéziós molekulák expresszióját az endothelsejteken és gátolja a proinflammátoros citokinek (TNF-α, az IL-6, IL-8) termelését a macrophagokban. Számos állatkísérletes modell szintén alátámasztja a TGR5 gyulladásgátló effektusát colitisben és gyulladás okozta májbetegségeken [25]. A TGR5 patkányban gátolta az LPS (lipopoliszacharid) indukálta proinflammációs citokinek termelését. A TGR5-agonisták megnövelik a NO termelését az endothelialis sejtekben. A NO-molekula lehet a TGR5-jelátvitel „végrehajtó molekulája” [26].

A bélmikrobióta és NAFLD

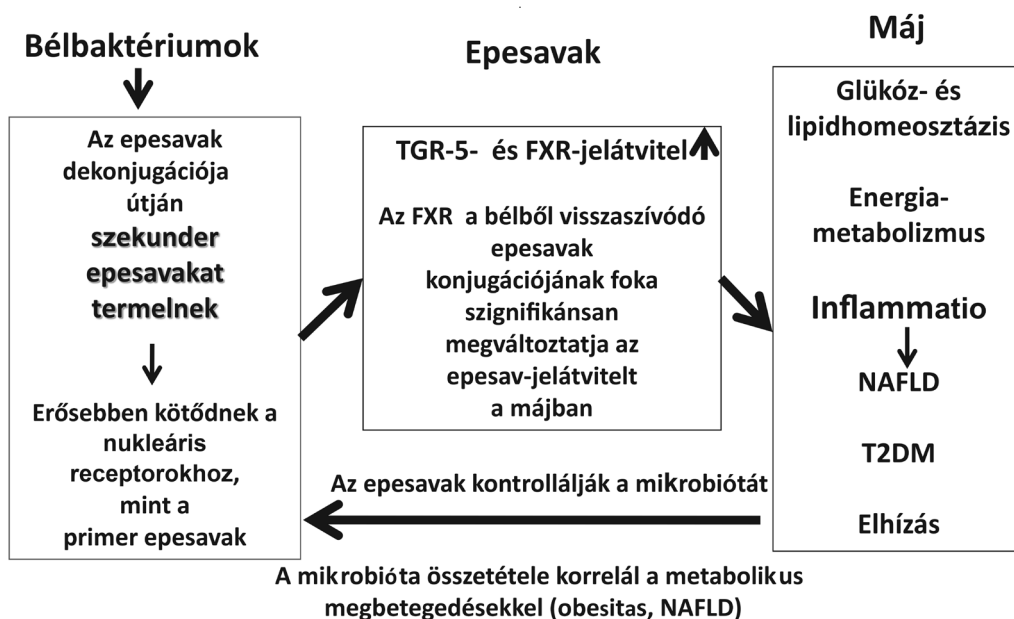
Az intestinalis traktus a mikroorganizmusok trillióit tartalmazza. Igazolt kapcsolat van a bélflóra kóros megváltozása (diszbiózis), valamint az obesitas és annak szövődésményei, az IR és a NAFLD között. A belek és a máj a vena portaén keresztül összeköttetésben vannak, ezért a máj a baktériumok transzlokációja és endotoxin termelése által sérülékennyé válik. Zsírdús táplálék (HFD) hatására kialakuló metabolikus endotoxaemia, alacsony fokozatú gyulladás és a következményes lipidanyagcsere-zavar kedvez a máj elzsírosodásának, a NAFLD tehát – részben – a diszbiózisnak tulajdonítható [27]. A bél-

mikrobióta szerepet játszik a NASH kialakulásában. Az idevezető patomechanizmus a kolin és epesavak anyagcseréjének megváltozása, a hepatocyták lipogenezisének stimulációja és a megnövekedett intestinalis permeabilitás. A mikrobiális antigének és a citoszolikus gyulladás-keltők kölcsönhatása okozza a gyulladással kaszkád és a májfibrosis kialakulását.

Janssen és mtsai NAFLD-egérmodellen vizsgálták a bélbaktériumok szerepét NAFLD-ben. Egyrészt fermentálós diétás rostokkal (guar gum – GG) stimulálták, másrészt antibiotikumok orális adásával szupprimálták a bélbaktériumokat. A GG-táplálás alapvetően megváltoztatta a bélflóra összetételét és csökkentette az obesitást, javult a glükóztolerancia. A GG ugyanakkor fokozta a májbeli gyulladást és fibrosist, bár csökkentette a zsírszövet inflammatióját. Ellentétben a GG-vel, antibiotikumok krónikus adása szupprimálta a bélbaktériumokat, mérsékelte a májgyulladást és a fibrosist. Az eredmények oki kapcsolatot bizonyítottak a bélmikrobióta, valamint a hepaticus inflammatio és a fibrosis között, feltehetően az epesavak útján [28]. A bélflóra, epesavreceptorok és a máj kapcsolatát a 2. ábra szemlélteti.

NAFLD és cirkadián ritmus

A modern életforma az emberi szervezetet a külső idő és a saját belső cirkadián órái közötti aszinkroniára kényszeríti, ami „szociális jet-lag” állapotot eredményez. (Bagoly típusú emberek – vagyis, akik éjjel sokáig fent vannak és nappal sokáig szeretnek aludni – nehezen viselhetik, hogy a pacsirták – a korán kelők, korán fekvők – világhoz kell igazodni.) A cirkadián CLOCK-rendszer endogén biológiai „time keeping” (időt megtartó) szisztéma.



