

A májzsírosodás és a hepatitis C-vírus-fertőzés

Lakatos Marianna oh.¹ ■ Hagymási Krisztina dr.² ■ Lengyel Gabriella dr.²

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

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

A hepatitis C-vírus-fertőzés világszerte gyakori megbetegedés, amely májzsírosodás, cirrhosis és májrák kialakulásához vezet. Idült hepatitis C-vírus-fertőzöttek mintegy 55%-ában mutatható ki a máj változó mértékű elzsírosodása, amelynek háttérében részben anyagcsere- (metabolikus), részben víruseredetű tényezők állnak. A vírus magfehérjéje számos sejten belüli jelátviteli utat befolyásol. A folyamatok pontos megértése jelenleg is kutatások tárgya. Az elhízás és az inzulinrezisztencia a vírusellenes kezelésre adott választ rontja. A közlemény célja a steatosis hepatis, valamint az inzulinrezisztencia és a kombinált antivirális terápiára adott válasz közötti összefüggés áttekintése idült C-vírus hepatitisben. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1513–1519.

Kulcsszavak: hepatitis C-vírus, steatosis, inzulinrezisztencia, antivirális kezelés

Fatty liver and hepatitis C virus infection

Hepatitis C virus infection is a common liver disease worldwide, leading to the development of steatosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In patients with chronic hepatitis C virus infection the prevalence of steatosis has been estimated to be about 55%. Development of steatosis is due to both viral and metabolic factors. Hepatitis C virus proteins moderate a number of intracellular pathways, however, further studies are required to understand these mechanisms. Obesity and insulin resistance may allow the virus to resist antiviral treatment. This review discusses the relationship among steatosis, insulin resistance and the response to antiviral therapy. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1513–1519.

Keywords: hepatitis C virus, steatosis, insulin resistance, antiviral treatment

(Beérkezett: 2011. július 27.; elfogadva: 2011. augusztus 16.)

Rövidítések

ACC = acetyl-CoA-karboxiláz; Apo-B = apolipoprotein B; CHC = krónikus hepatitis C; FAS = zsírsavszintáz; FFA = szabad zsírsav; GLUT = glükóztranszporter; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; ISG = interferon stimulálta gének; IR = inzulinrezisztencia; IRS = inzulinreceptor-szubsztrát; mTOR = mammalian target of rapamycin; MTP = mitokondriális trigliceridtranszfer fehérje; NASH = nem alkoholos steatohepatitis; NF- κ B = nukleáris faktor-kappa-B; NS5A = nem strukturális fehérje 5A; PPAR = peroxiszómaproliferátor aktiválta receptor; RNS = ribonukleinsav; ROS = reaktívoxigénszármazékok; RXR = retinoid X-receptor; SCD = sztearoil-CoA-deszaturáz; SOCS = citokinszignál-szuppresszor fehérje; SREBP = szterolemet kötő szabályozófehérje, STAT = transzkripciót aktiváló szignáltranszducer fehérje; SVR = tartós vírusválasz; TGF = transzformáló növekedési faktor; TNF = tumornekrózis-faktor; VLDL = nagyon alacsony denzitású lipoprotein

A hepatitis C-vírus- (HCV-) fertőzés világszerte körülbelül 300 millió embert érint. Évente mintegy három-négy millió új esetet ismernek fel [1, 2]. A krónikus hepatitis C- (CHC-) fertőzés kezelésében a legjobb eredmények pegilált interferon- α és ribavirin kombinációjával érhetők el. A tartós vírusválasz aránya 44–50% a dominálónan HCV1b genotípussal fertőzöttekben hazánkban [3]. A terápiára adott választ számos tényező befolyásolja: az életkor, a nem, a kezelés előtti vírusszám, az alkoholfogyasztás, a túlsúly, valamint a társfertőzés jelenléte [3, 4].

A steatosis gyakorisága 35% az átlagnépességben mágneses rezonanciás vizsgálatok alapján. Elhízott személyeknél az előfordulási arány ennél jelentősen több, 75% [5, 6]. A máj elzsírosodása a lakosság 2%-ában vezet kóros transzaminázértékekkel és/vagy fibrosissal jellemzett

nem alkoholos steatohepatitishez (NASH). A steatosis a más kóroki tényezők által okozott májkárosodás súlyosságát és kórlefolását, valamint a terápia kimenetelét is befolyásolja. Krónikus HCV-fertőzöttek mintegy felében mutatható ki a máj változó mértékű elzsírosodása [1, 7].

A közlemény célja a steatosis, az inzulinrezisztencia és a kombinált antivirális terápiára adott válasz közötti összefüggés áttekintése idült C-vírus hepatitisben.

