

Ezetimib/simvastatin kombinált terápia biztonságossága és hatékonysága 2-es típusú diabeteses, nem alkoholos zsírmájú betegekben

ÁBEL TATJÁNA DR.¹ ■ FEHÉR JÁNOS DR.² ■ DINYA ELEK³
GAMAL ELDIN MOHAMED DR.⁴ ■ KOVÁCS ATTILA DR.⁴

¹Állami Egészségügyi Központ, Szakrendelő Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

³EGIS Gyógyszergyár Nyrt., Orvostudományi Főosztály, Budapest

⁴Europ-Med Orvosi Szolgáltató Kft., Budaörsi Egészségügyi Központ, Budaörs

A nem alkoholos zsírmáj gyakran fordul elő a metabolikus szindrómához tartozó 2-es típusú diabetesben, dyslipidaemiában és obesitasban. *Célkitűzés:* Az ezetimib/simvastatin 10/20 mg kombinált kezelés hatékonyságának és biztonságosságának meghatározása 2-es típusú diabeteses és nem alkoholos zsírmájú betegek esetében. *Módszer:* Tizenkilenc 2-es típusú diabeteses és nem alkoholos zsírmájú beteget vizsgáltunk, akiket 2005 és 2008 között diagnosztizáltak és kezelték a Budaörsi Egészségügyi Központban. Hat hónappal az ezetimib/simvastatin (10/20 mg naponta) kombinált kezelést követően minden betegnél megfigyeltük a szérum-alanin-aminotranszferáz- (ALT-), aszpartát-aminotranszferáz- (AST-), koleszterin-, LDL-koleszterin-, HDL-koleszterin- és trigliceridszint változását. *Eredmények:* Hat hónappal az ezetimib/simvastatin adását követően szignifikánsan csökkent az ALT (63,78±5,12 vs. 32,57±3,92 U/L; p <0,0001), az AST (50,79±3,66 vs. 23,68±3,42 U/L; p <0,0001), a koleszterin (6,26±0,46 vs. 4,02±0,31 mmol/L; p<0,0001) és az LDL-koleszterin (4,24±0,37 vs. 2,22±0,1 mmol/L; p<0,0001) koncentrációja. A kombinált kezelés szignifikánsan csökkentette a triglicerid szintjét (2,62±0,48 vs. 1,33±0,20 mmol/L; p <0,0001) és növelte a HDL-koleszterin (1,02±0,12 vs. 1,18±0,07 mmol/L; p<0,0001) koncentrációját. *Következtetések:* Vizsgálatunk eredményei azt mutatják, hogy az ezetimib/simvastatin kombinált kezelés biztonságos és hatékony 2-es típusú diabeteses, nem alkoholos zsírmájú betegek esetében.

Kulcsszavak: hyperlipidaemia, cardiovascularis kockázat, zsírmáj

Efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin combination therapy in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease

Nonalcoholic fatty liver disease is commonly associated with type 2 diabetes, dyslipidemia and obesity all of which are components of the metabolic syndrome. *Aim:* To determine the efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin 10/20mg combination therapy on patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Methods:* We studied nineteen patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease diagnosed and treated between 2005 and 2008 at Health Center of Budaörs. After six months of ezetimibe/simvastatin (10/20mg/day) combination treatment, all patients were assessed for changes serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), cholesterol, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) and triglycerides. *Results:* Six months of ezetimibe/simvastatin administration reduced significantly the serum levels of ALT (63.78±5.12 vs 32.57±3.92 U/L; p <0.0001), AST (50.79±3.66 vs 23.68±3.42 U/L; p <0.0001), cholesterol (6.26±0.46 vs 4.02±0.31 mmol/L; p<0.0001) and LDL-cholesterol (4.24±0.37 vs 2.22±0,1 mmol/L; p<0.0001). Combination therapy reduced significantly serum triglyceride level (2.62±0.48 vs 1.33±0.20 mmol/L; p <0.0001) and increased the level of HDL-cholesterol (1.02±0.12 vs 1.18±0.07 mmol/L; p<0.0001). *Conclusions:* These findings indicate that ezetimibe/simvastatin combination therapy is safe and effective in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease.