2. ábra | A mikrobióta–epesav–máj tengely

A gastrointestinalis traktus, a májműködés, a különböző metabolikus folyamatok, a táplálék felvétele, továbbítása és detoxikálása is cirkadián szabályozás alatt áll. A májbeli anyagcsereutakat és a máj „egészségét” a cirkadián órák oszcillációja szabályozza, ennek eredménye az anabolikus és katabolikus folyamatok alternáló váltakozása. Számos májbeli nukleáris receptor ritmikusan expresszálódik, érzékeli a metabolitok áramlását és felhasználását, és összekapcsolja a metabolikus folyamatokat a molekuláris „clock”-ok működésével [29]. A cirkadián CLOCK-rendszernek akár genetikai, akár környezeti hatásra bekövetkező „szétzilálódása” diabetest, hepaticus trigliceridakkumulációt, inflammatiót, oxidatív stresszt és mitochondriális diszfunkciót okozhat, ami hozzájárul a NAFLD/NASH patogeneziséhez [30]. Lehetséges, hogy az epesavak szintézisének ritmicitása szintén részt vesz ebben a folyamatban [31].

Genetika

A NAFLD *nem homogén* kórforma. Az „obesus” (elhízásos, BMI>25–30 kg/m²) NAFLD szorosan kapcsolódik az elhízáshoz és inzulinrezisztenciához, ezért hajlamosít MS-re és CVD-re. A NAFLD-ot közös genetikai variánsok, a patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3) vagy a transzmembrán 6 superfamília member 2 (TM6SF2) is okozhatják. A NAFLD, az okától függetlenül, átmehet NASH-ba és májfibrosisba. A Dallas Heart Studyban [32] megállapították, hogy a nem obesus/metabolikus NAFLD, amit fenti genetikai variánsok okoznak, *nem* függ össze IR-rel. A NAFLD tehát heterogén betegség, és csak az „obesus/metabolikus NAFLD” hajlamosít T2DM-re és CVD-re, de a PNPLA3 és a TM6SF2 variáns okozta kórforma nem [33]. Az IR hiánya nem zárja ki a NAFLD-ot, és nem minden

NAFLD-beteg veszélyeztetett CVD-re és T2DM-re, de mivel mind az MS, mind a genetikai PNPLA3 és TM6SF2 variánsok gyakoriak, sok beteg szenved „double trouble NAFLD”-ben [34]. *Xu és mtsai* metaanalízist végeztek, hogy értékeljék az összefüggést a patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3), az rs738409-polimorfizmus és a NAFLD, (illetve NASH) között. Az eredmények szignifikáns kapcsolatot mutatnak a NAFLD-kockázat és az rs738409-polimorfizmus között minden genetikai modellben. Az rs738409-polimorfizmus csak az egyszerű steatosiskockázattal függött össze, de az rs738409-polimorfizmus a PNPLA3-génben magas kockázatot jelent NAFLD és NASH kialakulására [35]. A NAFLD patomechanizmusának genetikai vonatkozásait *Pár Alajos és Pár Gabriella* részletezi az *Orvosi Hetilap* 2017/23. számában [36].

Diagnózis

A NAFLD gyakran aszimptomatikus-tünetmentes, a jobb bordaív alatt diszkomfortérzés jelentkezhet. Fizikális vizsgálattal a máj megnagyobbodott. Ha kialakul a májcirrhosis, palmaris erythema, csillagaevusok, májelégtelenség jelei, sárgaság, ascites, gastrointestinalis vérzések, vizenyők, encephalopathia alakulnak ki [37].

Laboratóriumi vizsgálatok

A legtöbb NAFLD-beteg csak a praecirrhoticus stádiumban, pozitív laboratóriumi leletek vagy kóros képalkotó leletek alapján ismerhető fel. Gyakran magasabb a trigliceridszint és csökkent a HDL-koleszterin, a szérum-ALT (alanin-aminotranszferáz) és AST (aszpartát-aminotranszferáz) enyhén vagy közepesen emelkedik. Az

ALT növekedése az AST-hez képest 1,5–4-szeres, eltérően az alkoholos májbetegségtől [38]. Az AST- és ALT-értékek normálisak lehetnek, akár előrehaladott NAFLD-ben is. Az AST/ALT hányados növekszik, ha a NAFLD az inflammatorikus állapotból (NASH) fibroticusba megy át [39].

Képkeltető eljárások

A hasi ultrahangvizsgálat a leginkább alkalmazott vizsgálat, amellyel detektálható a májparenchyma hyperechogenitása, a hepatomegalia, de finomabb májelzsírosodást nem tud differenciálni, és nem tudja elkülöníteni az egyszerű steatosist a NASH-tól és a májfibrosistól [7]. A nem kontrasztos komputertomográfia (CT) a májparenchyma hipodenzitását mutatja a léppel történő összehasonlításban. A CT nem tud differenciálni a NAFLD különböző stádiumai között. A mágneses rezonanciás képkeltetés (MRI) érzékenyebb, mint a CT a májsteatosis diagnosztizálására. Hepaticus trigliceridtartalmat is meg lehet határozni MR-vizsgálattal (MR-spektroszkópia). Egyszerű eljárás a fibroszken vizsgálat, amely a máj zsírtartalmát méri. Az ultrahanghullámok elnyelődését méri, ami arányos a máj zsírtartalmával. Újabb MRI-technika a proton density fat-fraction (PDFF), amely képes meghatározni a máj zsírtartalmát, és korrelál a NAFLD szövettani állapotával. A betegség fibrosisba való átmenete során csökken a steatosis mértéke és ezt PDFF által lehet követni [40]. Hazánkban is elérhető az elasztográfia, amely számos hasznos információt adhat a szövetek keménységére vonatkozóan, ami a hagyományos vizsgálati módszerekkel nem volt elérhető.

Hisztológia

A máj szövettani vizsgálata a „gold standard” a NAFLD és NASH diagnosztikában [41]. A metszetben a májsejtek ballonszerűen felfúvódtak, zsírcseppekkel kitöltöttek. Az elzsírosodás aránya a folyamat progressziójának mértéke szerint változó, de a kötőszövetes felszaporodás (fibrosis) általában már korán jelen van. A NASH-t a steatosis, a felfúvódásos degeneráció és a gyulladás jellemzi, amely utóbbi elsősorban az acinusokat és néha a portalis traktust érinti. Amikor a kórkép progrediál, a portalis gyulladás súlyosabbá válik, portalis és periportal fibrosis alakul ki. Ezután fibroticus septumok képződését lehet látni, végül kialakul a macronodularis vagy kevert típusú májcirrhosis. A NASH-hez kapcsolódó cirrhosist cryptogen cirrhosisként jelölik [42].

