

Az endokrin rendszer szerepe a nem alkoholos zsírmáj kialakulásában

HAGYMÁSI KRISZTINA DR. ■ REISMANN PÉTER DR.
RÁCZ KÁROLY DR. ■ TULASSAY ZSOLT DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest
Magyar Tudományos Akadémia Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

A nem alkoholos zsírmáj a leggyakoribb májbetegség metabolikus szindrómában. Kialakulása összetett, többtényezős, döntően az inzulinrezisztencián alapuló folyamat, amelyben az endokrin rendszer eltérései is jelentősek. Több endokrinológiai megbetegedés okozhat zsírmáját, így például a hypothyreosis, hyperlipidaemia és elhízás révén vezethet nem alkoholos steatohepatitis kialakulásához. A felnőttkori növekedési hormon-hiány szintén elhízást, a metabolikus szindrómához hasonló anyagcsere-rendellenességet okoz. A hypercortisolismus is a metabolikus szindrómára jellemző jegekkel társul. Addison-kóros betegekben is gyakran kismértékű a májenzimek aktivitása. A nem alkoholos zsírmáj kétszer gyakoribb postmenopausában, mint premenopausában, a női nemi hormonpótló kezelés csökkenti ugyanakkor a májelzsírosodás kockázatát. Az inzulinrezisztencia, a 2-es típusú cukorbetegség, az alvási apnoe, a szív-ér rendszeri betegségek és a nem alkoholos zsírmáj is gyakoribb polycystás ovarium szindrómában. Férfiakban a csökkent androgénszint, nőkben a hyperandrogenismus elhízás és inzulinrezisztencia révén vezethet nem alkoholos zsírmáj kialakulásához. A zsírsejtek által termelt hormonok (leptin, aciláció stimulálta fehérje és adiponektin) is szerepet játszhatnak a nem alkoholos zsírmáj kialakulásában. A cryptogen májbetegségek hátterében az endokrin rendszer eltéréseire is gondolnunk kell. A nem alkoholos zsírmáj és az endokrin rendszer összefüggésének megismerése bővítheti a jövőben a kezelés lehetőségeit.

Kulcsszavak: nem alkoholos zsírmáj, metabolikus szindróma, endokrin rendszer, növekedési hormon, hypothyreosis, polycystás ovarium, adipokinek

Role of the endocrine system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease

The most frequent liver disorder in metabolic syndrome is the nonalcoholic fatty liver disease. Its pathogenesis is a complex, multifactorial process, characterized by insulin resistance and involvement of the endocrine system. Hypothyroidism may lead to nonalcoholic steatohepatitis via hyperlipidemia and obesity. Adult patients with growth hormone deficiency have a metabolic syndrome-like phenotype with obesity and many characteristic metabolic alterations. The chronic activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis results in metabolic syndrome as well. Cushing's syndrome has also features of metabolic syndrome. Mild elevation of transaminase activities is commonly seen in patients with adrenal failure. Non-alcoholic steatosis is twice as common in postmenopausal as in premenopausal women and hormonal replacement therapy decreases the risk of steatosis. Insulin resistance, diabetes mellitus type 2, sleeping apnoe syndrome, cardiovascular disorders and non-alcoholic fatty liver disease are more frequent in polycystic ovary syndrome. Hypoandrogenism in males and hyperandrogenism in females may lead to fatty liver via obesity and insulin resistance. Adipokines (leptin, acylation stimulating protein, adiponectin) have a potential role in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver. The alterations of endocrine system must be considered in the background of cryptogenic liver diseases. The endocrine perspective may help the therapeutic approaches in the future.

Keywords: non-alcoholic fatty liver, metabolic syndrome, endocrine system, growth hormone, hypothyroidism, polycystic ovary syndrome, adipokines

(Beérkezett: 2009. október 1.; elfogadva: 2009. október 20.)

A nem alkoholos eredetű zsírmáj (NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease) szerzett metabolikus májbetegség, ahol az alkoholfogyasztásra jellemző szövettani eltérések vannak, ugyanakkor az alkoholfogyasztás kóros szerepe kizárható. A nem alkoholos zsírmáj a kóros

májműködés leggyakoribb oka. Az NAFLD a lakosság 10–24%-át érintő megbetegedés, míg annak egyik alcsoportja, a nem alkoholos steatohepatitis (NASH, non-alcoholic steatohepatitis), ahol a zsírfelhalmozódás mellett gyulladásos reakció is látható a májban, a lakosság

2–3%-ában fordul elő. Jelentőségét növeli az, hogy májcirrhosis, illetve májelégtelenség kialakulásához vezethet [1].

Az NAFLD a metabolikus szindrómával összefügg. A metabolikus szindrómában a nem alkoholos zsírmáj a leggyakoribb májbetegség. A metabolikus szindróma összetevőinek (elhízás, szénhidrátanyagcsere-zavar, magas vérnyomás, dyslipidaemia) számszerű növekedésével a gyulladás valószínűsége nő nem alkoholos steatosisban. A nem alkoholos steatohepatitis független és erős előrejelzője a metabolikus szindróma kialakulásának, valamint az NAFLD a már meglevő metabolikus szindróma kórjóról rontja. A nem alkoholos zsírmáj az endothelialis kóros működéssel, a carotisplakk előfordulásával, az intimavastagsággal, a szűrő jelleggel végzett EKG-n talált ischaemiás elváltozásokkal összefügg [2, 3, 4].

Mind a metabolikus szindróma, mind a nem alkoholos zsírmáj kialakulása összetett, többtényezős folyamat, amelynek kóreléttani alapja az inzulinrezisztencia.

Egyes hormonok, mint az inzulin, a tiroxin, a növekedési hormon, az ösztrogének vagy az androgének, a sejttanyagcserét, a test zsíreloszlását szabályozzák, így közvetve feltételezhető szerepük a metabolikus májbetegségek kialakulásában. Valószínű, hogy a cryptogen májbetegségek egy része endokrin működési rendellenességnek a következtében alakul ki.

Pajzsmirigy

A pajzsmirigyhormonok befolyásolják az anyagcsere-, illetve energiaegyensúlyt, s így a testsúlyt, a hőtermelést, a zsírbontást, a koleszterin- és epe-sav-metabolizmust is. A koleszterin- és triglicerid-anyagcsere fő helye a máj. A pajzsmirigyhormonok az LDL-jelfogók kifejeződését serkentik a májsejteken, növelik a lipidszintcsökkentő enzimek aktivitását, s ezáltal a LDL-szintet csökkentik. A HDL fő alkotója, az apolipoprotein-AI kifejeződését növelik. A pajzsmirigyhormonok a szénhidrátháztartást, valamint az inzulinérzékenységet is befolyásolják. A mitokondriumok képződését serkentik, s így a sejt oxidatív kapacitását növelik. A mitokondriumok a belső membrán lipidösszetételének megváltoztatásával, az oxidatív foszforiláció szétkapcsolása révén, az anyagcserét fokozzák [5].