Steatosis és HCV

Idült C-vírus hepatitisben szenvedő betegekben az átlaglakosságot jellemző mértéket meghaladóan, körülbelül 50%-ban (40–88%) mutatható ki a máj változó mértékű elzsírosodása, amely mintegy 2,5-szerese a más kórokú májbetegségben észleltnek (hepatitis B: 26%, autoimmun májbetegség: 17%) [1, 8, 9, 10]. Az esetek nagy részében (78%) az elzsírosodás enyhe fokú, a májsejtek kevesebb mint 30%-át érinti. Hosszú idejű fennálláskor fibrosishoz, hepatocellularis carcinoma kialakulásához vezethet [11].

Számos tényező ismert, amelyek szerepet játszanak az elzsírosodás kialakulásában és súlyosságában NASH-ban és HCV-ben: az elhízás, a 2-es típusú diabetes mellitus, az életkor és az alkoholfogyasztás [12]. A HCV-core(-mag-) proteinnek kiemelt szerepe van az elzsírosodás kifejlődésében. A régió különböző polimorfizmusai eltérő mértékű elzsírosodást hoznak létre. Például a 3a genotípus magproteinjének mutációja a 182-es, 186-os pozícióban kisebb mértékű elzsírosodást okoz [13].

A vírus közvetlen szerepet játszhat a májzsírosodás kifejlődésében, amely sejt kultúrákban és transzgenikus egerekben is bizonyított. Humán tanulmányok is megerősítik, hogy 3a genotípussal fertőzöttek körében a májzsírosodás mértéke korrelál a májban és a szérumban mérhető vírusszinttel [14, 15]. Sikeres kezelés esetén az elzsírosodás megszűnik, ismételt víruszaporodásnál újra kialakul. Főleg a vírus 1-es és 3-as genotípusa hozható kapcsolatba a steatosis kifejlődésével [12, 16].

A HCV okozta májzsírosodás esetében két csoport különíthető el: virális (3a genotípus) és metabolikus (főképp 1b genotípus) steatosis [17, 18] (1. ábra).

Anyagcsere okozta (metabolikus) elzsírosodás

Metabolikus steatosis az 1b genotípussal fertőzöttek körében mutatható ki. Az elzsírosodás döntően anyagcsere-eredetű. A betegekben a metabolikus szindróma valamelyik alkotója – az elhízás, a hyperlipidaemia, a hypertonia és az inzulinrezisztencia – önállóan vagy egymással kombinálva, mindig kimutatható [12]. Nem ritkán mindegyik tényező egyszerre igazolható. Metabolikus elzsírosodás esetén a vírus közvetlen módon, a metabolikus X-szindrómával összefüggő utakon hozhat létre steatosist. A zsírmáj a sikeres antivirális terápia ellenére is megmaradhat [4].

Vírusos (virális) elzsírosodás

Virális elzsírosodás 3a genotípussal fertőzötteknél mutatható ki. Ebben az esetben nem igazolható más, inzu-

A májzsírosodás formái		
Metabolikus steatosis		Virális steatosis
1b	<i>Jellemző genotípus</i>	3a
Nincs változás	<i>Antivirális kezelés hatása</i>	Visszafejlődés
Közvetett	<i>Kialakulás folyamata</i>	Közvetlen
Metabolikus szindrómával összefüggő utakon Inzulinrezisztencia Elhízás Hyperlipidaemia Hypertonia		Magfehérje Apolipoprotein II-szintézis gátlása VLDL-szintézis gátlása Oxidatív stressz kiváltása Sejtproliferáció fokozása

1. ábra | A májzsírosodás fő formái

linrezisztenciával összefüggő, elzsírosodást okozó tényező a háttérben. Az elzsírosodás a vírus közvetlen sejtkárosító hatásának következménye. Az elzsírosodás mértéke összhangban van a májban és a szérumban mérhető vírusszinttel. Sikeres antivirális kezelést követően az elzsírosodás csökken vagy megszűnik [4, 12, 19].

Gyakran az elzsírosodás két csoportja nem különíthető el élesen. Számos tanulmány bizonyítja az elzsírosodás mértékének csökkenését vagy teljes eltűnését nem 3-as genotípussal fertőzött betegekben, amennyiben sikerült tartós vírusválaszt (SVR) elérni. Kombinált antivirális terápia alkalmazását követően nem 3-as genotípusú HCV-fertőzöttek 46%-ában az elzsírosodás mértéke csökkent és 29%-ukban teljesen megszűnt. Ugyanabban a vizsgálatban 3-as genotípussal fertőzöttek esetében a steatosis mértékének csökkenését testsúlycsökkenést követően tapasztalták. Pontosabb lenne a metabolikus és virális elzsírosodás kombinációjáról beszélni [7].