A NAFLD-hez kapcsolódó extrahepaticus kórformák

A NAFLD szisztémás kórkép, amely egy sor extrahepaticus megbetegedéssel is kapcsolatos [43]. Ilyenek a CVD (cardiovascular diseases), a krónikus vesebetegség, OSA

(obstructive sleep apnea), IBD (inflammatory bowel disease), Alzheimer-kór, osteoporosis, psoriasis, vastülterhelés, a thyreoideadiszfunkció és egyéb endocrinopathiák. A folyamat patofiziológiájának megértése „rendszerbiológiai megközelítésén” alapszik, ami figyelembe veszi a különböző fiziológiai rendszerek közötti kölcsönhatásokat [44]. *Patel és mtsai* 2017-es felmérése szerint a NAFLD-betegek között az MS prevalenciája 94%-os, a depresszió 44%-os, az ischaemiás szívbetegség 32%-os, az OSA szintén 32%-os gyakoriságú volt [45]. A halálozás okai NAFLD/NASH-ban elsősorban a CVD, colorectalis carcinoma és egyéb malignus folyamatok, májbetegségek [46].

Metabolikus szindróma/T2DM

A máj nemcsak passzív célszerv, hanem hatással van az MS patogenezisére és szövödményeire is. Ugyanakkor a más szervekben, így a zsírszövetben, intestinalis gát- vagy immunrendszerben végbemenő patofiziológiai változások előmozdítóként szerepelnek a NAFLD progressziójában [47]. Az MS és a NAFLD kockázati tényezői azonosak [4]. *Hyötyläinen és mtsai* kiemelik, hogy a zsírtelenség a máj szerkezetét károsítja, csökken a metabolikus alkalmazkodóképesség. A növekvő metabolikus stressz és a metabolikus adaptáció elvesztése együttesen járulnak hozzá a közös patogén folyamathoz, ami a NAFLD-vel együtt járó különböző kórképek kialakulását segíti elő. A túlzott zsírtelenség postprandialis hyperglykaemiát okoz, ez tovább fokozza az inzulin kiáramlását, ami viszont növeli a májban és a β -sejtekben a lipogenezist. Megindul a májból a triacilglicerol kiáramlása számos szervbe, így a β -sejtekbe és a pancreasba is [48]. A nem alkoholos elzsírosodott pancreas (non-alcoholic fatty pancreas disease – NAFPD) prevalenciája 35% körüli. A NAFPD-nek szignifikáns összefüggése van metabolikus faktorokkal, és feltehetően fontos szerepe van malignus betegségek kialakulásában is [49].

NAFLD és cardiovascularis kockázat

Ma már bizonyított tény, hogy az ischaemiás szívbetegség vezető halálok NAFLD-betegekben.

Igazolódott, hogy oki kapcsolat áll fenn a NAFLD, valamint a szív- és érrendszeri betegségek között. A CVD-s kórfolyamatban részt vesz az IR szimpatikus túlműködés, endothelialis diszfunkció, atherogen dyslipidaemia, alacsony fokozatú gyulladás, amelynek eredménye a felgyorsult atherosclerosis, coronariascerosis, a carotis intima-media megvastagodás. Kínai szerzők számos, 1965–2015 közötti orvosi adatbázist néztek át, és szoros összefüggést találtak a NAFLD és CVD között [50]. Hasonló összefüggést találtak más szerzők is a NAFLD és a CVD között, a patomechanizmust is hasonlóan magyarázták [51]. *Yoshitaka és mtsai* azt vizsgálták, hogy az obesitas vagy a NAFLD a fontosabb kockázati tényező CVD-re. Megállapították, hogy a NAFLD jelenléte meghatáro-

zóbb, mint a túlsúly. Lehetségesnek tartják, hogy a máj elzsírosodása mellett az epicardiumba történő ectopiás zsírlerakódás hozzájárul a CVD-hez. Érdekes, hogy a nem túlsúlyos NAFLD-betegek CVD iránti kockázata nagyobb, mint a túlsúlyos NAFLD-betegeké. *Összefoglalva*: Úgy tűnik, hogy a fokozott CVD-kockázatban a kóros zsírtárolás, az IR és a gyulladás a döntő tényezők [52, 53]. Meggyőzően bizonyított a kapcsolat a NAFLD, valamint a szubklinikus myocardialis remodeling és diszfunkció, a szívbillentyű-betegség és a pitvarfibrilláció között. A NAFLD kapcsolatban áll a szívritmus szabályozta megnyúlt QT-szakasszal és a pitvari fibrillációval T2DM-betegekben [54]. *Mantovani és mtsai* 330 olyan ambuláns T2DM-beteget vizsgáltak, akiknek korábban nem volt pitvarfibrillációja, végállapotú vesekárosodása, illetve ismert májbetegsége. E betegeket két éven át monitorozták. Ventricularis arrhythmiának definiálták, ha nem volt állandó a ventricularis tachycardia vagy nem volt 30-nál több kamrai extraszisztolé (premature ventricularis komplexek) óránként. Összehasonlítva NAFLD-mentes és a NAFLD-betegeket, az utóbbiakban 3,5-szer nagyobb volt a ventricularis arrhythmiák gyakorisága. Ez az összefüggés szignifikáns maradt, ha hozzáigazították nemhez, életkorhoz, testtömegindexhez, dohányzáshoz, magas vérnyomáshoz, CVD-hez, billentyűbetegséghez, idült vesebetegséghez, COPD-hez, az alkalmazott gyógyszeres kezeléshez és a bal kamrai ejekciós frakcióhoz. A szerzők elsőként mutatták ki, hogy a NAFLD függetlenül kapcsolódik a nagy kockázatú korai kamrai arrhythmiákhoz T2DM-betegekben [55].