Keywords: fatty liver; cardiovascular risk; hyperlipidemia

(Beérkezett: 2009. március 30.; elfogadva: 2009. április 23.)

Rövidítések

ALT = alanin-aminotranszferáz; AST = aszpartát-aminotranszferáz; HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; NAFLD = (non-alcoholic fatty liver disease) nem alkoholos zsírmáj; NPC1L1 = Niemann-Pick C1-like 1; PPAR- α = peroxisome proliferator-activated receptor-alpha; PPAR- γ = peroxisome proliferator-activated receptor-gamma

A nem alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) a leggyakoribb májbetegség világszerte. Különböző májbetegségeket foglal magába a steatostól a steatohepatitisen át egészen a cirrhosisig. Amíg az NAFLD körülbelül 30%-ban fordul elő az átlagpopulációban, addig 2-es típusú diabetesben, hyperlipidaemiában és obesitasban is jóval gyakrabban megtalálható [1]. Az NAFLD a metabolikus szindróma része, amely – az eddigi eredmények szerint – önálló cardiovascularis rizikótényezőnek tekinthető, ezért e betegek-nél különösen fontos a cardiovascularis rizikó mellékhatásoktól mentes csökkentése [2].

Az LDL-koleszterin-szint csökkentése kiemelkedő jelentőségű a cardiovascularis megbetegedések primer és szekunder megelőzésében. A dyslipidaemia kezelésében használt 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim-A-reduktáz (HMG-CoA-reduktáz) inhibitorokról, vagyis statinokról már számos nagy esetszámú, randomizált klinikai vizsgálat igazolta, hogy a cardiovascularis rizikót, illetve eseményeket szignifikánsan csökkentik [3]. A statinok egyik lehetséges mellékhatása a máj transzaminázszintjeinek növelése lehet, amely NAFLD-s betegekben gyakran mérsékelten emelkedett szinten van.

Az ezetimib egy új koleszterincsökkentő gyógyszer, amely szelektíven gátolja a koleszterin felszívódását a bélből. Az előzőekben megjelent vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a napi 10 mg/nap ezetimibterápia körülbelül 16-22%-kal csökkenti az LDL-koleszterin szérumszintjét [4]. Az ezetimib kombinációja statinokkal nagyobb LDL-koleszterin-csökkenést okoz a kettős támadáspont miatt [5]. E kombináció biztonságosságát és hatékonyságát különböző betegségekben igazolták már, többek között 2-es típusú diabetes mellitusban, primer hypercholesterinaemiában, kombinált hyperlipoproteinaemiában és stabil koszorúér-betegségben is [6]. NAFLD-s betegekben azonban az ezetimib/simvastatin kombinált terápia hatékonyságáról és biztonságosságáról eddig csak néhány esettanulmány jelent meg [7, 8]. Vizsgálatunkban ezért az ezetimib/simvastatin kombináció hatékonyságát és biztonságosságát figyeltük meg 2-es típusú diabeteses NAFLD-s betegekben.

Betegek és módszerek

Vizsgálatunkban 19, rendezett szénhidrát-anyagcseréjű, 2-es típusú diabeteses, az Adult Treatment Panel III kritériumrendszere alapján metabolikus szindrómás, dyslipidaemiás, nem alkoholos zsírmájú beteg ada-

itait elemeztük, akiket 2005 és 2008 között diagnosztizáltak és kezelték a Budaörsi Egészségügyi Központ Diabetes Ambulanciáján. Az NAFLD diagnózisa a következőkön alapult: kizártunk minden egyéb májbetegséget (hepatitis B és C, alkohol, gyógyszer okozta), a vizsgált betegek alanin-aminotranszferáz- (ALT-) és aszpartát-aminotranszferáz- (AST-) értéke mérsékelten emelkedett volt, AST/ALT <1, hasi ultrahanggal igazolt zsírmájuk volt. Dyslipidaemiának tekintettük azt, amikor a szérumkoleszterin ≥ 5 mmol/L, a szérumtriglicerid $\geq 1,7$ mmol/L értékű volt. Kizártuk az ismert cardiovascularis betegségben szenvedőket, a rendezetlen szénhidrát-anyagcseréjű 2-es típusú diabeteseseket, 1-es típusú diabeteseseket, a pajzsmirigy- és vesebetegségben szenvedőket.