A pajzsmirigyhormonok és jelfogóik számos fehérjekötő-jelfogó rendszerrel kölcsönhatásban állnak. A pajzsmirigyhormon-receptor- β és a máj-X-receptor például együttesen szabályozzák a koleszterin- és epe-savszintézist, valamint az energiahomoeosztázist [6].

A plazmatiroxin 5–10%-át a máj választja ki az epébe. A máj számos, a lipofil pajzsmirigyhormonok megkötésére képes plazmafehérjét termel. A pajzsmirigyhormonok több mint 99%-ban a tiroxinkötő fehérjéhez, a tiroxinkötő prealbuminhoz vagy az albuminhoz kötődnek a plazmában [7].

Hyperthyreosis

Hyperthyreosisban az összkoleszterin- és az LDL-koleszterin-koncentráció csökken a koleszterin fokozott kiválasztása, valamint az LDL gyorsult lebontása következtében. A HDL-koleszterin-koncentráció csökken vagy nem változik. A Lp(a)-ra gyakorolt hatás nem egyértelmű [8].

Kóros aminosztransferáz- (aszpartát-aminotranszferáz – AST, alanin-aminotranszferáz – ALT) aktivitásról a hyperthyreoticus betegek 27, valamint 37%-ában számolnak be [7], amely a perivenularis területek oxigénhiányára, a máj aránytalanul megnőtt oxigénszükségletére, s következményes fokozott véráramlásra vezethető vissza. Enyhe szövettani elváltozások gyakoriak (lobularis gyulladásos beszűrődés, Kupffer-sejt-hyperplasia), de beszámoltak centrizonális nekrozis okozta fulmináns májelégtelenségről is [7, 9].

Az alkalikus foszfatáz aktivitásának növekedése 64%-ban fordul elő, amelyért a fokozott csontforgalom is felelős. A gamma-glutamil-transzpeptidáz aktivitása, illetve a bilirubinkoncentráció növekedése nem haladja meg a normális érték 20%-át. Egyes esetekben a kezeletlen hyperthyreosis hosszú távon májsugor kialakulásához vezethet [10].

Thyreostaticus kezelés is gyakran okoz májkárosodást, májenzimaktivitás-emelkedést. Propiltiouracillal kezelték 30%-ában dózisfüggően növekszik az AST-, ALT-aktivitás a kezelést bevezető első hetekben, majd a dóziscsökkentéssel párhuzamosan mérséklődik [7]. Idiosyncrasiás perzisztáló hepatitis is kialakulhat. Carbimazol, metimazol alkalmazásánál a májműködés eltérései kevésbé gyakoriak [7].

Hypothyreosis

A hypothyreosist az LDL-, az apo-B- (apo-A-) szint növekedése jellemzi, a májfelszínen csökkent LDL-jelfogó-szám következtében. A HDL-koncentráció normális vagy emelkedett a koleszterinészter-transzfer fehérje és a hepatikus lipáz csökkent aktivitása miatt. Hypothyreosisban a plazmakoleszterin oxidációja is fokozott [8].

A hypothyreosisban szenvedő betegek 50%-ában észlelhető, szövettani elváltozások hiányában is, kóros májműködés [9]. Még enyhe hypothyreosisban is gyakran megfigyelhető GGT- és ALT-aktivitás-növekedés. A szubklinikus hypothyreosis gyakoribb metabolikus szindrómában szenvedőkben. NASH-ban kétszer gyakoribb a hypothyreosis. A pajzsmirigy csökkent működése ismeretlen eredetű májsejtrákban is gyakrabban fordul elő, mint az átlagnépességben [11].

A hypothyreosis a hyperlipidaemia és az elhízás révén felgyorsíthatja a steatosis steatohepatitisbe, később májsugorba, majd májrákba történő átalakulását. A pajzsmirigy csökkent működésekor a zsírszövetből a májba áramló szabad zsírsavban gazdag vér is felelős az elzsi-

rosodás kialakulásáért [10]. Állatkísérletek eredményei viszont arra utalnak, hogy a pajzsmirigy kisfokban csökkent működése jótékony hatása a máj kötőszövetes átalakulásának lassításában. A thyreostaticum metimazol alkalmazása a hepaticus encephalopathiát javította, a májkárosodást csökkentette epeútlekötött patkányokban [11]. Állatkísérletes eredmények alapján lehetséges, hogy az elsődleges pajzsmirigy-alulműködés a májműködés javulását, kevésbé gyakori elégtelenséget eredményezhet májsugorban. Felmerül, hogy kontrollált hypothyreosis létrehozása jótékony is lehet cirrhosisban, de ennek bizonyítására további vizsgálatok szükségesek [7].

Myxoedemás ascites

A hypothyreosis okozta myxoedema az ismeretlen eredetű ascites elkülönítő kórisméjében szerepel. Bár ritka (<1%), de nem elhanyagolható oka [12]. A myxoedemás ascites kórisméje a hasüri folyadék laboratóriumi vizsgálata alapján állítható fel: nagy fehérjetartalom (>2,5 g/dl), kis szérumszámú albuminarány (>1,1 g/dl), fehérvörsejtek kis száma, lymphocytaszaporulat.

Kialakulását korábban a jobbshívfél-elégtelenséggel hozták összefüggésbe, amelyet a szövettani vizsgálatok során leírt centrális congestív fibrosis támasztott alá, de más vizsgálatokban normális jobbshívfél-nyomásról számoltak be, s így a fokozott éráteresztő képességet tették felelőssé [7]. A hypothyreosis eredetű ascitist növekedett CA-125-szint jellemzi a szérumban, amely hormonpótlásra csökken. Az ascites hypothyreosisos eredetét bizonyítja, ha regresszió következik be pajzsmirigyhormon-pótlásra [11].

Hypothalamus és hypophysis

Növekedési hormon

A növekedési hormon (GH) felelős a gyermekkori egyenletes növekedésért, de anyagcserére kifejtett hatásai az egész élet során jelentősek. A növekedési hormon serkenti az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) termelődését a májban. Az IGF-1-termelés májsugorban csökken. A növekedési hormon anyagcserére kifejtett főbb hatásai: zsírbontás, növekedett vércukorszint, nagy inzulinkoncentráció, az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) aktivitásának serkentése, az energiaháztartás, az étvágy és a testsúly szabályozása [11].

A GH az STAT5A és STAT5B átiró tényezők aktiválásával a májban több fontos gén (DNS-javító fehérjék: Gadd45, Apen; jelfogók: Egfr; proteázok: Mtl-mmp; anyagcsere-szabályozók: Mct1, Igfl, Igfbp3, Fabp) átiródását serkenti [13, 14]. Számos, főleg a zsír- és energia-egyensúlyban szerepet játszó gén átiródását is befolyásolja: glükóz-6-foszfátáz, piruvát-dehidrogenáz, fumarát-hidratáz, fruktóz-1,6-biszfoszfátáz, enoil-

KoA-hidratáz, 3-ketoacil-KoA-tioláz, 2,4-dienoil-KoA-reduktáz-1 [13].

A növekedési hormon fontos szerepet játszik a máj-regenerációban is egy nem IGF-1 által kifejtett úton [15].