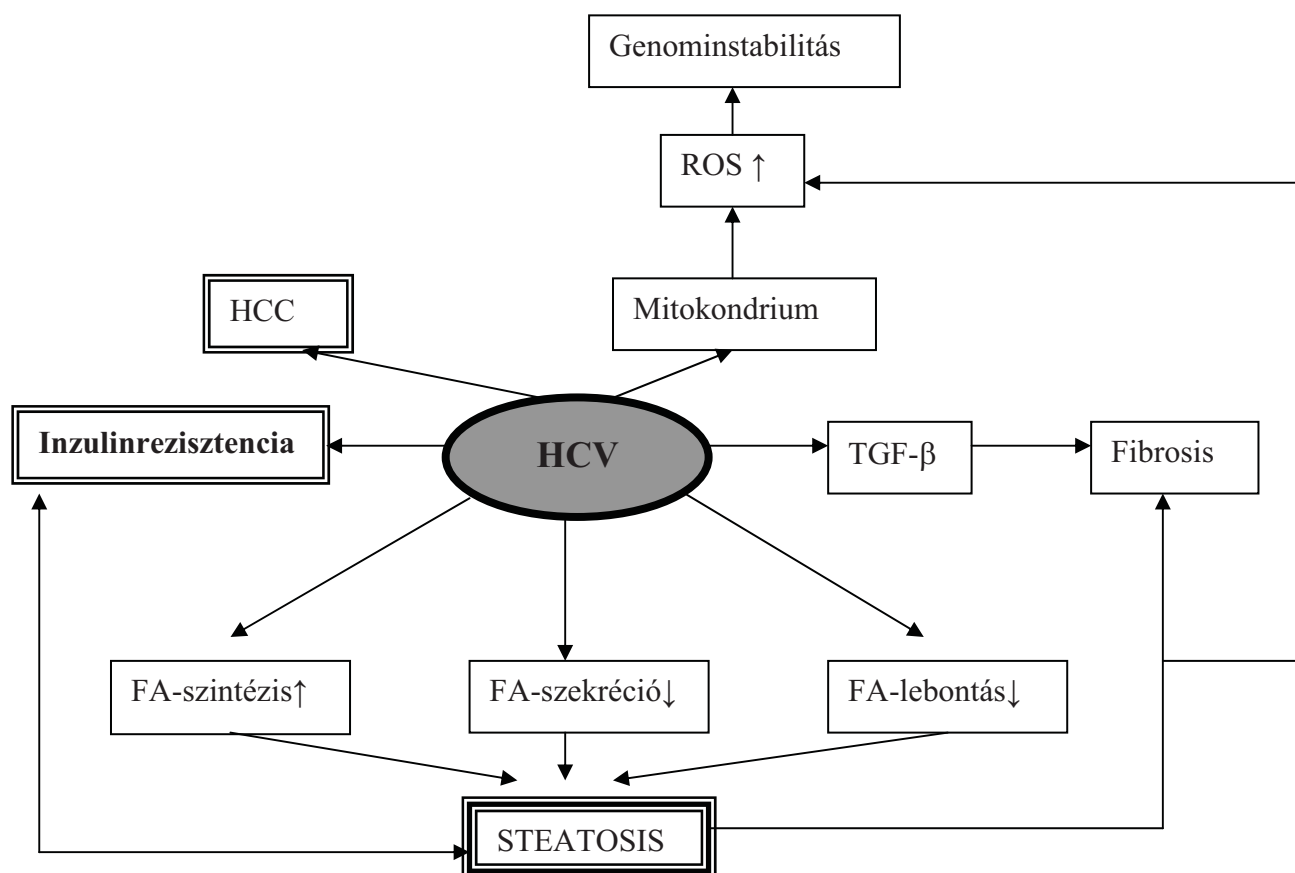
A HCV magfehérjéje több sejtfehérje működését befolyásolja, így számos jelátviteli utat befolyásolhat: zsíryanycsere, reaktívoxigén-származékok keletkezése (ROS), apoptózis, transzkripció faktorok aktivitása. Transzformációt elősegítő és immunmodulátor hatása is van [20] (2. ábra).

HCV és a zsíryanycsere

A C-vírus három ponton avatkozhat be a zsíryanycsere-be: 1. fokozza a zsírsavszintézist, 2. csökkenti a zsírsavak lebontását, valamint csökkenti a lipoproteinszekréciót [4, 21]. A vírus core-proteinjének központi szerepe van az elzsírosodás, későbbiekben a kötőszövetes átépülés, valamint a májrák kialakulásában.

Mikroszomális trigliceridtranszfer fehérje

A vírus magfehérjéje gátolja a mikroszomális trigliceridtranszfer fehérje (MTP) aktivitását, valamint a peroxiszómaproliferátor aktivált receptor- α (PPAR- α) kifejeződését és transzkripció aktivitását. Az MTP-mRNS csökkent szintje mutatható ki krónikus C hepatitisben, különösen steatosis jelenlétekor. Az MTP a VLDL szintézisében kulcsszerepet játszó enzim. A csökkent VLDL-szintézis miatt nő a májsejtek triglicerid tartalma. A szérumban apolipoprotein B- és koleszterinszintje csökken krónikus C hepatitisben, sikeres antivirális terápia esetén azonban normálissá válik koncentrációjuk [1, 4, 12, 22].