Gyulladásos bélbetegségek

Mind a gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease – IBD), mind a nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) prevalenciája meredeken emelkedett az utóbbi évtizedekben. Gyakori az IBD-betegekben a NAFLD. Mind az IBD, mind a NAFLD kialakulásában több genetikai polimorfizmus játszik szerepet, azonban eddig nem találtak olyan genetikai predispozíciót, amely e két kórkép közös genetikai hajlamosító tényezőire utalna. Az IBD meghatározó tényezői az inflammatio és a diszbiózis. Az intestinalis mikrobióta kulcsszereplő az IBD kórereditében. NAFLD kialakulása IBD-betegekben bizonyos betegség-specifikus tényezők alapján megjósolható. Közéjük tartozik az IBD aktivitása, időtartama, korábbi vékonybélműtét, szteroid- vagy anti-TNF- α -kezelés. Az IBD kórereditét ma még csak részben értjük [56]. Diszbiózisban a belek fokozott permeabilitása elősegíti a vékonybél baktériumflórájának túlnövekedését, így a bélmikrobióta patogenetikai kapocs lehet az IBD és a NAFLD között, az aktív gyulladásos folyamat serkenti a máj elzsírosodását. Számos egyéb kockázati tényező is elősegíti a NAFLD kifejlődését, mint a béldiszbiózis ismétlődő relapsusa és hepatotoxicus szerek. Oxidatív stressz szintén patogén tényező mind NAFLD-ben, mind IBD-ben [57].

NAFLD és Alzheimer-kór (AD)

Az AD degeneratív metabolikus betegség, amelyet agyi IR és inzulinhiány okoz. Patofiziológiai sajátosságai megegyeznek a diabetesben és NAFLD-ben megismertekkel. Jellegzetes sajátosságai, az A β -42 (amiloidképzést elősegítő peptid) akkumulációja és az aberráns foszforilált tau az agyi IR következményei. További patológiai eltérések a fehérállomány atrofíája, a demielinatio, a leukoaraiosis, a non-A β -42 microvascularis betegség, mitochondrialis diszfunkció, a gliosis, a neuroinflammatio és a szinapszisok elvesztése stb. [58]. Számos tény bizonyítja az összefüggést az MS, diabetes, obesitas, NAFLD, az AD és egyéb neurodegeneratív kórképek kialakulása között. Az agyi inzulinrezisztencia serkenti a neurodegeneratív folyamat kaskádját, amit a ROS (reaktívoxigén-species) felszaporodása tovább súlyosbít. Mindehhez hozzájárul a metabolikus diszfunkció, neuroinflammatio, a felgyorsult apoptózis és a kóros zsírsavcsere. Az AD és MS kifejlődésében a mitochondrialis diszfunkció meghatározó szerepet játszik. A mitochondrialis DNA mutációja, toxinok, HFD, a glükotoxicitás, mind hozzájárulhatnak a mitochondrialis működés zavarához. Ezek a halmozott káros hatások közös patogenetikai tényezők mind neurodegeneratív betegségekben, mind MS-ben és diabetesben [59]. *Do-Geun Kim és mtsai* vizsgálták a NAFLD okozta májgyulladás szerepét az AD patogenezisében. A HFD ismerten fokozza az AD kialakulásának kockázatát, ezért WT („vad típusú”) és APP-Tg egereket (AD transzgenikus egérmodell) standard vagy magas zsírtartalmú diétán tartottak kettő-öt hónapig vagy egy éven át, hogy előidézzék a NAFLD-t. APP-Tg egerek egy másik csoportjában a HFD-t két hónap után abba hagyták és standard diétára tértek vissza további három hónapig. A NAFLD heveny fázisában WT és APP-Tg egerekben szignifikáns májgyulladás alakult ki. Ezzel egyidejűleg az agyban nagyszámú aktivált mikroglia sejt, fokozott gyulladásos citokinprofil és a Toll-like receptor fokozott expressziója volt kimutatható. Krónikus NAFLD az AD patológiai jeveit indukálta mind WT, mind APP-Tg egerekben, valamint gyorsította a neuronális apoptózist. E megfigyelések igazolták, hogy krónikus gyulladás az agyon kívül, genetikai predispozíció nélkül is elégséges, hogy neurodegenerációt indítson meg az agyban [60].

Obstruktív alvási apnoe/hypoventilációs szindróma

Számos klinikai megfigyelés igazolja, hogy az OSA és a NAFLD szorosan összefügg egymással. Mindkét kórformában hasonlóak vagy azonosak a kiváltó tényezők, mint az elhízás, az IR, a gyulladás, ezekhez OSA-ban az intermittáló hypoxia járul hozzá. Ismeretes, hogy az OSA fokozott kockázatot jelent szív- és érrendszeri betegségek iránt, és egyre bizonyosabb, hogy kockázati tényezőt jelent metabolikus betegségek kialakulásához, így a