A kezelés előtt és után a betegek szérum-ALT- és -AST-koncentrációját, kreatinkináz- (CK-) és szérumlipidszintjeit (koleszterin, triglicerid, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin), testsúlyát, BMI-jét, haskörfogatát és HbA_{1c}-értékét vettük figyelembe.

A vizsgált 19 beteg 6 hónapon keresztül ezetimib/simvastatin (naponta 10/20 mg) terápiát kapott.

Statisztikai analízis

Polytonos változók esetén leíró statisztikai módszereket alkalmaztunk, amelynek során megadtuk a változók átlagát \pm szórását, a mintaméretet. A normalitást Shapiro-Wilk-féle W-teszttel ellenőriztük. A kezelési csoportok összehasonlítására egy szempontos ANOVA-t alkalmaztunk. Post-hoc tesztnek a Tukey-féle eljárást használtuk. A két csoport közötti eltérést a Student-teszttel vizsgáltuk.

Két kategorikus változó vizsgálatára kontingenciátáblákat alkalmaztunk, és Likelihood (M-L) Chi-square-teszttel néztük a változók közötti kapcsolatot.

Szignifikáns eltérésnek a $p < 0,05$ értéket tekintettük. Statisztikai vizsgálatokra a SAS 9.1.3. programcsomagot használtuk (SAS/STAT, Software Release 9.1.3., SAS Institute Inc., Cary, North Carolina 27513, Egyesült Államok).

Eredmények

Az ezetimib/simvastatin kombinált kezelésben részesülők kiindulási értékeit az 1. táblázat mutatja meg. Nem változott nagymértékben a kiindulási értékekhez képest a betegek BMI-je (29,16 \pm 0,84 vs. 28,87 \pm 0,78 kg/m²; $p = 0,2736$), haskörfogata (férfi: 112,50 \pm 6,10 vs. 108,11 \pm 6,09 cm; $p = 0,0832$; nő: 94,16 \pm 4,32 vs. 91,90 \pm 3,57 cm; $p = 0,2623$), CK-ja (85,42 \pm 33,24 vs. 84,00 \pm 33,51 U/L; $p = 0,8380$) és HbA_{1c}- (7,0 \pm 0,4 vs. 7,0 \pm 0,3%; $p = 0,9801$) szintje sem (2. táblázat).

Az ezetimib/simvastatin fél éves kezelés szignifikánsan csökkentette az ALT (63,78 \pm 5,12 vs. 32,57 \pm 3,92 U/L; $p < 0,0001$), AST (50,79 \pm 3,66 vs. 23,68 \pm 3,42 U/L; $p < 0,0001$), a koleszterin (6,26 \pm 0,46 vs. 4,02 \pm 0,31

1. táblázat | Az ezetimib/simvastatin kezelésben részesülők kiindulási paramétereit

Paraméterek	(n = 19)
Férfi	9
Nő	10
Életkor (év)	60,37±6,28
BMI (kg/m ²)	29,16±0,84
Haskőrfogat (cm)	
Férfi	108,11±6,09
Nő	91,90±3,57
Hypertonia (%)	100
ALT (U/L)	63,78±5,12
AST (U/L)	50,79±3,66
CK (U/L)*	85,42±33,24
HbA _{1c} (%)**	7,0±0,4
Koleszterin (mmol/L)	6,26±0,46
LDL-koleszterin (mmol/L)	4,24±0,37
HDL-koleszterin (mmol/L)	1,02±0,12
Triglicerid (mmol/L)	2,62±0,48