2. ábra

A vírus magfehérjéjének szerepe a különböző kórfolyamatokban

HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C-vírus; FA = szabad zsírsav; TGF = transzformáló növekedési faktor

Szterolszabályozó elemet kötő fehérje-1

A sterol regulatory element binding protein 1s (SREBP1c) transzkripciósi faktornak központi szerepe van a máj zsírsavszintézisében. Transzgenikus egereken végzett tanulmányok kimutatták a konstitutív SREBP1c fokozott kifejeződését hepatitis C-fertőzöttekben. A SREBP1c hatására a zsírsavszintézisben kulcsszerepet játszó enzimfehérjék: zsírsavszintáz (FAS), acetyl-CoA-karboxiláz (ACC) és a sztearoil-CoA-deszaturáz (SCD) átírása fokozódik. A fokozott zsírsavszintézis következtében a trigliceridek felhalmozódása és májelzsírosodás alakul ki [12, 23].

Peroxiszómaproliferátor-aktiválta-receptor- α

A zsírsavak csökkent lebontása a PPAR- α gátlásán keresztül valósul meg. A PPAR- α -mRNS szintje szignifikánsan csökken a májban krónikus C-vírus hepatitisben. A PPAR- α fokozza a zsírsavfelvételt, a peroxisomális és mitokondriális β -oxidációban, valamint a ketontestképződésben szerepet játszó gének működését, ezáltal gátolja az ApoB- és trigliceridképződést a májban, valamint a lipogenezist [4, 24, 25].

Retinoid-X-receptor- α

A retinoid-X-receptor- α (RXR- α) egy magi hormonreceptor-család tagja, amely számos sejtműködést, így a lipidszintézist is befolyásolja. A retinolkötő fehérje II és az acil-CoA-oxidáz enzim átíródását felülszabályozza, s ezzel a szervezet szabadgyök-terhelését növeli, a zsírsavak β -oxidációját csökkenti, amely szintén szerepet kap az elzsírosodás kialakulásában. A HCV magfehérjéje az RXR- α -hoz kötődik, amely a retinolkötő fehérje II, és az acil-CoA-oxidáz felülszabályozását serkenti [1].

Steatosis: előny vagy hátrány?

Joggal vetődik fel a kérdés: a máj elzsírosodásából milyen előnye származik a vírusnak? A vírus magfehérjéje az endoplazmás reticulumban szintetizálódik, majd proteolízist követően a sejten belüli zsírcseppekhez (lipid droplets) kerül és azok felszínén felhalmozódik. A HCV-replikációs komplex összeszereléséhez a magfehérje, egy nem szerkezeti fehérje (NS5A) és a sejten belüli zsírcseppek szükségesek. A HCV magfehérjéjének jelenléte a zsírcseppek felszínén független a genotípustól (1b vs. 3a) és az elzsírosodás jelenlététől. Az azonban még kérdéses, hogy a zsírok túlzott intracitoplazmatikus felszaporodása (steatosis) elősegíti-e a vírus szaporodását. Azaz, hogy a zsírcseppek nagy zsírcseppekké állnak össze, csökken az érett vírusok képződéséhez szükséges felszín. Bizonyított, hogy az újonnan képződött HCV-k a VLDL-útvonalon hagyják el a fertőzött májsejteket. Az MTP vagy az Apo B – s ezáltal a VLDL összeszerelésé-

nek és szekréciójának – gátlásával a vírus egy olyan útvonalat gátol, amely az érett vírusok szekréciójához szükséges lenne [4, 26, 27, 28, 29, 30, 31].

HCV és az oxidatív stressz

Az idült HCV-fertőzést az oxidatív stressz jellemzi az idült gyulladás, a polimorfonukleáris sejtek, valamint a Kupffer-sejtek NAD(P)H-oxidáza folyamatos szabadgyök-termelése következtében. A vírus szerkezeti és nem szerkezeti fehérjei is növelik a reaktívoxigén-származékok (ROS) szintjét. Az NS3 fehérje a falósejtek Nox2 fehérjét aktiválja, amelynek szabadgyök-produkció a következménye [20]. A vírus a mitokondriumok működését is károsítja. Az oxidatív stresszre, valamint a Ca^{2+} és citokinek kiváltotta sejthalálra való érzékenység fokozódik [32]. Az inzulinrezisztenciát jellemző hyperinsulinaemia fokozott zsírsav-oxidációhoz és ROS-képződéshez vezet. A szervezet szabadgyök-terhelését a TNF- α és a citokrom P450 (CYP2E1) is fokozza. Az oxidatív stressz az apoptózisrezisztencia kifejlődésében és a virális karcinogenezisben is szerepet játszó nukleáris faktor kappa-B (NF- κ B) aktiválódását eredményezi [20, 33, 34]. HCV-fertőzésben a máj kötőszövetes átépülésében szerepet játszó transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β) kifejeződése is fokozódik, vélhetően a reaktívoxigén-gyökök fokozott termelésén keresztül [35]. A szabad gyökök a DNS-károsodásokon keresztül segítik a májsejtrák kialakulását.

