

A metabolikus eredetű zsírmájbetegség kapcsolata a diabetes mellitus szövődményeivel

Kozma Brigitta dr.¹ ■ Egresi Anna dr.² ■ Nagy Géza dr.³
Somogyi Anikó dr.³ ■ Blázovics Anna dr.⁴ ■ Hagymási Krisztina dr.² 

¹Ráckeve Város Szakorvosi Rendelőintézet, Ráckeve

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Kísérletes Kardiológiai és Sebészeti Műtéttani Tanszék, Budapest

A májelzsírosodás az egyik leggyakoribb idült májbetegséggé vált világszerte. Progressziója során steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis, valamint hepatocellularis carcinoma is kialakulhat. A metabolikus eredetű zsírmájbetegség a felnőttek közel 30%-ában fordul elő, a diabetes mellitusban szenvedőket nagyobb mértékben érinti, 2-es típusú diabetes mellitus esetén 70%-os, 1-es típusú diabetes mellitusban 30–40%-os az előfordulása. A metabolikus eredetű zsírmájbetegség globális egészségügyi terhe nemcsak a májeredetű (például cirrhosis, májelégtelenség vagy hepatocellularis carcinoma), hanem az extrahepaticus (például cardiovascularis, daganatos) szövődmények fokozott kockázatát is jelenti. Mind az 1-es, mind a 2-es típusú, zsírmájbetegséggel szövődött cukorbeteg halálózása nagyobb arányú. Ezek a betegcsoportok fokozott kockázatnak vannak kitéve nemcsak a szív-ér rendszeri betegségek, hanem a diabeteses retinopathia és nephropathia kialakulásával szemben is, a zsírmájbetegséggel nem társult diabetesesekhez képest. Összefoglalónkban áttekintjük azt, hogy az 1-es, illetve 2-es típusú diabetes mellitus és a májelzsírosodás együttes fennállása hogyan befolyásolja a diabeteses macro- és microvasculáris szövődmények előfordulásának gyakoriságát. *Orv Hetil.* 2025; 166(20): 759–767.

Kulcsszavak: zsírmájbetegség, fibrosis, diabetes mellitus, micro- és macrovasculáris szövődmények

Relation of metabolic-associated fatty liver disease to the complications of diabetes mellitus

Fatty liver has become one of the most common chronic liver diseases worldwide. During its progression, steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma may develop. Fatty liver disease of metabolic origin occurs in nearly 30% of adults, it affects people with diabetes mellitus to a greater extent. Its incidence is 70% in type 2 diabetes mellitus, and 30–40% in type 1 diabetes mellitus. The global health burden of fatty liver disease of metabolic origin means an increased risk not only of hepatic (*e.g.*, cirrhosis, liver failure or hepatocellular carcinoma) but also of extrahepatic (*e.g.*, cardiovascular, and neoplastic diseases) complications. Both type 1 and type 2 diabetic patients with fatty liver disease have a higher mortality rate. These patient groups are exposed to an increased risk not only of cardiovascular diseases, but also of diabetic retinopathy and nephropathy, compared to diabetics not associated with fatty liver disease. In our summary, we review how the coexistence of fatty liver and type 1 and type 2 diabetes mellitus affects the frequency of diabetic macro- and microvascular complications.

Keywords: fatty liver disease, fibrosis, diabetes mellitus, micro- and macrovascular complications

Kozma B, Egresi A, Nagy G, Somogyi A, Blázovics A, Hagymási K. [Relation of metabolic-associated fatty liver disease to the complications of diabetes mellitus]. *Orv Hetil.* 2025; 166(20): 759–767.

(Beérkezett: 2025. március 2.; elfogadva: 2025. március 27.)

Rövidítések

APRI = (aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index) aszpartát-aminotranszferáz–thrombocytá arány index; BMI = (body mass index) testtömegindex; CAP = (controlled attenuation parameter) kontrollált ultrahangelnyelési paraméter; CI = konfidenciaintervallum; CRP = C-reaktív protein; EKG = elektrokardiográfia; FIB4 = fibrosis-4-index; FLI = (fatty liver index) zsírmájindex; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HbA_{1c} = hemoglobin-A1c; HR = (hazard ratio) kockázati arány; HSI = hepatic steatosis index; IL = interleukin; LDL = (low-density lipoprotein) kis denzitású lipoprotein; MAFLD = (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease) metabolikus diszfunkcióval összefüggő zsírmájbetegség; MASLD = (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) metabolikus diszfunkcióval összefüggő zsírmájbetegség; MRI-PDFF = (magnetic resonance imaging–proton density fat fraction) mágneses-rezonancia-képpalkotás–protondenzitás–zsírfrakció; NAFLD = (non-alcoholic fatty liver disease) nem alkoholos zsírmájbetegség; OR = (odds ratio) esélyhányados; PNPLA3 = (patatin-like phospholipase domain-containing 3) patatinszerű foszfolipáz domént tartalmazó fehérje-3; T1DM = 1-es típusú diabetes mellitus; T2DM = 2-es típusú diabetes mellitus; TNF = tumor-nekrózis-faktor; VLDL = (very-low-density lipoprotein) nagyon kis denzitású lipoprotein

A májelzsírosodás az egyik leggyakoribb idült májbetegség. Különböző súlyosságú formái a nem diabeteses felnőtt lakosság csaknem 30%-át érintik, míg 2-es típusú diabetes mellitusban (T2DM) ez az arány 70%-ra nő. Talán kevésbé köztudott, de az 1-es típusú diabetes mellitusban (T1DM) szenvedő felnőtt egyénekben is gyakrabban, 30–40%-ban fordul elő zsírmáj [1]. 2020-ban nemzetközi szakértői konszenzus javasolta a „nem alkoholos zsírmájbetegség” (NAFLD) kifejezés helyett a