A felnőttkori növekedési hormon-hiány adiposítással, csökkent izomtömeggel, a metabolikus szindrómához hasonló tünetegyüttessel, illetve anyagcsere-rendellenességekkel, valamint az érrendszeri szövődmények okozta emelkedett számú halálozással jellemezhető. Ezek az eltérések GH-pótlás hatására javulnak [16, 17]. Hypercholesterinaemia, hypertrigliceridaemia, a szénhidrát-anyagcsere zavarai (diabetes mellitus, kóros glükóztolerancia) gyakori eltérések felnőttkori növekedési hormon-hiányban [17, 18]. A GH-hiány progresszív májbetegséget okozó tulajdonságát valószínűsítik veleszületett hypopituitarismusban [11].

A csökkent GH-szint a nem alkoholos zsírmáj előrejelzője férfiakban. CT-vel igazolt zsírmáj gyakoribb GH-hiányban. A hypothalamus vagy a hypophysis működési zavara, különösen a felnőttkori GH-hiány, a nem alkoholos zsírmáj veszélyét, előrehaladását befolyásolja. A GH elválasztását a táplálkozás, az elhízás, a fizikai aktivitás, az ösztrogének is befolyásolhatják [10]. A GH-hiánnyal is jellemzett Alström-szindrómában a rekombináns humán GH- (rhGH-) kezelés előnyösen befolyásolta a testösszetételt, a lipidszinteket és az inzulinrezisztenciát, valamint a máj zsírtartalmát. Hat hónapos GH-kezelés felnőttkori GH-hiányban a kóros lipidszinteket javította, a májelzsírosodást mérsékelte az oxidatív stressz csökkentésével [11].

A növekedési hormon-kezelés a májenzim (transzamináz) -aktivitások átmeneti, enyhe, további vizsgálatokat nem igénylő növekedését is okozhatja [19].

Mellékvese

Mellékvesekéreg

A mellékvesekéreg-működés és a májműködés kapcsolata bonyolult és nem teljesen ismert. A mellékvesekéreg-elégtelenség kóros májműködési értékekkel jár egyébként elsődleges májbetegségben nem szenvedőkben is. Idült végstádiumú májbeteggek klinikai állapotát, kórjósolatát befolyásolja a mellékvese működési zavara.

A glükokortikoidok hatása az ubiquitaer glükokortikoid jelfogókon keresztül fejeződik ki. A jelfogó inaktív formájában a citoszolban helyezkedik el, a chaperonokkal komplexet képezve. A ligand kötődése után a jelfogó leválik komplexéről és a sejtmagba kerül, ahol specifikus gének átiródását szabályozza. A glükokortikoid jelfogó aktivációjakor nem genomikus útvonalak is aktiválódnak. A glükokortikoidok a glükoneogenezisben részt vevő enzimeket aktiválnak, a májból a glükózfelszabadulást serkentve hyperglykaemiát okoznak [10, 20]. A glükokortikoid-túlsúly inzulinrezisztenciát előidézve a glükóztoleranciát rontja: az inzulinfelszabadulást gátolja,

az izmok és a zsírszövet glükózfelvételét csökkenti [10]. A szervezet energiabevitelével összefüggő tanulást, memóriát és viselkedést is szabályozzák, a kalóriefelvételt serkentik, ugyanakkor csökkentik a fehérje formájában raktározott kalóriát [20].

Glükokortikoid-túlsúly

A hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely stressz kiváltotta idült aktivációja metabolikus szindrómára jellemző eltéréseket (zsírszövet-felhalmozódás, inzulinrezisztencia – hyperglykaemia, hyperlipidaemia) hozhat létre. Cushing-szindróma a metabolikus szindrómára jellemző jegyekkel is társul: centrális zsírszövet-felszaporodás a cseplecsben, illetve az inzulinrezisztencia következtében a májban. Hypercortisolismusban szenvedő betegekben az adrenalectomia az inzulinérzékenységet javítja. Szintetikus glükokortikoid (például dexamethason) -kezelés hyperinsulinaemiát okoz állatkísérletekben és humán vizsgálatokban [21]. Egyes vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy metabolikus szindrómában a plazmakortizolszint normális vagy alacsonyabb az egészségesekhez képest [22], amelynek magyarázatául szolgálna a zsír- és izomszövetben intracellulárisan az inaktív kortizont aktív kortizollá alakító 11-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz-1 (11- β -HSD1) fokozott aktivitása. Más klinikai vizsgálat azonban nem igazolta az enzim fokozott kifejeződését elhízott egyéneknél [21, 22, 23]. Aszelektív 11- β -HSD1-enzimgátlók a testsúlyt csökkentették, az inzulinérzékenységet javították, valamint a szív- és érrendszeri betegségek előrehaladását késleltették állatkísérletekben [24].

A glükokortikoidreceptorok antagonistái szerepet kaphatnak a cukorbetegség kezelésében. A szisztémás glükokortikoidantagonizmus nemkívánatos hatásait (például mellékvese-elégtelenség) megakadályozó májszelektív glükokortikoid-jelfogó blokkolók, glükokortikoid-jelfogó antagonisták epesav-konjugátumok lehetnek ígéretesek, bár még csak állatkísérletek eredményei ismertek. Az epesavak s a glükokortikoidok receptorszintű együtthatását bizonyítja a budesonid és urzodeoxikólsav jótékony együttes hatása idült cholestasisban, primer biliaris cirrhosisban [11].

Mellékvesekéreg-elégtelenség

mint a májkárosodás oka

Addison-kóros betegeknél gyakori a normális felső határértéket 1,5–3-szor meghaladó májenzim-aktivitás klinikai tünetek nélkül [25, 26, 27]. A szubklinikus Addison-kór az enyhe, mérsékelt transzaminázaktivitás-emelkedések oka lehet. Ezekben az esetekben a hormonpótlás (hidrokortizon, fludrokortizon) a biokémiai eltéréseket megszünteti [25, 27], s így a szövődményeket megelőzheti.

Az Addison-kóros betegek májenzimaktivitás-eltéréseinek oka nem pontosan ismert. A testsúlyváltozásnak, a megváltozott, csökkent májvértáramlásnak is szerepe lehet, bár Addison-kórban bekövetkező hemo-

dinamikai változások ritkán okoznak ischaemiás károsodást. Az immunfolyamatoknak is jelentőséget tulajdonítanak. Idült mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegek májszöveti mintájában, hasonlóan az autoimmun adrenalitishez, a portalis rendszer lymphocytás beszűrődését írták le, amely a csökkent kortikoszteroid-koncentrációra vezethető vissza. A citokinfelszabadulás okozta májsejtapoptózisnak is kóroki szerepe lehet a májműködési zavarban. A glükokortikoidoknak jótékony szerep jut az epesavakkal szembeni védelemben is [27]. Feltételezhető ezek alapján, hogy a kortizolhiány okozza a lymphocytás beszűrődést, a citokinfelszabadulást és az immunfolyamatok kiváltotta májkárosodást [27].