HCV-fertőzöttekben gyakran figyelhető meg vasfelhalmozódás a májban. A vírus gátolja a vas indukálta antioxidáns mechanizmusokat, súlyosbítva ezzel az oxidatív stresszt és elősegítve a májrák kialakulását. A vasfelhalmozódás fokozott kifejeződésének gyógyszeres gátlása terápiás lehetőségeket vet fel [36].

HCV és az inzulinrezisztencia

Az inzulin biológiai hatása

Az inzulin a receptorához kötődve számos szubsztrát foszforilációját eredményezi a májban és az izomban. A glükóztranszporter-4 (GLUT-4) sejtmembránba való kihelyezése következtében hatással van a szénhidrát- és zsírsanyagcserére. A sejtek glükózfelvetele és a glikogénszintézis fokozódik. A glükoneogenezis és a glikogenolízis gátlása révén az inzulin csökkenti a máj glükóztermelését. A lipolízis gátlása következtében elősegíti a zsírok elraktározását [37].

Inzulinrezisztencia

Az inzulinrezisztencia a szervezet adott inzulinszint mellett jelentkező csökkent vércukor-eltávolító képességét jelenti. Az inzulinrezisztencia az inzulinszekréciótól és a sejtek inzulinérzékenységétől függ. Amennyiben az

inzulin nem képes elősegíteni a sejtek glükózfelvételét, a hasnyálmirigy β -sejtjeinek inzulintermelése fokozódik [1, 37]. Az inzulinrezisztencia gyakran jár együtt szív- és érrendszeri megbetegedésekkel, magas vérnyomással, elhízással, szexuális zavarokkal és idegrendszeri elváltozásokkal [38].

A májsugorban kialakuló hyperinsulinaemia a májsejtek csökkent inzulinlebontásának a következménye, és azt nem a hasnyálmirigy túlzott inzulintermelése okozza [4, 39]. A CHC-fertőzöttek jelentős részét (50–80%) inzulinrezisztencia jellemzi [1, 40]. Diabetes mellitus gyakoribb HCV- (20–25%) és HBV-fertőzöttekben (10%), mint más kórokú májbetegségben szenvedőknél [1, 8, 41].

Az inzulinreceptor-szubsztrátfehérjék (IRS)

Parenzia és mtsai az IRS-1 csökkent szintjét találták a vírus 1b és 3a genotípusa okozta fertőzésben. A C-vírus magfehérje gátolja a PPAR- α és - γ magreceptorokat, amelyek főképpen a máj- és zsírszövetekben fejeződnek ki és kulcsszerepet játszanak a steatosis kialakulásában, valamint elősegítik az inzulinreceptor-szubsztrát-1 (IRS-1) lebontását, ezáltal az inzulinrezisztencia kialakulását [4, 16]. A HCV magfehérje a TNF- α túltermelését okozza, amely az IRS-1 és az IRS-2 foszforilációjáért, valamint a glükóztranszporterek csökkent kifejeződéséért felelős. A TNF- α ezáltal hyperinsulinaemiát és hyperglykaemiát okoz, növelve ezzel a diabetes mellitus kialakulásának esélyét hepatitis C-fertőzött betegekben [42].

Adiponektin

A nagy TNF- α -szint csökkenti az adiponektin kifejeződését. Az adiponektin egy inzulinérzékeny fehérje, amely nagy mennyiségben fejeződik ki a fehér zsírszövetben. Az adiponektin növeli a máj inzulinérzékenységét, a szabad zsírsavak (FFA) β -oxidációját fokozza, csökkenti a de novo FFA-termelést a májban, valamint gyulladáscsökkentő hatása van. Az adiponektinszint csökkent krónikus hepatitis C-ben [1, 43, 44, 45].

Citokinszignál-szuppresszor fehérjék (SOCS)

A 3a genotípus magfehérje a PPAR- γ kifejeződését gátolva és a citokinszignál-szuppresszor fehérje 7 (SOCS-7) átírását fokozva, míg az 1a genotípus az mTOR-útvonalon keresztül segíti elő az IRS-1 lebontását. A SOCS fehérjék – az Akt, a foszfatidil-inozitol-3-kináz és a GLUT-4 foszforilációjának gátlásával – megzavarják a sejten belüli inzulinszignált. A SOCS-3 fehérjének az inzulinrezisztencia kialakulása mellett (a Jak-STAT útvonal gátlásával) az interferonrezisztencia kialakulásában is szerepe van (l. alább!) [46, 47].