*CK = kreatinínáz; **HbA_{1c} = glikolizált hemoglobin

mmol/L; $p < 0,0001$) és az LDL-koleszterin ($4,24 \pm 0,37$ vs. $2,22 \pm 0,1$ mmol/L; $p < 0,0001$) szintjét is (1. és 2. ábra). Amíg a trigliceridkoncentráció szintén szignifikáns mértékben csökkent ($2,62 \pm 0,48$ vs. $1,33 \pm 0,20$ mmol/L; $p < 0,0001$), addig a HDL-koleszterin nőtt ($1,02 \pm 0,12$ vs. $1,18 \pm 0,07$ mmol/L; $p < 0,0001$) a kombinált terápia hatására (2. ábra).

Megbeszélés

A 2-es típusú diabetes és az obesitas terjedésével az NAFLD-s betegek száma is egyre növekszik világszerte. E betegek emelkedett cardiovascularis rizikójának csökkentése kiemelkedő jelentőségű.

A dyslipidaemia kezelésében használt statinok egyik lehetséges mellékhatása a transzaminázok emelkedése lehet. Az eddig megjelent vizsgálatok eredményei szerint

az NAFLD-s betegek statinkezelése, különböző mértékben ugyan, de csökkentette a transzaminázszinteket [9, 10, 11].

Egy újabb koleszterinszint-csökkentő gyógyszer, az ezetimibkezelés kapcsán is – főként statinnal történt kombináció esetén – leírtak már transzaminázszint-emelkedést [12]. A hét hónapon át tartó nagy zsír- és koleszterinétrenden lévő, obes és NAFLD-s C57BL/6J egerek 4 hetes ezetimibterápiája során azt találták, hogy szignifikánsan csökkent a hepatomegáliájuk és a transzaminázszintjeik is [13]. Hat hyperlipidaemiás, NAFLD-s betegnél átlagosan 8,9 (SD = 13,9) hónapon át adott ezetimibkezelés a koleszterinszint mérséklése mellett [az átlagcsökkenés (95%-os konfidenciaintervallum): $0,95/0,39-1,51$ mmol/L, $p < 0,01$] az ALT-szint csökkenését [$22,3$ U/L ($6,62-38,1$), $p = 0,015$] okozta [14].

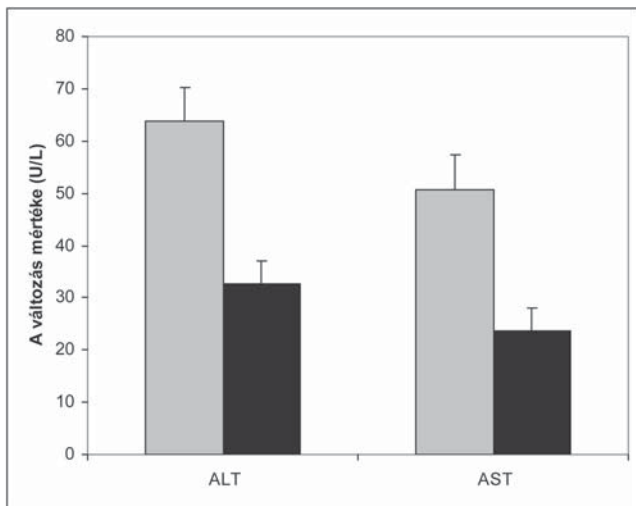
Vizsgálatunkban a hat hónapos ezetimib/simvastatin kombinált terápia a tizenkilenc NAFLD-s, nagy cardiovascularis rizikóval rendelkező beteg esetében szignifikánsan csökkentette az ALT és AST szintjét is. Fontos, hogy a betegek BMI-je és HbA_{1c}-szintje sem változott lényegesen a terápia hat hónapja alatt. Emellett nem észleltünk lényeges változást – egy másik lehetséges mellékhatás vonatkozásában – a kreatinínázszintekben sem.