A dehidroepiandroszteron (DHEA), illetve szulfát-származéka (DHEAS) a szövetek oxidatív stresszel szembeni érzékenységét is befolyásolhatja. Az inzulin-szenzitivitást növelhetik, a lipidmetabolizmust szabályozó peroxiszómaproliferátor aktiválta receptor- α , valamint a fibrosisban szerepet betöltő prokollagén-I kifejeződését szabályozhatják. A DHEA és a DHEAS szintje Addison-kórban csökken, amely szerepet játszhat az NASH kialakulásában. Előrehaladott nem alkoholos steatohepatitisben a DHEAS csökkent szintjét mérték, amely szintén alátámasztja a DHEAS-hiány jelentőségét a NASH előrehaladásában [11].

Mellékvesevelő

A phaeochromocytomából kiáramló catecholaminok több lépésben ronthatják a szénhidrát-anyagcserét. A máj béta-adrenoreceptorain keresztül a glükoneogenezist és a glikolízist serkentik, a hasnyálmirigy béta-sejtjein az inzulinfelszabadulást gátolják. Ezenkívül az adrenalin az izomsejtek glükózfelvételét csökkenti. A szimpatikus idegrendszer a stellate-sejtek és az ovális sejtek megjelenésének módosításával a javítási folyamatokat szabályozza a májban (10, 11).

Jelenleg még nincs adat a mellékvesevelő hormonjainak szerepéről a nem alkoholos zsírmáj kialakulásában emberben [10].

Nemi hormonok

A májnak a károsító hatásra adott válaszát a keringő nemi hormonok szintje, valamint a nemihormon-jelfogók kifejeződése a májban határozza meg. Bár nincs egyértelmű különbség a két nem között a nem alkoholos zsírmáj gyakoriságában, a kockázati tényezők megoszlása nemfüggő. Egy áttekintő tanulmány [10] a férfiak gyakoribb érintettségére hívta fel a figyelmet. Az NAFLD kétszer gyakoribb postmenopausában, mint praemenopausában, valamint a hormonpótló kezelés csökkenti a májelzsírosodás kockázatát. Míg tizenévesekben az NAFLD kialakulásának a férfi:nő aránya 6:1, addig az arány ötvenévesekben 1:1-re csökken. A női nem NAFLD-ben a fibrosis kockázatát növeli [10, 11].

Ösztrogének

Az ösztrogének a lipidanyagcserében részt vevő több fehérje mRNS-ének kifejeződését befolyásolják. A 17-béta-ösztadiol közvetlenül hat a lipoprotein-lipázra, illetve a hormonérzékeny lipázra. A hormonérzékeny lipáz aktivitását közvetve, illetve más hormonok, a catecholaminok, a növekedési hormon, a glukagon elválasztásának fokozásával is serkenti. A 17-béta-ösztadiol a VLDL és a HDL szerkezeti apolipoproteinjeinek szintézisét is befolyásolja. Az apoB100 szintézisét csökkenti, míg az apoAI, apoBII termelését serkenti. Az apoAI-et, -II-t tartalmazó HDL-frakció szükséges a kilomikronok és a VLDL lebomlásához, valamint a máj felé történő közvetlen és közvetett koleszterintranszportozhoz. Az ösztrogének az apoC-III szintézisét is serkentik, a májlipáz termelését csökkentik a májsejtekben [28].

Az ösztrogének az energiahomeosztázist, a mitokondriumok szerkezetét, működését befolyásolják, serkentik az inzulinfelszabadulást, befolyásolják a növekedési hormon elválasztását, hatását, megelőzik a szövetek mikrokeringésének zavarát [11]. Az ösztadiol hatékony endogén antioxidáns, állatkísérletben a kötőszövetes átépülést gátolja. Gyengíti a redoxérzékeny átíró tényezők keletkezését, a májsejtek programozott sejthalálát, és a csillagsejtek aktivációját a reaktív oxigéngyökök termelődésének gátlásán keresztül [29]. Az ösztrogének növelik a bőr alatti zsírsejtek méretét és számát, gátolják a zsírbontást [30]. Ösztrogén-receptor- α és az ösztrogének szintézisére képtelen, aromatázkütiött egerekben inzulinrezisztencia, csökkent glükóztolerancia, a csökkent energiafelhasználás következtében életkorfüggő elhízás alakul ki. Postmenopausában gyakoribb a 2-es típusú cukorbetegség előfordulása, amelyet a hormonpótlás csökkent [31].

Ovariectomián átesett nők anyagcseréje lassúbb. A hasi zsírszövet felszaporodása, valamint a proinflammatorikus citokinek emelkedett szintje jellegzetes posztmenopauzában a keringő ösztrogének csökkent szintje miatt. Turner-szindrómában, amely X-kromoszómát érintő, ösztrogénhiányos állapotot előidéző genetikai megbetegedés, centrális elhízás és 40%-ban NAFLD jellemző. Az antiösztrogén tamoxifennel kezelt túlsúlyos, elhízott, metabolikus szindrómában szenvedő nőkben nagyobb az NASH kockázata. Az ösztrogénszintet meghatározó genetikai tényezőknek is szerepe lehet a tamoxifen kiváltotta NASH kialakulásában. A P450 aromatáz gén homozigóta inaktíváló mutációja következtében ösztrogénhiányos férfiakban metabolikus szindrómára jellemző jegyek – inzulinrezisztencia, steatohepatitis – alakul ki, amelyet ösztrogénkezelés javít [11].

Androgének

A normális androgénszint befolyásolja nemcsak a zsírmassza és a teljes testtömeg arányát, hanem a szénhidrát- és a lipidanyagcserét is. Férfiakban a csökkent androgénszint, nőkben a hyperandrogenismus elhízás és

inzulinrezisztencia révén vezethet nem alkoholos zsírmáj kialakulásához.

Orchidectomián átesett patkányokat az inzulinrezisztencia jellemzi, amelyet fiziológiás dózisú tesztoszteron adása javít, valószínűleg a testösszetétel megváltoztatása (testzsírtömeg csökkentése) és a keringő nem észterifikált zsírsavak szintjének csökkentése révén. Idősödő férfiakat az izomtömeg csökkenése, a zsírtömeg növekedése jellemzi a tesztoszteronszint csökkenése miatt. A hypoandrogenismus előre jelzi az inzulin- és a szénhidrátháztartás zavarát férfiakban, amely metabolikus szindróma, illetve a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásához vezethet. Tesztoszteronpótlás a hypoandrogenismust megszünteti, a zsigeri zsírszövet mennyiségét csökkenti, értágító hatásánál fogva koszorúér-betegségben szenvedő férfiakban a szívizom-ischaemiát javítja [32, 33, 34].

A nemihormon-kötő globulin (SHBG) a tesztoszteron megkötésével annak lebontását lassítja. Hypothyreosisban, hyperinsulinaemiával járó állapotokban a máj SHBG-termelése csökken, amelynek következménye a szabad nemi hormonok szintjének növekedése a plazmában. A csökkent SHBG-szint a 2-es típusú diabetes mellitus és a metabolikus szindróma kockázatával kapcsolatban van [10].