Elhízás és az antivirális kezelésre adott válasz

1b-genotípussal fertőzöttekben az inzulinrezisztencia és az antivirális kezelésre adott csökkent válasz között kapcsolat van. Az elhízás a nem válaszolók körében a HCV genotípusától és a fibrosis jelenlététől független kockázati tényező. Elhízott személyeknek körülbelül 80%-kal kisebb esélyük van a tartós vírusválasz elérésére, összehasonlítva a nem elhízott személyekkel. Az elhízás és az antivirális kezelésre adott válasz közötti összefüggés még nem teljesen világos. Úgy gondolják, hogy HCV-fertőzött személyeknél, amennyiben a máj elzsírosodása is kimutatható, a májsejtek megnövekedett lipidtartalma egyfajta funkcionális barriert képezhet a májsejt és az antivirális gyógyszer között. Elhízott személyek esetén a csökkent nyirokkeringés szuboptimális szérumban pegilált-interferon szintet eredményezhet. Egy újabb tanulmányban a C-vírus 1b genotípusával fertőzött elhízott személyek esetén nagyobb SOCS-3 m-RNS-szintet mutattak ki, összehasonlítva a kontrollcsoporttal. A SOCS-fehérjék az interferon jelátviteli útvonalban kulcsszerepet játszó STAT-1 és STAT-2 fehérjék aktiválódását gátolják, ezáltal csökkentik az interferon stimulálta gének (ISG) kifejeződését a sejtben. Ez az összefüggés az elhízás és a megváltozott SOCS-fehérje-szint között hozzájárulhat a csökkent antivirális válaszhoz a máj elzsírosodásával járó HCV-fertőzésben [9, 48, 49, 50, 51, 52, 53].

Következtetések

Az idült C-vírus hepatitis világszerte gyakori megbetegedés. A vírusnak központi szerepe van az elzsírosodás, későbbiekben a kötőszövetes átépülés, valamint a májrák kialakulásában. Idült C-vírus hepatitisben az átlaglakosságot jellemző mértéket meghaladóan, 50%-ban (40–88%) mutatható ki a máj változó mértékű elzsírosodása. A vírus három módon hozhatja létre a máj elzsírosodását: fokozza a zsírsavak szintézisét, csökkenti a szekreciójukat, valamint gátolja azok lebontását. Az idült HCV-fertőzést a megnövekedett oxidatív stressz is jellemzi. A máj kötőszövetes átépülésében szerepet játszó transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β) kifejeződése is fokozódik, vélhetően a reaktívoxigén-gyökök fokozott termelésén keresztül. A CHC-fertőzöttek jelentős részénél (50–80%) inzulinrezisztencia áll fenn.

Az elhízás és az inzulinrezisztencia kapcsolatba hozható az antivirális kezelésre adott csökkent válasszal. A testsúlycsökkenés a tartós virológiai válasz arányát növeli [3, 54]. Az inzulinérzékenység javítása és a kombinált antivirális kezelésre adott válasz közötti összefüggés megfigyeléséhez további vizsgálatok szükségesek [38].

A vírus által létrehozott elzsírosodás, valamint az IR folyamatának pontosabb megértése új terápiás lehetőségek fejlesztését is segítheti a jövőben. A kombinált antivirális kezelés mellett az életmódváltás, a testsúly normalizálása, a szénhidrát- és zsírsavcsere rendezése

növelheti a tartósan vírusmentessé válók arányát és csökkentheti a krónikus C-vírus hepatitis progresszióját.