A statinok NAFLD-ben valószínűleg nem elsősorban a főhatásukon, azaz a koleszterincsökkentésén keresztül fejtik ki jótékony hatásukat, hanem az úgynevezett pleiotrop hatásaiukon keresztül (3. ábra) [15]. Az egyik ilyen hatásmechanizmus lehet a statinok inzulinrezisztenciát csökkentő hatása [16]. Az inzulinrezisztencia kialakulásának döntő szerepet tulajdonítanak az NAFLD létrejöttében és progressziójában [17]. A statinok e hatásukat részben az adiponektinszint emelésével, másrészt a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- γ) aktiválásának fokozásával érhetik el [18, 19]. A statinok inzulinrezisztenciára gyakorolt hatásával kapcsolatban azonban az eddig megjelent eredmények egymásnak ellentmondóak [16, 20]. A másik lehetséges mechanizmus, hogy a statinok csökkentik a gyulladást okozó citokinek szintjét, mint például a tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- α), az interleukin-6 és a C-reaktív protein koncentrációját is, amelyek a steatohepatitis pato-

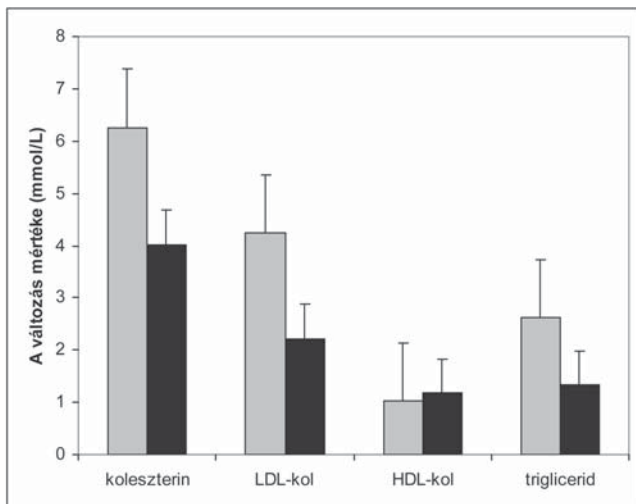
2. táblázat | Az ezetimib/simvastatin csoport paramétereit kezelés előtt és 6 hónappal a kezelés megkezdését követően

Paraméterek	Kezelés előtt n = 19	Kezelés után n = 19	P érték
BMI (kg/m ²)	29,16±0,84	28,87±0,78	0,2736
Haskőrfogat (cm)			
Férfi	108,11±6,09	107,56±6,18	0,8946
Nő	91,90±3,57	91,50±3,47	0,8501
CK (U/L)*	85,42±33,24	84,00±33,51	0,8380
HbA _{1c} (%)**	7,0±0,4	7,0±0,3	0,9801

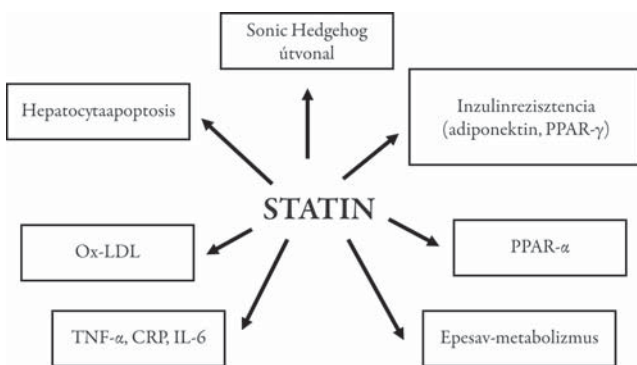
*CK = kreatinínáz; **HbA_{1c} = glikolizált hemoglobin



1. ábra A 6 hónapig tartó ezetimib/simvastatin terápia biztonságossága kezelés előtt és után
ALT = alanin-aminotranszferáz;
AST = aszpartát-aminotranszferáz



2. ábra A 6 hónapig tartó ezetimib/simvastatin terápia hatékonysága kezelés előtt és után
LDL-kol = LDL-koleszterin; HDL-kol = HDL-koleszterin