NAFLD-hoz is. *Petta és mtsai* mérsékeltén obesus egyének között vizsgálták az OSA és a NAFLD közötti összefüggést [61]. Kiderült, hogy az OSA szorosan összefüggött a májsteatosisal és a karotisatherosclerosis mértékével. Korszerű felfogás szerint mind a NAFLD, mind az OSA/hypoventilációs szindróma az MS klinikai spektrumának részei. A kapcsolat biokémiai alapját az OSA-ban meghatározó szerepet játszó hypoxia jelenti. Globális légzési elégtelenségben, amely jellemző az OSA-ra, az oxigén parciális nyomása <70 Hgmm, szaturációja <90% (hypoxia), a PaCO₂>45 Hgmm (hypercapnia). OSA-ban a hypoxia a NAFLD májkárosodással összefüggő független markere. A hypoxaemiás stressz serkenti a reoxigenizációt (intermittens hypoxia), ami ROS-t generál, szimpatikus aktivációval és gyulladással. A hypoxia károsítja a máj sokirányú működését, megnöveli az ALT és más májenzimek szérumbeli koncentrációja. Az OSA kezelése CPAP-pal (kontinuális pozitív légnyomás) nemcsak a globális légzési elégtelenséget javítja, hanem a máj működését is, csökkenti az ALT szérumbeli koncentrációját [62]. Az intermittáló hypoxia (IH), ami az alvási apnoe súlyosságának kóreltani jellemzője, lineáris összefüggést mutatott a NAFLD súlyosságával májbiopsziában. Ez arra utal, hogy az IH felgyorsítja a májsteatosiszt azáltal, hogy fokozza a zsírszövet lipolízisét, az FFA beáramlását a májba és a zsírok hepaticus bioszintézisét [63]. Kínai szerzők összefüggést találtak az OSA súlyossága és a máj zsírintex index között. Minél súlyosabb volt az alvási apnoe, annál magasabb volt az elzsírosodási index (>60). A zsírintex hasznos biológiai jelzője a NAFLD súlyosságának OSA-betegekben. Alacsony fokozatú gyulladás, oxidatív stressz és ectopiás zsírlerakódás közös jellemzői a krónikus obstruktív tüdőbetegségnek (COPD) is, és hozzájárulnak a NAFLD kialakulásához [64]. *Vigliano és mtsai* validált, noninvazív módszereket alkalmaztak a steatosis, a NASH és a májfibrosis vizsgálatára. A biológiai paraméterek tartalmazták a komplett lipidprofil és a gyulladási markereket is. Multivariáns analízissel szignifikáns összefüggés mutatkozott a nemmel, BMI-vel, a kezeletlen alvási apnoe-vel és az inzulinrezisztenciával. COPD-s betegekben a steatosis 41,4%-ban, a NASH 36,9%-ban és a fibrosis 61,3%-ban fordult elő. Steatosisos betegekben magasabbak voltak a tumornekrozis-faktor- α - (TNF- α -) szintek, a NASH-betegekben emelkedett leptinszinteket mértek. A szerzők szerint a NAFLD szignifikánsan jelen van COPD-s betegekben és hozzájárulhat a kardiometabolikus társbetegségek kialakulásához [65].

NAFLD és krónikus vesebetegség

A NAFLD és krónikus vesebetegség közötti közvetlen kauzális kapcsolatot számos tanulmány igazolja. A NAFLD-ban az IR és a vele járó dyslipidaemia, felszaporodott gyulladási citokinek, prothromboticus és profibrogenicus faktorok ér- és vesekárosodásokat okoznak, és megerősítik a kapcsolatot a NAFLD és az idült – első-

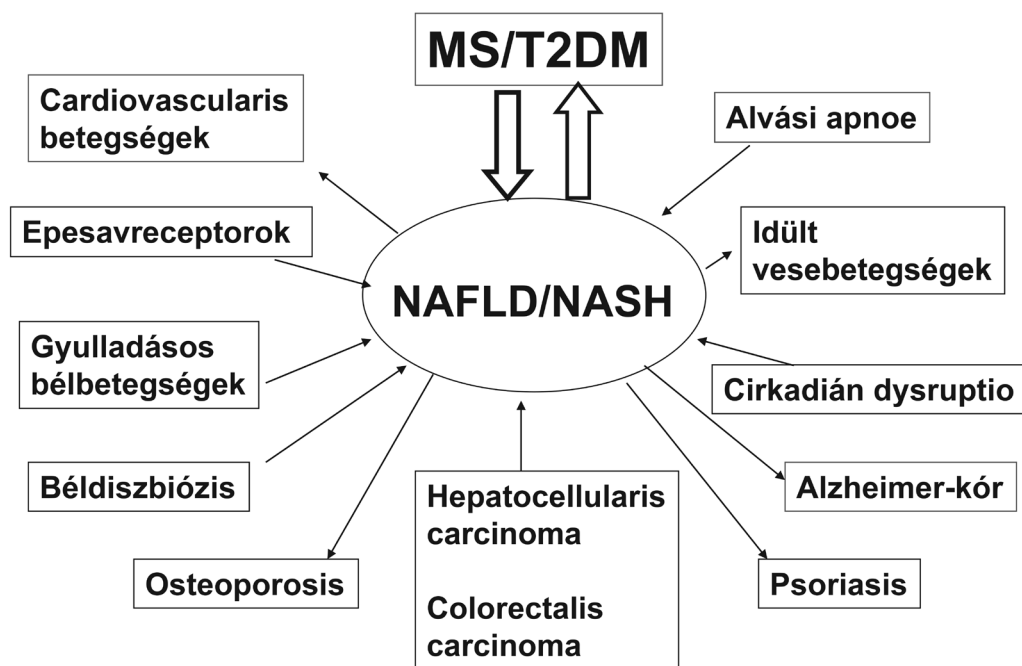
sorban diabetes okozta – vesekárosodás között. *Targher és mtsai* kimutatták, hogy mind T1DM-ben, mind T2DM-ben oki kapcsolat van a vesekárosodás, a retinopathiás szövödmények és a NAFLD között. Hangsúlyozzák, hogy a NAFLD speciális „gyulladásos környezetet” teremt, amelyben a proinflammatorikus citokinek közvetítik a kóros folyamatok kialakulását számos szervben, így a vesékben is. Kiemelik, hogy a NASH állapotában a károsodások a vesékben kifejezettebbek, mint steatosisban. Az oki kapcsolat NAFLD és idült vesebetegség között elsősorban a zsírmáj, még inkább a steatohepatitises máj hepatocytái által termelt citokinek, a TNF- α , TGF- β , a plazminogén aktivátor inhibitor, CRP, IL-6 és a csökkent adiponektinszint következménye [66–68].