Irodalom

- [1] *Kalm, M., Jahan, S., Khaliq, S. és mtsai:* Interaction of the hepatitis C virus (HCV) core with cellular genes in the development of HCV-induced steatosis. *Arch. Virol.*, 2010, 155, 1735–1753.
- [2] *Rodriguez-Luna, H., Vargas, H. E.:* Management of hepatitis C virus infection in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2005, 11, 479–489.
- [3] *Hagymási K., Fehér J.:* A testsúlycsökkentés hatása a kombinált interferon-alfa-2a + ribavirin kezelésre adott válaszra idült HCV hepatitisben. *Orv. Hetil.*, 2008, 149, 2189–2192.
- [4] *Alaei, M., Negro, F.:* Hepatitis C virus and glucose and lipid metabolism. *Diabetes Metab.*, 2008, 34, 692–700.
- [5] *Browning, J. D., Szczepaniak, L. S., Dobbins, R. és mtsai:* Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*, 2004, 40, 1387–1395.
- [6] *Bellentani, S., Saccoccio, G., Masutti, F. és mtsai:* Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132, 112–117.
- [7] *Persico, M., Iolascon, A.:* Steatosis as a co-factor in chronic liver diseases. *World J. Gastroenterol.*, 2010, 16, 1171–1176.
- [8] *Lonardo, A., Loria, P., Adinolfi, L. E. és mtsai:* Hepatitis C and steatosis: a reappraisal. *J. Viral. Hepat.*, 2006, 13, 73–80.
- [9] *Werling, K., Schaff, Zs., Dinya, E. és mtsai:* Effect of liver steatosis on therapeutic response in chronic hepatitis C virus genotype 1 infected patients in Hungary. *Pathol. Oncol. Res.*, 2010, 16, 149–157.
- [10] *Jármay, K., Karácsony, G., Nagy, A. és mtsai:* Changes in lipid metabolism in chronic hepatitis C. *World J. Gastroenterol.*, 2005, 11, 6422–6428.
- [11] *Kapadia, S. B., Barth, H., Baumert, T. és mtsai:* Initiation of hepatitis C virus infection is dependent on cholesterol and cooperativity between CD81 and scavenger receptor B type I. *J. Virol.*, 2007, 81, 374–383.
- [12] *Del Campo, J. A., Romero-Gomez, M.:* Steatosis and insulin resistance in hepatitis C: A way out for the virus? *World J. Gastroenterol.*, 2009, 15, 5014–5019.
- [13] *Jhaveri, R., McHutchison, J., Patel, K. és mtsai:* Specific polymorphisms in hepatitis C virus genotype 3 core protein associated with intracellular lipid accumulation. *J. Infect. Dis.*, 2008, 197, 283–291.
- [14] *Rubbia-Brandt, L., Quadri, R., Abid, K. és mtsai:* Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J. Hepatol.*, 2000, 33, 106–115.
- [15] *Adinolfi, L. E., Gambardella, M., Andreana, A. és mtsai:* Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology*, 2001, 33, 1358–1364.
- [16] *De Gotthardt, A., Pazienci, V., Pugnale, P. és mtsai:* Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -gamma mRNA levels are reduced in chronic hepatitis C with steatosis and genotype 3 infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 23, 107–114.
- [17] *Yoneda, M., Saito, S., Ikeda, T. és mtsai:* Hepatitis C virus directly associates with insulin resistance independent of the visceral fat area in nonobese and nondiabetic patients. *J. Viral. Hepat.*, 2007, 14, 600–607.
- [18] *Moucari, R., Asselah, T., Cazals-Hatem, D. és mtsai:* Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*, 2008, 134, 416–423.
- [19] *Kumar, D., Farrell, G. C., Fung, C. és mtsai:* Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology*, 2002, 36, 1266–1272.
- [20] *Tsai, W.-L., Chung, R. T.:* Viral hepatocarcinogenesis. *Oncogene*, 2010, 29, 2309–2324.
- [21] *Hofer, H., Bankl, H. C., Wrba, F. és mtsai:* Hepatocellular fat accumulation and low serum cholesterol in patients infected with HCV-3a. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002, 93, 2880–2885.
- [22] *Mirandola, S., Realdon, S., Iqbal, J. és mtsai:* Liver microsomal triglyceride transfer protein is involved in hepatitis C liver steatosis. *Gastroenterology*, 2006, 130, 1661–1669.
- [23] *Shimano, H., Horton, J. D., Shimomura, I. és mtsai:* Isoform 1c of sterol regulatory element binding protein is less active than isoform 1a in livers of transgenic mice and in cultured cells. *J. Clin. Invest.*, 1997, 99, 846–854.
- [24] *Bajnok L., Paragh Gy.:* Lipid modulált transzkripció faktorok szerepe az energiaháztartás szabályozásában. *Metabolizmus*, 2003, 4, 192–198.
- [25] *Tontonoz, P., Hu, E., Spiegelman, B. M.:* Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*, 1994, 79, 1147–1156.
- [26] *Kapadia, S. B., Chisari, F. V.:* Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102, 2561–2566.
- [27] *Moradpour, D., Penin, F., Rice, C. M.:* Replication of hepatitis C virus. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2007, 5, 453–463.
- [28] *Barba, G., Harper, F., Harada, T. és mtsai:* Hepatitis C virus core protein shows a cytoplasmic localization and associates to cellular lipid storage droplets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 1200–1205.
- [29] *Shavinskaya, A., Boulant, S., Penin, F. és mtsai:* The lipid droplet binding domain of hepatitis C virus core protein is a major determinant for efficient virus assembly. *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, 37158–37169.
- [30] *McLauchlan, J., Lemberg, M. K., Hope, G. és mtsai:* Intramembrane proteolysis promotes trafficking of hepatitis C virus core protein to lipid droplets. *EMBO J.*, 2002, 21, 3980–3988.
- [31] *Appel, N., Zayas, M., Miller, S. és mtsai:* Essential role of domain III of nonstructural protein 5A for hepatitis C virus infectious particle assembly. *PLoS Pathog.*, 2008, 4, e1000035.
- [32] *Nahmias, Y., Goldwasser, J., Casali, M.:* Apolipoprotein B-dependent hepatitis C virus secretion is inhibited by the grapefruit flavonoid naringenin. *Hepatology*, 2008, 47, 1437–1445.
- [33] *Wang, T., Campbell, R. V., Yi, M. K.:* Role of hepatitis C virus core protein in viral-induced mitochondrial dysfunction. *J. Viral. Hepat.*, 2010, 17, 784–793.
- [34] *Gong, G., Waris, G., Tanveer, R. és mtsai:* Human hepatitis C virus NS5A protein alters intracellular calcium levels, induces oxidative stress, and activates STAT-3 and NF-kappa B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98, 9599–9604.
- [35] *Lin, W., Tsai, W. L., Shao, R. X. és mtsai:* Hepatitis C virus regulates transforming growth factor beta1 production through the generation of reactive oxygen species in a nuclear factor kappa B-dependent manner. *Gastroenterology*, 2010, 138, 2509–2518.
- [36] *Moriya, K., Miyoshi, H., Shinzawa, S.:* Hepatitis C virus core protein compromises iron-induced activation of antioxidants in mice and HepG2 cells. *J. Med. Virol.*, 2010, 82, 776–792.
- [37] *El-Zayadi, A. R.:* Hepatic steatosis: A benign disease or a silent killer. *World J. Gastroenterol.*, 2008, 14, 4120–4126.
- [38] *Harrison, S. A.:* Insulin resistance among patients with chronic hepatitis C: etiology and impact on treatment. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, 6, 864–876.
- [39] *Negro, F.:* Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12, 6756–6765.
- [40] *Arrese, M., Riquelme, A., Soza, A.:* Insulin resistance, hepatic steatosis and hepatitis C: a complex relationship with relevant clinical implications. *Ann. Hepatol.*, 2010, 9 (Suppl.), 112–118.