3. ábra A statinok lehetséges hatásmechanizmusai NAFLD-ben.
CRP = C-reaktív protein; IL-6 = interleukin-6; Ox-LDL = oxidált LDL; PPAR- α = peroxisome proliferator-activated receptor-alpha; PPAR- γ = peroxisome proliferator-activated receptor-gamma; TNF- α = tumornekrózis-faktor-alfa

fiziológiájában fontos szerepet játszanak [21]. Továbbá, az oxidatív stressz és az oxidált LDL csökkentésével a statinok a steatohepatitis progresszióját is mérsékelhetik [22]. A peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR- α) aktivitásának fokozásával a statinok növelhetik a zsírsav oxidációját [23]. Egyéb hatásmechanizmus is szóba jön, mint például a statinok a hepatocytapoptosisra, az epesav-metabolizmusra, sonic hedgehog útvonalra gyakorolt hatásuk is, ezek azonban még kevésbé tisztázottak [10].

Nem ismert az ezetimib NAFLD-re gyakorolt hatásának pontos mechanizmusa sem. Az ezetimib antioxidáns, gyulladásgátló hatása lehet az egyik lehetséges magyarázat [24]. Ezek mellett az ezetimib obes patkányokban csökkentette a máj steatosisát, amelyet részben az inzulinrezisztenciát csökkentő hatásával, másrészt a Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) protein gátlásával magyaráztak [13]. Az NPC1L1 protein döntően a májban expresszálódik, ennek csak 2–4%-a expresszálódik a vékonybélben, ennek ellenére fontos szerepet játszik a bél koleszterinabszorpciójában. NPC1L1 knockout egerekben a zsíros, koleszterinben gazdag étrend ellenére sem alakult ki zsírmáj [25]. Ezekben az állatokban pedig az ezetimib hatástalannak bizonyult. Ezek alapján feltételezhető, hogy az ezetimib egy újabb kezelési lehetőség lehet NAFLD-s betegek számára.

Következtetés

Összefoglalva: a vizsgálatunk eredményei azt mutatták, hogy az ezetimib/simvastatin kombinált kezelés hatékonynak és biztonságosnak bizonyult NAFLD-s, nagy cardiovascularis kockázatú betegek esetében. Nagy elemszámú vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy a statin- és különösen az ezetimibkezelés milyen szerepet játszik az NAFLD progressziójának és esetleg kialakulásának csökkentésében.

Irodalom

- [1] Preiss, D., Sattar, N.: Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis pathogenesis and treatment considerations. *Clin. Science*, 2008, 115, 141–150.
- [2] Targher, G., Bertolini, L., Padovani, R. és mtsai: Increased prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet. Med.*, 2006, 23, 403–409.
- [3] Pasternak, R. C., Smith, S. C., Bariey-Merz, C. N. és mtsai: ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation*, 2002, 106, 1024–1028.
- [4] Bays, H.: Ezetimibe. *Expert Opin. Invest. Drugs*, 2002, 11, 1587–1604.
- [5] Kosoglou, T., Meyer, I., Veltri E. P. és mtsai: Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2002, 54, 309–319.
- [6] Hildemann, S. K., Barbo, C., Karmann, B. és mtsai: Dual cholesterol inhibition with ezetimibe/simvastatin in pre-treated hypercholesterolaemic patients with coronary heart disease or diabetes