Polycystás ovarium szindróma (PCOS)

A zsír normális eloszlásához, anyagcseréjéhez normális androgén:ösztrogén arány szükséges férfiakban és nőkben egyaránt. A nemi hormonok arányának eltolódása gyakran kapcsolódik májbetegségekhez. A csökkent ösztrogénszint gyakran társul ösztrogénpótlásra megszűnő zsírmájjal és a metabolikus szindrómához hasonló megjelenéssel férfiakban. A növekedett androgénszint ovulációs és menstruációs rendellenességet okoz nőkben, súlyos esetben virilizációval járhat. Ezenkívül a hyperandrogenismus nőknél növeli a centrális elhízás, illetve a hozzá csatlakozó metabolikus eltérések: az inzulinrezisztencia, a nem alkoholos zsírmáj kockázatát is [11].

A polycystás ovarium szindróma gyakori, a praemenopausás nők 5–7%-át érintő kórkép. A rotterdami konszenzuskonferencia alapján a szindróma kóriszméje a következő 3 feltétel közül 2 jelenléte esetén állapítható meg: oligo- vagy anovuláció (oligomenorrhoea vagy amenorrhoea, vagy normális menstruációs ciklus és kis szérumpregesztéron-szint a ciklus 22–24. napján); a hyperandrogenismus klinikai (hirsutismus, acné, androgén alopecia) vagy biokémiai jelei (növekedett szérumtesztoszteron-szint vagy szabadandrogén-index, vagy dehidroepiandrosteron-szulfát-szint) és a polycystás ovarium ultrahangjelei, ha más egyéb hyperandrogen állapotot előidéző betegség nem áll fent [35, 36].

A polycystás ovarium szindrómát jellemző hyperandrogenismus hátterében a petefészkek teca-sejtjeinek intrinszik zavara, bizonyos esetekben a mellékvese fo-

kozott androgéntermelése, a hypothalamus-hypophysis tengely kóros gonadotropinfelszabadító hormon (GnRH) pulzációja és ennek következtében fokozott luteinizáló hormon elválasztása, s ezenfelül az inzulinrezisztencia áll együttesen [35]. A polycystás ovarium szindróma egyik központi eltérése az inzulin posztreceptor jelátvivő rendszerének a sérülése. A májban és a perifériás szövetben a tesztoszteront a hatékonyabb dihidrotesztoszteronná alakító 5- α -reduktáz kóros aktivitása is felelős a PCOS-betegeket jellemző hormoneltérésekért, s valószínűleg a nem alkoholos zsírmáj kialakulásáért is [11].

A PCOS-s nőknél a metabolikus szindróma előfordulása 4–7-szerese az életkornak megfelelő kontrollcsohoz viszonyítva, a betegek 40–50%-át érinti [36]. Az inzulinrezisztencia, a 2-es típusú cukorbetegség, az alvási apnoe, a szív-ér rendszeri betegségek és a nem alkoholos zsírmáj is gyakoribb PCOS-ben [35]. A PCOS-s nők lipázaktivitása a májban fokozottabb, az LDL-szintje magasabb a BMI-illesztett kontrollcsohoz viszonyítva. Ezek az eltérések inkább az elhízással, az inzulinszinttel függnek össze, mintsem az androgénkoncentrációval, amelyek inkább az inzulinrezisztencia kóros szerepét erősítik, mintsem a hyperandrogenizmust. A PCOS-t jellemző kis nemihormon-kötő fehérje és globulin szintje alacsony HDL-koleszterin-szinttel, nagy BMI-vel és a metabolikus szindróma kockázatával jár. Ennek következtében a PCOS fokozott szív-ér rendszeri kockázatot jelenthet [11, 35].

PCOS és májbetegség

A nem alkoholos zsírmáj gyakori PCOS-s nőknél. Kóros ALT-, AST-érték a PCOS-betegyek 15–30%-ában figyelhető meg, nagyobb BMI-vel, csípőkörfogattal, szérumtriglicerid-szinttel, összes koleszterin/HDL-koleszterin szinttel, inzulinrezisztenciával, nagyobb éhomi inzulinszinttel társul.

Polycystás ovarium szindrómában szenvedő nőkben az NAFLD előfordulása 41%, az inzulinrezisztencia gyakorisága 63% (vs. kontrollcsoport: 19%, 35,5%) [37]. Retrospektív vizsgálatban a zsírmáj 55%-os előfordulásáról számoltak be, s bár a testtömegindex és az inzulinrezisztencia az NAFLD kóros tényezői, a betegek 40%-a normális testtömegindexű volt [36]. Emelkedett transzamináz-aktivitású PCOS-betegyekben a szövettani vizsgálat NASH-t és fibrosist igazolt [11].

A PCOS kezelése nemcsak a hormonháztartás rendezését, hanem az anyagcsere-szövődmények kezelését is jelenti, amely, az NAFLD-hez hasonlóan, részben életmód-változtatásokat, részben gyógyszerek alkalmazását jelenti.

A polycystás ovarium szindrómában szenvedő nők első vonalbeli kezelése a testsúlycsökkentés diéta, illetve testmozgás révén. Alacsony ösztrogéntartalmú és antiandrogén hatású gesztagént tartalmazó orális anticoncipiens, illetve (habár nem engedélyezett, de széles körben alkalmazott) inzulinérzékenyítők a PCOS keze-

lésének részei, de a májszövetre kifejtett hatásai PCOS-betegyekben nem ismertek. Az etinilösztadiol hatásosabb a metforminnál a hyperandrogenizmus kezelésében, a menstruációs ciklus fenntartásában, az anyagcsere- és szív-ér rendszeri kockázat növelése nélkül. Inzulinérzékenyítő (metformin, rosiglitazon) és etinilösztadiol vagy ciproteron-acetát együttes alkalmazása a kóros endokrin és anyagcsere-elváltozásokra, valamint a klinikai tünetekre is jó hatással volt [11].

A metformin a szubklinikus gyulladásos állapotot csökkentette elhízott nőkben, amelyet a CRP-szint csökkenése mutatott. Metformin és clomiphen együttes adva nem volt hatékonyabb, mint külön-külön. A metforminnal megoszlanak a tapasztalatok terhességben. Egyes vizsgálatok nem igazolták spontán vetélést, illetve a gestációs diabétes megelőző hatását, míg más szerzők hatékonyak találták [11].

A tiazolidindionszármazék pioglitazon javította az inzulinérzékenységet, csökkentette a hyperandrogenizmust, és emelte az ovuláció arányát PCOS-betegyekben egy véletlenszerűen besorolt, placebóval ellenőrzött, kettős vak vizsgálatban. Mivel azonban a tiazolidindionok szív-ér rendszeri megbetegedést növelő hatásáról is beszámoltak, alkalmazása megfontolandó egyébként egészséges PCOS-betegyek esetében. Az inzulinérzékenyítők az inzulinhatást segítik életmód-változtatásokra nem reagáló nem alkoholos zsírmájban szenvedőkben, de egyelőre nincs olyan vizsgálat, amely hosszú távú egészségvédő hatásukat bizonyítaná PCOS-ben [11].

Egyes szerzők az aminoszferáz-, gamma-glutamilszferáz-, alkalikus-foszfátáz-aktivitás meghatározását, valamint hasi ultrahangvizsgálat elvégzését javasolják a májelzsírosodás szűrésére metabolikus szindrómában szenvedő PCOS-s nőkben. Fiatal, nem alkoholos zsírmájú beteg nők vizsgálatát is javasolják PCOS irányába [36, 37, 38].