- [41] *Bach, N., Thung, S. N., Schaffner, F.*: The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis. *Hepatology*, 1997, 15, 572–577.
- [42] *Im, S. S., Kwon, S. K., Kim, T. H. és mtsai*: Regulation of glucose transporter type 4 isoform gene expression in muscle and adipocytes. *IUBMB Life*, 2007, 185, 153–161.
- [43] *Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I. és mtsai*: cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1996, 221, 286–289.
- [44] *Wolf, A. M., Wolf, D., Rumpold, H. és mtsai*: Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, 323, 630–635.
- [45] *Wedemeyer, I., Bechmann, L. P., Odenthal, M. és mtsai*: Adiponectin inhibits steatotic CD95/Fas up-regulation by hepatocytes: therapeutic implications for hepatitis C. *J. Hepatol.*, 2009, 50, 140–149.
- [46] *Paziienza, V., Clement, S., Pugnale, P. és mtsai*: The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms. *Hepatology*, 2007, 45, 1164–1171.
- [47] *Persico, M., Capasso, M., Persico, E. és mtsai*: Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) expression and hepatitis C virus-related chronic hepatitis: Insulin resistance and response to anti-viral therapy. *Hepatology*, 2007, 46, 1009–1015.
- [48] *Sanyal, A. J.*: Role of insulin resistance and hepatic steatosis in the progression of fibrosis and response to treatment in hepatitis C. *Liver Int.*, 2011, 31 (Suppl. 1), 23–28.
- [49] *Romero-Gomez, M., Del Mar Vitoria, M., Andrade, R. J. és mtsai*: Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*, 2005, 128, 636–641.
- [50] *Bressler, B. L., Guindi, M., Tomlinson, G. és mtsai*: High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003, 38, 639–644.
- [51] *Giannini, E., Ceppa, P., Testa, R.*: Steatosis in chronic hepatitis C: can weight reduction improve therapeutic efficacy? *J. Hepatol.*, 2001, 35, 432–433.
- [52] *Banerjee, D., Williams, E. V., Ilott, J. és mtsai*: Obesity predisposes to increased drainage following axillary node clearance: a prospective audit. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 2001, 83, 268–271.
- [53] *Walsh, M. J., Jonsson, J. R., Richardson, M. M. és mtsai*: Nonresponse to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C, viral genotype 1. *Gut*, 2006, 55, 529–535.
- [54] *Suwantarat, N., Tice, A. D., Khawcharoenporn, T. és mtsai*: Weight loss, leukopenia and thrombocytopenia associated with sustained virologic response to hepatitis C treatment. *Int. J. Med. Sci.*, 2010, 7, 36–42.

(Lengyel Gabriella dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: lengyel@bel2.sote.hu)

Dél-dunántúli székhelyű turisztikai és idegenforgalmi cég gyógyászati szolgáltatásának

fejlesztéséhez *kiemelt fizetési lehetőséggel* keres

**reumatológus szakképesítéssel rendelkező orvost és
bőrgyógyász szakképesítéssel rendelkező orvost.**

Jelentkezési határidő: 2011. szeptember 26.

Szakmai önéletrajz a balneologia2011@gmail.com e-mail címre küldhető,
illetve érdeklődni a 06-20/475-9991-es telefonszámon lehet.