NAFLD és osteoporosis

Yilmaz összefoglaló munkája számos kapcsolódási utat jelöl meg a NAFLD és az osteoporosis között. Sorra veszi mindazon citokineket, amelyek a NAFLD-es májból kerülnek a keringésbe. Elsősorban említi a TNF-alfát, az oszteoprotegerint (amely a TNF superfamily tagja), az oszteopontint, az oszteokalcint, a Fetuin A-t, amely utóbbinak szekréciója növeli az IR-t, számos metabolikus betegség kockázatát is növeli, ideértve a T1DM-et, T2DM-et, az MS-t, obesitást, hipertenziót. A NAFLD-ben növekszik a Fetuin-A hepaticus szintézise. A sok biokémiai anyag mellett elsősorban a fizikai aktivitás kedvező hatását említi, ami a NAFLD és BMD között a legfontosabb kapcsolat [69]. *Sinn és mtsai* tanulmányukban 7067 nő metabolikus és csontsűrűségekre vonatkozó paramétereit vizsgálták. Megállapították, hogy az IR-t (is) okozó oszteokalcinszint növekedése – egyéb paramérektől független – szoros összefüggést mutatott a NAFLD jelenlétével a vizsgált nőkben [70]. Osteoporosis az idült májbetegség nagy részét érinti, jelentősen befolyásolja a betegek élettartamát és életminőségét. Adatok szerint a krónikus májbetegség között mintegy 40%-nak volt patológiás osteoporotikus fracturája. Több vizsgálat alátámasztja, hogy a NAFLD-betegeknek alacsony a csontsűrűségük (low bone mineral density – LBD) és csökkent a D-vitamin-tartalmuk. Feltehető, hogy ennek egyik oka a májban termelődő egyes proteinek csökkent szekréciója [71]. Középkorú és idős kínaiakban a magasabb Fetuin-A-szintek összefüggtek a növekedett ALT- és AST-szintekkel és korreláltak a zsírintexszel. Ebben a vizsgálatban a Fetuin-A gátolta az inzulin kötődését a receptorához, IR-t okozott, dyslipidaemiával. A májzsírtartalom csökkenése a Fetuin-A-szint csökkenésével járt. Májbiopsziával igazolt NAFLD-betegekben a Fetuin-A-szintek mérsékeltén magasabbaknak mutatkoztak [72].

NAFLD és psoriasis

A psoriasis a bőr idült, immunmediált gyulladási betegsége, amely gyakran jár együtt egyéb szisztémás kórképekkel. A legújabb adatok szerint a psoriasis gyakrabban



3. ábra | A NAFLD/NASH kapcsolatrendszer

fordul elő MS-ben, ami együtt jár magas CVD-kockázattal. A kapcsolat e patológiás állapotok között az alacsony fokozatú gyulladáson alapszik. Egy ázsiai tanulmányban 439 psoriaticus beteget vizsgáltak. Közöttük 55,8%-ban észlelték a NAFLD jelenlétét és egyéb metabolikus rendellenességeket. A korai manifesztációjú psoriaticus betegek között a leggyakoribb észlelés az MS és a dyslipidaemia volt, míg a késői megjelenéssel a diabetes korrelált leginkább (3. ábra) [73].

Terápia

A közös patomechanizmus alapján legfontosabb az életmód/diéta változtatás, a glükóz- és lipidanyagcsere tartós normalizálása, a hepaticus trigliceridgazdag lipoprotein-clearance felgyorsítása (Syndecan-1). Kedvezőek a tapasztalatok az inzulinérzékenyítő (metformin, glitazonok) alkalmazásával. A mitokondriumok működésének helyreállítása PPAR alfa/gamma agonisták alkalmazásával ugyancsak biztatónak tűnik [74]. Az epesavreceptor- (FXR-, TGR5-) agonisták, így a szelektív epesav-agonista INT-777 és a még hatásosabb kettős epesavreceptor-serkentő INT-767, állatkísérletekben csökkentették a máj zsírtartalmát [26]. Ugyancsak reményt keltők az experimentális vizsgálatok az epesavtranszporter-gátlók, mint az apical sodium-dependent epesavval nyert korai adatok. A GLP-1-receptor-agonisták, a DPP-4-gátlók alkalmazása hasonlóan reményt keltők. Az SGLT-2-gátlók nemcsak a tubularis funkciót, hanem a krónikus vesebetegséget és a NAFLD-ot is előnyösen befolyásolják [75]. A CPAP (krónikus pozitív légúti nyomás) nemcsak a légzést javítja, hanem a

NAFLD-re is kedvező hatású. Probiotikumok adása a bélflóra befolyásolására szintén szóba jöhet [76].

Bariátrikus sebészet – még nem teljesen tisztázott – úton szintén előnyösnek mutatkozott [6]. A felsorolt terápiás lehetőségek egy része még nem került be a klinikus fegyvertárba.

Következtetések

1. A NAFLD az MS hepaticus manifesztációja, kialakulásában meghatározó szerepe van az IR-nek, dyslipidaemiának és az alacsony fokozatú gyulladásnak. Ezeket a kóros anyagcsere-változásokat mozgáshiány, túltáplálás, fizikai és szellemi inaktivitás indítja el, ami korunk súlyos társadalmi problémája. A kóros anyagcsere szervi károsodásokat indukál következményes működészavarral. A máj centrális szerepet foglal el az anyagcserében, ezért a májsejtek elzsírosodása, gyulladása, fibrosisa a folyamat progressziója mértékének megfelelően károsítja azok funkcióit, ez tovább rontja az anyagcserét, ami visszahat a szindróma/szisztéma többi „résztvevőjére”. Így kétirányú, egymást rontó kapcsolatok jönnek létre.