Hasnyálmirigyenzimek

Inzulin

Az inzulin sejtmembránjelfogójához kötődése a jelfogó és számos szubsztrátjának foszforilációjának serkentésén keresztül jelátvivő rendszer működését indítja el, amelynek következtében a glikogénszintáz aktiválódik, valamint a glükózzátranszporter-4 beágyazódik a sejtmembránba a vázizomzatban és a zsírszövetben. Az inzulin a szabad zsírsavak sejtbe áramlását, illetve az apo-B termelését is serkenti. A hormonérzékeny lipáz, valamint a zsírszövet triglicerid-lipáz aktivitásának csökkentésével gátolja a zsírsav-felszabadulást a zsírsejtekből. A glikogénolízis, valamint a glükoneogenezis gátlásával csökkenti a máj glükóztermelését [39].

Az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia központi szerepet játszik a nem alkoholos zsírmáj kialakulásában [2]. A második típusú cukorbetegség és a nem alkoholos zsírmáj elfogadott kockázati tényezője. Az NAFLD előfordulása második típusú cukorbetegségben

30–50%, amely az inzulinrezisztencia okozta fokozott májzsírosodás következménye. Az emelkedett transzaminázaktivitás, GGT-szint a második típusú cukorbetegség kialakulásának jó előrejelzői. A diabeteses, nem alkoholos zsírmájban szenvedő betegek 50%-ában van jelen steatohepatitis, 19%-ában cirrhosis. A 2-es típusú diabetes mellitus az NASH, valamint a fibrosis előrejelzője NAFLD-ben. Diabetesesekben nagyobb az idült májbetegségek, a cirrhosis és a májrák okozta halálozás. A cukorbeteg májsugor okozta halálozása nagyobb, mint a szív- és érrendszeri betegségeké, a hepatocellularis carcinoma előfordulása négyszeres [10].

Glükagonszerű peptid-1 (GLP-1)

A GLP inkretint az L-sejtek termelik a vékonybélben. Az inzulinválasztást, a béta-sejt-proliferációt és újonképződést serkenti, a glükagonválasztást gátolja [40]. A peptid táplálékbevitel kiváltotta elválasztása magyarázatot ad arra a már régóta ismert különbségre, hogy azonos mennyiségű per os cukorra nagyobb mértékű inzulintermelés jelentkezik a vénás glükózterheléshez képest. Befolyásolja a táplálékbevitelt, valamint a testsúlyt. A gyomorürülést, a gyomorsav-elválasztást és az exokrin pancreas működését gátolja, tehát a vékonybél distalis részéből felszabaduló hormon a gyomor-bél rendszer proximalis részének működését befolyásolja. Az inkretinek kardioprotektív, neuroprotektív hatásuk mellett a tanulást és a memóriát is befolyásolják, a surfactant-termelést serkentik a tüdőben, enyhe húgyhajtó hatásúak [40]. A GLP-1-et az endothelialis sejtek által termelt dipeptidil-peptidáz-IV hatástalanítja [10].

A GLP-1-agonisták, a dipeptidil-peptidáz-IV-gátlók, a bioaktív GLP-1 az elhízás és a cukorbetegség új keletű kezelési lehetőségei [41, 42]. A GLP-1-jelfogó-agonista exendin-4 nem egyértelmű, hogy anorexigen vagy anyagcserehatásán keresztül a májzsírosodást visszafordította állatkísérletekben [10].

Adipokinek

A zsírszövet nemcsak mint energiatároló szövet, hanem mint endokrin szerv is jelentős. Az adipocitokinek a zsírszövetből, a zsírsejtekből, illetve a jelen lévő más sejtekből felszabaduló bioaktív molekulák [leptin, rezisztin, adiponektin, visfatin, illetve a zsírszövetet beszűrő gyulladásos sejtekből felszabaduló TNF- α , IL-6, MCP-5061 (CCL-2), IL-1] a véralvadást, a vérnyomást, a lipid- és szénhidrátháztartást, a gyulladást, valamint az érelmeszesedést befolyásolják [43, 44]. A zsírsejtek által termelt TNF- α , leptin, aciláció sekentette fehérje és adiponektin szerepet játszhat a nem alkoholos zsírmáj kialakulásában összetett, interaktív parakrin és endokrin módon [45].

Leptin

A leptin anorexigen peptid, fiziológiai hatásai az éhség szabályozása, az anyagcsere lassítása és a testsúlycsök-

kentés. A leptin a központi idegrendszerben az orexigen útvonalak gátlásával (neuropeptid Y, agouti-related peptide), az anorexigen útvonalak aktiválásával (proopiomelanokortin, kokain és amfetaminregulált transzkript) a táplálékfelvételt gátolja. A reproduktív és neuroendokrin működést is befolyásolja. Az inzulinérzékenységet növeli az AMP-kináz aktivációján keresztül. A zsírsav-oxidációt serkenti, s így a sejten belüli lipid-tartalmat csökkenti a vázizomzatban [46, 47]. A hasnyálmirigy β -sejt-működést közvetlenül, illetve a központi idegrendszeren keresztül közvetve is befolyásolja. Az inzulinszekréciót csökkenti, míg az inzulin a leptin termelését és a felszabadulását is serkenti („adipoinularis tengely”). [43]. Proinflammatorikus (T-sejt-aktiváció és citokinfelszabadulás serkentése, Th1-válasz segítése, NK-sejt-aktiváció és citokinfelszabadulás serkentése, neutrophilaktiváció, kemotaxis támogatása) és érrendszeri hatásai (endothel káros működés, vérnyomás-emelkedés, atherosclerosis) is jelentősek [44]. Az adiponektin kifejeződését serkenti [43].

Szintje a zsírtömeggel függ össze, testsúlycsökkentés csökkenti a szintjét. A TNF- α és más proinflammatorikus citokinek, a glükóz és az ösztrogének a felszabadulását serkentik [44]. A catecholaminok és a tiazolidindionok csökkentik termelődését [46].

Elhízásban kialakuló leptinrezisztencia a zsírsav-oxidáció károsodásához vezet a vázizomzatban, amelynek következtében inzulinrezisztencia alakul ki [47]. A leptinrezisztencia, a nagy leptinszint, az inzulinrezisztencia steatosis, illetve steatohepatitis kialakulását segíti. A leptinszint független előrejelzője az elzsírosodás súlyosságának, de nem befolyásolja a májsejtelhalást és gyulladást, amely közvetlen szerepét a nem alkoholos zsírmáj kialakulásában kizárja [10]. Kísérletes vizsgálatok a leptinnek a máj kötőszövetes átépülését segítő tulajdonságára hívták fel a figyelmet a transzformáló növekedési faktor- β felülszabályozása következtében a Kupffer-sejtekben és a sinusoidalis endothelialis sejtekben. A leptin a hepaticus csillagsejtek proliferációját serkenti, a programozott sejthalált csökkenti.