- mellitus: prospective observational cohort studies in clinical practice. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2007, 23, 713–719.
- [7] *Ahmed, M. H., Saad, R. A., Osman, M. M.*: Ezetimibe: effective and safe treatment for dyslipidaemia associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Drug. Saf.*, 2006, 5, 487–488.
- [8] *Yamagashi, S., Nakamura, K., Matsui, T. és mtsai*: Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe is a novel therapeutic target for fatty liver. *Med. Hypothesis*, 2006, 66, 844–846.
- [9] *Liberopoulos, E. N., Athyros, V. G., Elisaf, M. S. és mtsa*: Statins for non-alcoholic fatty liver disease: a new indication? *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 24, 698–699.
- [10] *Argo, C. K., Loria, P., Caldwell, S. H. és mtsa*: Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology*, 2008, 48, 662–669.
- [11] *Vuppalanchi, R., Chalasani N.*: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology*, 2009, 49, 306–317.
- [12] *Florentin, M., Liberopoulos, E. N., Elisaf, M. S.*: Ezetimibe-associated adverse effects: what the clinician needs to know. *Clin. Pract.*, 2008, 62, 88–96.
- [13] *Zheng, S., Hoos, L., Cook J. és mtsai*: Ezetimibe improves high fat and cholesterol diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 2008, 584, 118–124.
- [14] *Hughes, E. A., Tracey, I., Singhal, S. és mtsa*: Unexpected beneficial effect in the use of ezetimibe in non-alcoholic fatty liver disease. *Med. Hypothesis.*, 2006, 67, 1463–1464.
- [15] *Scharnagl, H., Schincker, R., Gierens, H és mtsai*: Effect of atorvastatin, simvastatin, and lovastatin on the metabolism of cholesterol and triacylglycerides in HepG2 cells. *Biochem. Pharmacol.*, 2001, 62, 1545–1555.
- [16] *Ishikawa, M., Namiki, A., Kubota, T. és mtsai*: Effect of pravastatin and atorvastatin on glucose metabolism in nondiabetic patients with hypercholesterolemia. *Inern. Med.*, 2006, 45, 51–55.
- [17] *Ábel T., Fehér J.*: A nem alkoholos zsírmáj és a szív-ér rendszeri kockázat. *Orv. Hetil.*, 2008, 149, 1299–1305.
- [18] *Sugiyama, S., Fukushima, H., Kugiyama, K. és mtsai*: Pravastatin improved glucose metabolism associated with increasing plasma adiponectin in patients with impaired glucose tolerance and coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 2007, 194, e43–e51.
- [19] *Yano, M., Matsumura, T., Senokuchi, T. és mtsai*: Statins activate peroxisome proliferator-activated receptor gamma through extracellular signal-regulated kinase 1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase-dependent cyclooxygenase-2 expression in macrophages. *Circ. Res.*, 2007, 100, 1442–1451.
- [20] *Freeman, D. J., Norrie, J., Sattar, N. és mtsai*: Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for protective treatment effect in the West Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2001, 103, 357–362.
- [21] *Hui, J. M., Hodge, A., Farrel, G. C. és mtsai*: Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology*, 2004, 40, 46–54.
- [22] *Jasinska, M., Owczarek, J., Orszulak-Michalak, D.*: Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects. *Pharmacol. Rep.*, 2007, 59, 483–499.
- [23] *Sanguino, E., Roglans, N., Alegre, M. és mtsai*: Atorvastatin reverses age-related reduction in hepatic PPARalpha and HNF-4. *Br. J. Pharmacol.*, 2005, 145, 853–861.
- [24] *Assy, N., Grozovski, M., Bersudsky, I. és mtsai*: Effect of insulin-sensitizing agents in combination with ezetimibe, and valsartan in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12, 4369–4376.
- [25] *Davie, J. P., Scott, C., Oishi, K. és mtsai*: Inactivation of NPC1L1 causes multiple lipid transport defects and protects against diet-induced hypercholesterolemia. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 12710–12720.

(Ábel Tatjana dr.,
Budapest, Róbert Károly krt. 44., 1134
e-mail: drabelt@t-online.hu)

A Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Nonprofit Zrt.

(Veszprém, Kórház u. 1.)

radiológus, bőrgyógyász, patológus és neurológus szakorvost,
illetve **szakorvosjelöltet** keres

teljes munkaidőben történő alkalmazásra, határozatlan idejű állásra,
tüdőgyógyász és immunológus szakorvost

rész munkaidős, határozatlan időre szóló munkakör betöltésére.

A kórház keres továbbá **reumatológus szakorvost,**
valamint további 1 fő **neurológus** és 1 fő **uroológus szakorvost,** illetve **szakorvosjelöltet**
teljes munkaidőbe, határozott idejű munkavégzésre.

A részletes pályázati kiírások megtekinthetőek a www.vmkorhaz.hu honlapon.