2. A NAFLD így létrejött ok-okozati összefüggései a diabéteszsel, cardiovascularis betegségekkel, vesével, OSA-val, egyes mentális betegségekkel, osteoporosissal, psoriasisal, érthetővé teszik az e betegekkel foglalkozó szakemberek számára, hogy a szisztéma valamely komponensének észlelése esetén az egyéb manifesztációkat is keresni, kezelni, gondozni kell. Például NAFLD-betegben kamrai ritmuszavar észlelésével és kezelésével a szívhalál megelőzhető lehet.

3. A fentiekből következik, hogy a NAFLD/MS ideális „kezelése” a megelőzés, egészségtudatos életmód-változtatás lenne. Ez összetársadalmi szinten különböző okokból teljességgel nem érhető el, ezért szükség esetén csak a kialakult kóros folyamatok normalizálására lehet törekedni a jelenleg rendelkezésre álló eszközökkel, amittől az életminőség javulása és az élettartam meghosszabbodása várható.

Anyagi támogatás: A szerzők nem részesültek anyagi támogatásban.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők a munkát 50-50%-os megosztásban végezték. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltség: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Tandra S, Yeh MM, Brunt EM, et al. Presence and significance of microvesicular steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2011; 55: 654–659.
- [2] Lau JK, Zhang X, Yu J. Animal models of non alcoholic fatty liver disease: current perspectives and recent advances. *J Pathol.* 2017; 241: 36–44.
- [3] Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980; 55: 434–438.
- [4] Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017; 37(Suppl 1): 81–84.
- [5] Wainwright P, Byrne CD. Bidirectional relationships and disconnects between NAFLD, and features of the metabolic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016; 17: 367.
- [6] Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol.* 2015; 7: 1450–1459.
- [7] Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745–750.
- [8] Van den Berg EH, Amini M, Schreuder TC et al. Prevalence and determinants of non-alcoholic fatty liver disease in lifelines: a large Dutch population cohort. *PLoS One* 2017; 12: e 0171502.
- [9] Liu M, Wang J, Zeng J. Association of NAFLD with diabetes and the impact of BMI changes: A 5-year cohort study based on 18,507 elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 1309–1316.
- [10] Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Bellentani S, et al. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42: 44–52.
- [11] Giorgio V, Prono F, Graziano F, et al. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr.* 2013; 13: 40.
- [12] Sabath E, Báez-Ruiz A, Buijs RM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a consequence of autonomic imbalance and circadian desynchronization. *Obes Rev.* 2015; 16: 871–882.
- [13] Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010; 53: 372–384.
- [14] Foghsgaard S, Andreasen C, Vedtofte L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is prevalent in women with prior gestational diabetes mellitus and independently associated with insulin resistance and waist circumference. *Diabetes Care* 2017; 40: 109–116.
- [15] Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 2467–2474.
- [16] Day CP, James OF, Yuan L. Steatohepatitis: A tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998; 114: N842–N845.
- [17] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA, et al. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65: 1038–1048.
- [18] Yuan L, Bambha K. Bile acid receptors and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2015; 7: 2811–2818.
- [19] Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* 1999; 284: 1362–1365.
- [20] Claudel T, Staels B, Kuipers F. The Farnesoid X receptor: a molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 2020–2030.
- [21] Schreuder TC, Marsman HA, Lenicsek M, et al. The hepatic response to FGF19 is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010; 298: G440–G445.
- [22] Fickert P, Fuchsbichler A, Moustafa T, et al. Farnesoid X receptor critically determines the fibrotic response in mice but is expressed to a low extent in human hepatic stellate cells and periductal myofibroblasts. *Am J Pathol.* 2009; 175: 2392–2405.
- [23] Uriarte I, Fernandez-Barrena MG, Monte MJ, et al. Identification of fibroblast growth factor 15 as a novel mediator of liver regeneration and its application in the prevention of post-resection liver failure in mice. *Gut* 2013; 62: 899–910.
- [24] Zhang Y, Ge X, Heemstra LA, et al. Loss of FXR protects against diet-induced obesity and accelerates liver carcinogenesis in ob/ob mice. *Mol Endocrinol.* 2012; 26: 272–280.
- [25] Eggink HM, Soeters MR, Pols TW. TGR5 ligands as potential therapeutics in inflammatory diseases. *Int J Interferon Cytokine Mediat Res.* 2014; 2014: 27–38.
- [26] Pathak P, Liu H, Boehme S, et al. Farnesoid X receptor induces Takeda G-protein receptor 5 cross-talk to regulate bile acid synthesis and hepatic metabolism. *J Biol Chem.* 2017; 292: 11055–11069.
- [27] Halmos T, Suba I. Physiological patterns of intestinal microbiota. The role of dysbacteriosis in obesity, insulin resistance, diabetes and metabolic syndrome. [A bélbakteriéta élettani jellemzői és a dysbacteriosis szerepe az elhízásban, inzulinrezisztenciában, diabetesben és metabolikus szindrómában.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 13–22. [Hungarian]
- [28] Janssen AWF, Houben T, Katiraei S, et al. Modulation of the gut microbiota impacts nonalcoholic fatty liver disease: a potential role for bile acids. *J Lipid Res.* 2017; 58: 1399–1416.
- [29] Mazzocchi G, Vinciguerra M, Oben J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: the role of nuclear receptors and circadian rhythmicity. *Liver Int.* 2014; 34: 1133–1152.
- [30] Adamovich Y, Rousoo-Noori L, Zwihaft Z, et al. Circadian clocks and feeding time regulate the oscillations and levels of hepatic triglycerides. *Cell Metab.* 2014; 19: 319–330.
- [31] Reinke H, Asher G. Circadian clock control of liver metabolic functions. *Gastroenterology* 2016; 150: 574–580.
- [32] Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, et al. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis.* 2010; 28: 155–161.
- [33] Petäjä EM, Yki-Järvinen H. Definitions of normal liver fat and the association of insulin sensitivity with acquired and genetic NAFLD – A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2016; 17: 633.
- [34] Luukkonen PK, Zhou Y, Sädevirta S, et al. Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64: 1167–1175.
- [35] Xu R, Tao A, Zhang S, et al. Association between patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) polymorphisms and nonalcoholic fatty liver disease: a HuGE review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015; 5: 9284.