Az elhízást és a lipodystrophiát is inzulinrezisztencia jellemzi a leptinhiány következtében. Súlyos lipodystrophiában szenvedő egyéneknél a leptinhiány csökkenti a májenzimek aktivitását, az elzsírosodást, a szövettani eltéréseket, de nem befolyásolja a kötőszövetes átépülést. Ezekben a betegekben a leptinpótlás normálissá teszi a menstruációs eltéréseket, a kis ösztadiolszintet, amely szintén a káros hypothalamus-hypophysis-petefészek tengely működés, az ösztrogénhiány és az NAFLD kapcsolatát erősíti [10].

Acilációstimuláló protein (ASP)

Az ASP a C3a komplementfaktorból keletkezik a B-faktor és az adiposin kölcsönhatása révén. Az ASP parakrin módon serkenti a trigliceridszintézist a zsírsejtekben: a glükózfelvételt, a diacilglicerol-aciltranszferáz aktivitását serkenti, a hormonérzékeny lipáz gátolja [46].

Az ASP a glükózfoszforiláció, a kalciumbeáramlás, a proteinkináz-C befolyásolásával közvetlenül serkenti az inzulinszekréciót [46].

Elhízásban növekedett, éhezés, testsúlycsökkenés után kis ASP-szintet írtak le [46]. Az ASP szintje nagyobb NAFLD-ben, mint egészségesekben vagy idült májgyulladásban szenvedőkben, szintje az inzulinrezisztenciával párhuzamosan változik, bár a vizsgálatot csak férfiakban végezték. Valószínű, hogy ASP mediálta lipogén útvonalak aktiválódnak NAFLD-ben. Az ASP szerepe a steatosisból steatohepatitisbe történő előrehaladásában megerősítésre vár [10].

Az ASP és jelfogó-antagonisták szerepet kaphatnak a jövőben az elhízás, illetve a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében [46].

Adiponektin

Az adiponektin a szénhidrát- és a lipidanyagcserét szabályozó adipokin. Az adipocyta differenciálódása indítja el termelését. Elválasztását az inzulin, valamint a peroxisómaproliferáció aktiválta receptor- γ -aktiváció serkenti, a TNF- α , a catecholaminok gátolják [10, 48, 49]. Szintjét genetikai, táplálkozási tényezők, a dohányzás és a fizikai aktivitás is befolyásolja [10].

Az adiponektin a lipid- és energiaháztartást szabályozza a májban: a zsírsavlebontást serkenti, a glükoneogenezist csökkenti. A zsírsav-oxidációt és a glükózfelvételt serkenti a vázizomsejtekben, tehát az inzulinérzékenységet növeli, a lipidszintet csökkenti. Inzulinérzékenyítő hatását az izom csökkent triglicerid-tartalmán, a csökkent AMP-kináz-aktiváción, illetve az inzulin jelátviteli rendszerének javításával fejeti ki. Az érlelmeszedéssel szemben is védőhatású, az endotheliumban és a simaizomsejtekben az adhéziós molekulák elválasztását gátolja, a NO termelését serkenti. A szívizomsejtek hypertrophiáját, a szívizomfibrosist gátolja eddig kevésbé ismert módon [46, 48].

Elhízásban csökken a szintje, a hypoadiponectinaemia metabolikus szindrómával, diabetessel, valamint szív- és érrendszeri megbetegedésekkel, növekedett ALT- és GGT-aktivitással társul [10, 46, 48, 49, 50]. Kapcsolatot írtak le a hypoadiponectinaemia és a nem alkoholos zsírmáj betegség, különösen a nem alkoholos steatohepatitis között. A hypoadiponectinaemia a cukorbetegség és az elhízás megjelenése előtt alakul ki, s szintje a NASH szövettani elváltozásával függ össze, amely a béta-sejt-működés, a májsejtelhalás, a gyulladás, a fibrosis kialakulásában betöltött, inzulinrezisztenciától, zsigeri zsírfelszaporodástól független, kóroki szerepét jelzi. A hypoadiponectinaemia jelentősége a nem alkoholos steatohepatitis kialakulásában más szerzők szerint nem egyértelmű [10].

Az adiponektin a metabolikus szindróma, az NAFLD, s valószínűleg az érlelmeszedés kezelésének ígéretes lehetősége lehet a jövőben. A testsúlycsökkentés, a testmozgás, a renin-angiotenzin rendszer gátlói, PPAR- α , PPAR- γ -agonisták elválasztását serkentik [48, 50]. Állat-

kísérletekben, ob/ob egerekben adiponektin alkalmazása a glykaemiás indexet csökkentette, a májsejteket védte a TNF- α kiváltotta sejthaláltól, a steatosis mérsékelte. A rosiglitazon jótékony hatása részben az adiponektin fokozott kifejeződésére vezethető vissza [10].

Következtetések

A leggyakoribb endokrin betegségek közül több, az energia-, szénhidrátháztartás, valamint a testösszetétel módosításán keresztül vezethet idült májbetegség, különösen nem alkoholos zsírmáj kialakulásához. Nem alkoholos zsírmájban szenvedő betegekben az endokrin rendszer működési zavarára is gondolnunk kell. Az eltérések pontosabb megismerése a kezelési lehetőségeket bővítheti a jövőben (például glükokortikoidjelfogó-antagonisták, GLP-1-jelfogó-agonisták, leptin, aciláció serkentette fehérje jelfogó antagonistái, adiponektin).

Irodalom

- [1] Kim, C. H., Younossi, Z. M.: Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve Clin. J. Med.*, 2008, 75, 721–728.
- [2] Neuschwander-Tetri, B. A.: Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Am. J. Med. Sci.*, 2005, 330, 326–335.
- [3] Fehér J., Németh E., Lengyel G.: A nem alkoholos steatohepatitis (NASH) a metabolikus szindróma része? *Orv. Hetil.*, 2004, 145, 1499–1506.
- [4] Ábel T., Fehér J.: A nem alkoholos zsírmáj és a szív-ér rendszeri kockázat. *Orv. Hetil.*, 2008, 149, 1299–1305.
- [5] Harper, M. E., Seifert, E.: Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics. *Thyroid*, 2008, 18, 145–156.
- [6] Berkenstam, A., Farnegardh, M., Gustafsson, J.-A.: Convergence of lipid homeostasis through liver X and thyroid hormone receptor. *Mechanism Aging Dev.*, 2004, 125, 707–717.
- [7] Malik, R., Hodgson, H.: The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM*, 2002, 95, 559–569.
- [8] Duntas, L. H.: Thyroid disease and lipids. *Thyroid*, 2002, 12, 287–293.
- [9] Daher, R., Yazbeck, T., Jaoude, J. B. és mtsa: Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and Viscera. *W. J. Gastroenterol.*, 2009, 15, 2834–2838.
- [10] Lonardo, A., Carani, C., Carulli, N. és mtsa: 'Endocrine NAFLD' a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver pathogenesis. *J. Hepatol.*, 2006, 44, 1196–1207.
- [11] Loria, P., Carulli, L., Bertolotti, M. és mtsa: Endocrine and liver interaction: the role of endocrine pathways in NASH. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, 6, 236–247.
- [12] Jeong-Seon, J., Hiun-Suk, C., Young-Seok, C. és mtsai: Myxedema ascites: Case report and literature review. *J. Korean. Med. Sci.*, 2006, 21, 761–764.
- [13] Lichanska, A. M., Waters, M. J.: New insights into growth hormone receptor function and clinical implications. *Hormon Res.*, 2008, 69, 138–145.
- [14] Waters, M. J., Hoang, H. N., Fairlie, D. P. és mtsai: New insights into growth hormone action. *J. Mol. Endocrinol.*, 2006, 36, 1–7.
- [15] Pennisi, P. A., Kopchick, J. J., Thorgerisson, S. és mtsai: Role of growth hormone (GH) in liver regeneration. *Endocrinology*, 2004, 145, 4748–4755.
- [16] Ichikawa, T., Hamasaki, K., Ishikawa, H. és mtsai: Non-alcoholic steatohepatitis and hepatic steatosis in patients with adult onset growth hormone deficiency. *Gut*, 2003, 52, 914.