- [36] Pár A, Pár G. Advances in the pathogenesis of non alcoholic fatty liver disease. [Újabb adatok a nem alkoholos zsírmáj patogenezi-séhez.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 882–894. [Hungarian]
- [37] Choudhury J, Sanyal AJ. Clinical aspects of fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2004; 24: 349–362.
- [38] Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol.* 2012; 56: 234–240.
- [39] Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. *Am Fam Physician* 2006; 73: 1961–1968.
- [40] Permutt Z, Le TA, Peterson MR, et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease – MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36: 22–29.
- [41] Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The liver disease of our age? *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 9072–9089.
- [42] Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017; 37(Suppl 1): 85–89.
- [43] Adams LA, Anstee QM, Tilg H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease, and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 2017; 66: 1138–1153.
- [44] Petta S, Valenti L, Bugianesi E, et al. A “systems medicine” approach to the study of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2016; 48: 333–342.
- [45] Patel PJ, Hayward KL, Rudra R, et al. Multimorbidity and polypharmacy in diabetic patients with NAFLD: implications for disease severity and management. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6761.
- [46] Van Wagner LB, Rinella ME. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Hepatol Rep.* 2016; 15: 75–85.
- [47] Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014; 28: 637–653.
- [48] Hyötyläinen T, Jerby L, Petäjä EM, et al. Genome-scale study reveals reduced metabolic adaptability in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun.* 2016; 7: 8994.
- [49] Lesmana CR, Pakasi LS, Inggiani S, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15: 174.
- [50] Wu S, Wu F, Ding Y, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and metaanalysis. *Sci Rep.* 2016; 6: 33386.
- [51] Patil R, Sood GK. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017; 8: 51–58.
- [52] Yoshitaka H, Hamaguchi M, Kojima T, et al. Nonoverweight nonalcoholic fatty liver disease and incident cardiovascular disease. A post hoc analysis of a cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6712.
- [53] Fukuda T, Hamaguchi M, Kojima T, et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on incident type 2 diabetes mellitus in non-overweight individuals. *Liver Int.* 2016; 36: 275–283.
- [54] Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 1724–1745.
- [55] Mantovani A, Rigamonti A, Bonapace S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-hour Holter monitoring. *Diabetes Care* 2016; 39: 1416–1423.
- [56] Bessissow T, Le NH, Rollet K, et al. Incidence and predictors of nonalcoholic fatty liver disease by serum biomarkers in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22: 1937–1944.
- [57] Chao CY, Battat R, Al-Khoury A, et al. Co-existence of non-alcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease: A review article. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 7727–7734.
- [58] De la Monte SM. Insulin resistance and neurodegeneration: progress towards the development of new therapeutics for Alzheimer’s disease. *Drugs* 2017; 77: 47–65.
- [59] Jha SK, Jha NK, Kumar D, et al. Linking mitochondrial dysfunction, metabolic syndrome and stress signaling in neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1863: 1132–1146.
- [60] Kim DG, Krenz A, Toussaint LE, et al. Non-alcoholic fatty liver disease induces signs of Alzheimer’s disease (AD) in wild-type mice and accelerates pathological signs of AD in an AD-model. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 1.
- [61] Petta S, Marrone O, Torres D, et al. Obstructive sleep apnea is associated with liver damage and atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2015; 10: e0142210.
- [62] Destors M, Tamisier R, Galerneau LM, et al. Pathophysiology of obstructive sleep apnea syndrome and its cardiometabolic consequences. *Presse Med.* 2017; 46: 395–403.
- [63] Mirrakhimov AE, Polotsky VY. Obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver disease: is the liver another target? *Front Neurol.* 2012; 3: 149.
- [64] Chen X, Lin X, Chen LD, et al. Obstructive sleep apnea is associated with fatty liver index, the index of nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 28: 650–655.
- [65] Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2017; 49: pii: 1601923.
- [66] Targher G, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13: 297–310.
- [67] Targher G, Bertolini L, Chonchol M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2010; 53: 1341–1348.
- [68] Orlic L, Mikolasevic I, Bagic Z, et al. Chronic kidney disease, and non-alcoholic fatty liver disease – Is there a link? *Gastroenterol Res Pract.* 2014; 83: 798–801.
- [69] Yilmaz Y. Non-alcoholic fatty liver disease and osteoporosis – clinical and molecular crosstalk. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36: 345–352.
- [70] Sinn DH, Gwak GY, Rhee SY, et al. Association between serum osteocalcin levels and non-alcoholic fatty liver disease in women. *Digestion* 2015; 91: 150–157.
- [71] Eshraghian A. Bone metabolism in non-alcoholic fatty liver disease: vitamin D status and bone mineral density. *Minerva Endocrinol.* 2017; 42: 164–172.
- [72] Huang Y, Huang X, Ding L, et al. Serum fetuin-A associated with fatty liver index, early indicator of nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1517.
- [73] Xu X, Su L, Gao Y, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and related metabolic comorbidities was associated with age at onset of moderate to severe plaque psoriasis: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2017; 12: e0169952.
- [74] Kersten S, Stienstra R. The role and regulation of the peroxisome proliferator activated receptor alpha in human liver. *Biochimie* 2017; 136: 75–84.
- [75] Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, et al. Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on liver function tests in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res.* 2017; 47: 1072–1078.
- [76] Hagymási K, Lengyel G. Non-alcoholic steatosis/steatohepatitis – 2010. [Nem alkoholos steatosis/steatohepatitis – 2010.] *Orv Hetil.* 2010; 47: 1940–1945. [Hungarian]

(Halmos Tamás dr.,
Budapest, Kikelet u. 43/B, 1125
e-mail: fishwash@t-online.hu)