- [17] Takahashi, Y., Iida, K., Takahashi, K. és mtsai: Growth hormone reverses nonalcoholic steatohepatitis in a patient with adult growth hormone deficiency. *Gastroenterology*, 2007, 132, 938–943.
- [18] Itoh, E., Hizuka, N., Fukuda, I. és mtsai: Metabolic disorders in adult growth hormone deficiency: A study of 110 patients at a single institute in Japan. *Endocr. J.*, 2006, 53, 539–545.
- [19] Salerno, M., Di Maio, S., Ferri, P. és mtsai: Liver abnormalities during growth hormone treatment. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2000, 31, 149–151.
- [20] Dallman, M. F., Warne, J. P., Foster, M. T. és mtsai: Glucocorticoids and insulin both modulate caloric intake through actions on the brain. *J. Physiol.*, 2007, 583, 431–436.
- [21] Qi, D., Rodrigues, B.: Glucocorticoids produce whole body insulin resistance with changes in cardiac metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007, 292, E654–667.
- [22] Morton, N. M., Seckl, J. R.: 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity. *Front. Horm. Res.*, 2008, 36, 146–164.
- [23] Gross, K. L., Cidlowski, J. A.: Tissue-specific glucocorticoid action: a family affair. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2008, 19, 331–339.
- [24] Stimson, R. H., Walker, B. R.: Glucocorticoids and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol.*, 2007, 32, 141–159.
- [25] Gurakugi, G. C., Stadlbauer, V., Stepan, V. és mtsai: Addison's disease as a rare cause of chronically elevated liver enzymes. *Z. Gastroenterol.*, 2006, 44, 179–183.
- [26] Rizvi, A. A., Kerrick, J. G.: Liver involvement and abnormal iron variables in undiagnosed Addison's disease. *Endocr. Pract.*, 2001, 7, 184–188.
- [27] Ersan, Ö., Demirezer, B.: Addison's disease: a rare cause of hypertransaminasaemia. *Dig. Dis. Sci.*, 2008, 53, 3269–3271.
- [28] Szafran, H., Smielak-Korombel, W.: The role of estrogens in hormonal regulation of lipid metabolism in women. *Przegl. Lek.*, 1998, 55, 266–270.
- [29] Shimizu, I., Kohno, N., Tamaki, K. és mtsai: Female hepatology: favorable role of estrogen in chronic liver disease with hepatitis B virus infection. *W. J. Gastroenterol.*, 2007, 13, 4295–4305.
- [30] Mattsson, C., Olsson, T.: Estrogens and glucocorticoid hormones in adipose tissue metabolism. 2007, 14, 2918–2924.
- [31] Loutet, J. F., LeMay, C., Mauvais-Jarvis, F.: Antidiabetic actions of estrogen: insight from human and genetic mouse models. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2004, 6, 180–185.
- [32] Kapoor, D., Jones, T. H.: Androgen deficiency as a predictor of metabolic syndrome in aging men: an opportunity for intervention? *Drugs Aging*, 2008, 25, 357–369.
- [33] Allan, C. A., Strauss, B. J., Burger, H. G. és mtsai: Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93, 139–146.
- [34] Allan, C. A., Strauss, B. J., McLachlan, R. I.: Body composition, metabolic syndrome and testosterone in ageing men. *Int. J. Impot. Res.*, 2007, 19, 448–457.
- [35] Setji, T. L., Brown, A. J.: Polycystic ovary syndrome: diagnosis and treatment. *Am. J. Med.*, 2007, 120, 128–132.
- [36] Carmina, E.: Need for liver evaluation in polycystic ovary syndrome. *J. Hepatol.*, 2007, 47, 313–315.
- [37] Cerda, C., Perez-Ayuso, R. M., Riquelme, A. és mtsai: Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J. Hepatol.*, 2007, 47, 313–315.
- [38] Brzozowska, M. M., Ostapowicz, G., Weltman, M. D.: An association between nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, 24, 243–247.
- [39] Schenk, S., Saberi, M., Olefsky, J. M.: Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J. Clin. Invest.*, 2008, 118, 2992–3002.
- [40] Ahren, B.: GLP-1 and extra-islet effects. *Horm. Metab. Res.*, 2004, 36, 842–845.
- [41] Moran, T. H., Dailey, M. J.: Minireview: Gut peptides: targets for antiobesity drug development? *Endocrinology*, 2009, 150, 2526–2530.
- [42] Potenza, M., Rayfield, E. J.: Targeting the incretin system in type 2 diabetes mellitus. *Mt. Sinai J. Med.*, 2009, 76, 244–256.
- [43] Rabe, K., Lehrke, M., Parhofer, K. G. és mtsai: Adipokines and insulin resistance. *Mol. Med.*, 2008, 14, 741–751.
- [44] Guzik, T. J., Mangalat, D., Korbust, R.: Adipocytokines. Novel link between inflammation and vascular function? *J. Physiol. Pharmacol.*, 2006, 57, 505–528.
- [45] Polyzos, S. A., Kountouras, J., Zavos, C.: Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr. Mol. Med.*, 2009, 9, 299–314.
- [46] Havel, P. J.: Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*, 2004, 53, S143–S151.
- [47] Dyck, D. J.: Adipokines as regulators of muscle metabolism and insulin sensitivity. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, 2009, 34, 396–402.
- [48] Maia-Fernandes, T., Roncon-Albuquerque, R. Jr., Leite-Moreira, A. F.: Cardiovascular actions of adiponectin: pathophysiologic implications. *Rev. Port. Cardiol.*, 2008, 27, 1431–1449.
- [49] Whitehead, J. P., Richards, A. A., Hickman, I. J. és mtsai: Adiponectin – a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes. Metab.*, 2006, 8, 264–280.
- [50] Prins, J. B.: Adipose tissue as an endocrine organ. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 2002, 16, 639–651.

(Hagymási Krisztina dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: hagymasikriszti@freemail.hu)

A rendezvények és a kongresszusi híryanagok leadásának határideje

a lap megjelenése előtt 40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:
Orvosi Hetilap titkársága: Budai.Edit@akkr.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.