„metabolikus diszfunkcióval összefüggő zsírmájbetegség” (MAFLD) kifejezés használatát. A kórisma a túlsúly/elhízás, a T2DM vagy legalább két metabolikus kockázati tényező (jellemzően a metabolikus szindróma) jelenlétén alapul. Az új nomenklatúra a MAFLD patofiziológiáját veszi figyelembe, és hangsúlyozza az anyagcsere-zavar kulcsszerepét a betegség kialakulásában [2]. A kockázati tényezőket az 1. táblázat szemlélteti.

A MAFLD egészségügyi terhe nemcsak a májeredetű (például cirrhosis, májelégtelenség vagy hepatocellularis carcinoma), hanem az extrahepaticus, macro- és microvascularis szövödmények fokozott kockázatát is magában hordozza. A MAFLD fatális és nem fatális szív- és érrendszeri betegségek, újonnan fellépő szívelégtelenség, illetve microvascularis komplikációk (nephropathia, retinopathia) kialakulásával is jár, amelyek megjelenésének valószínűsége tovább nő T1DM és T2DM együttes fennálláskor [3, 4].

Közleményünkben a MAFLD és az egyes diabeteses szövödmények összefüggéseit tekintjük át.

A májelzsírosodás és a 2-es típusú diabetes mellitus kapcsolata

A zsírmáj kialakulásának folyamata 2-es típusú diabetes mellitusban

A T2DM, az elhízás, a zsigeri zsír felhalmozódása, a zsírszövet gyulladása, a bélrendszeri dysbiosis együttesen vezethet májelzsírosodáshoz, majd fibrosishoz. A túlsúlyt és a T2DM-et jellemző inzulinrezisztencia a Kupffer-sejtek aktiválásával járó hepaticus necroinflammációt és fokozott kollagénfelgyűjtést idéz elő. A májbetegség

1. táblázat | A NAFLD befolyásoló tényezői [2] (a progressziót okozó faktorok *-gal vannak jelölve; az egyértelműen összefüggésbe hozható, de betegségprogressziót nem okozó tényezők & jelöléssel; a valószínűleg, de nem bizonyítottan befolyásoló tényezők jelölés nélkül szerepelnek; a # a védőfaktorokat jelöli)

Komorbiditás	Genetika	A bélflóra termékei	Táplálkozás és életmód
<ul style="list-style-type: none"> • Elhízás* • Metabolikus szindróma* • Inzulinrezisztencia* • T2DM* • Dyslipidaemia & • Hypertonia & • Obstruktív alvási apnoe & • Polycystás ovarium szindróma & • Hypopituitarizmus & • Alacsony gonadotrophormon-szint & • Alacsony tesztoszteronszint • Pajzsmirigybetegség • Lizoszomális savas lipáz deficiencia & • Vastúlterhelés • Pikkelysömör • Csontritkulás 	<ul style="list-style-type: none"> • PNPLA3* • TM6SF2* • A1AT Pi*Z* • HSD17B13 • LYPLAL1 • GCKR • MBOAT • DNS-metiláció • Kromatinremodeling • Nem kódoló RNS-ek 	<ul style="list-style-type: none"> • Etanol • Lipopoliszacharid • Reaktívoxigén-gyökök • A koleszterinoxidáció termékei • Butirát • Acetát • Fenil-acetát • Másodlagos epesavak • Kolindeficiencia 	<ul style="list-style-type: none"> • Alkohol* • Koleszterin* • Fruktóz* • Testmozgás # • Koffein #

A1AT = alfa-1-antitripszin; DNS = dezoxiribonukleinsav; GCKR = glükokinázszabályozó fehérje; HSD17B13 = hidroxiszteroid-dehidrogenáz-17-béta-13; LYPLAL1 = lizofoszfolipázszerű-1-protein; MBOAT = membránhoz kötött O-acil-transzferáz; NAFLD = nem alkoholos zsírmájbetegség; PNPLA3 = patatinszerű foszfolipáz domént tartalmazó fehérje-3; RNS = ribonukleinsav; T2DM = 2-es típusú diabetes mellitus; TM6SF2 = transzmembrán-6-szuper család-2

progrediálhat, így fibrosist, cirrhosist és bizonyos esetekben hepatocellularis carcinomát okoz. A helytelen táplálkozás (különösen a nagy mennyiségű zsír- és fruktózbetevitel), valamint a genetikai tényezők (például PNPLA3-polimorfizmusok) szintén szerepet játszanak a májzsírosodás progressziójában, illetve fokozhatják a májban a lipidfelhalmozódást és a májfibrosis kialakulásának kockázatát. Az eltérő étrendi sajátosságok a bélmikrobiom dysbiosisát okozhatják a másodlagos epesavak hepatotoxicus hatásaival. A dysbiosis megváltoztathatja az étrendi szénhidrátok fermentációjából származó rövid szénláncú zsírsavak termelődését, és fokozhatja a portális keringésbe jutó lipopoliszacharidok mennyiségét, amit a megnövekedett bélpermeabilitás okoz a bélbaktériumok kilépése miatt. Ezek a folyamatok is gyulladást idézhetnek elő a májban, tovább segítve a májzsírosodás progresszióját (1. ábra) [5, 6].

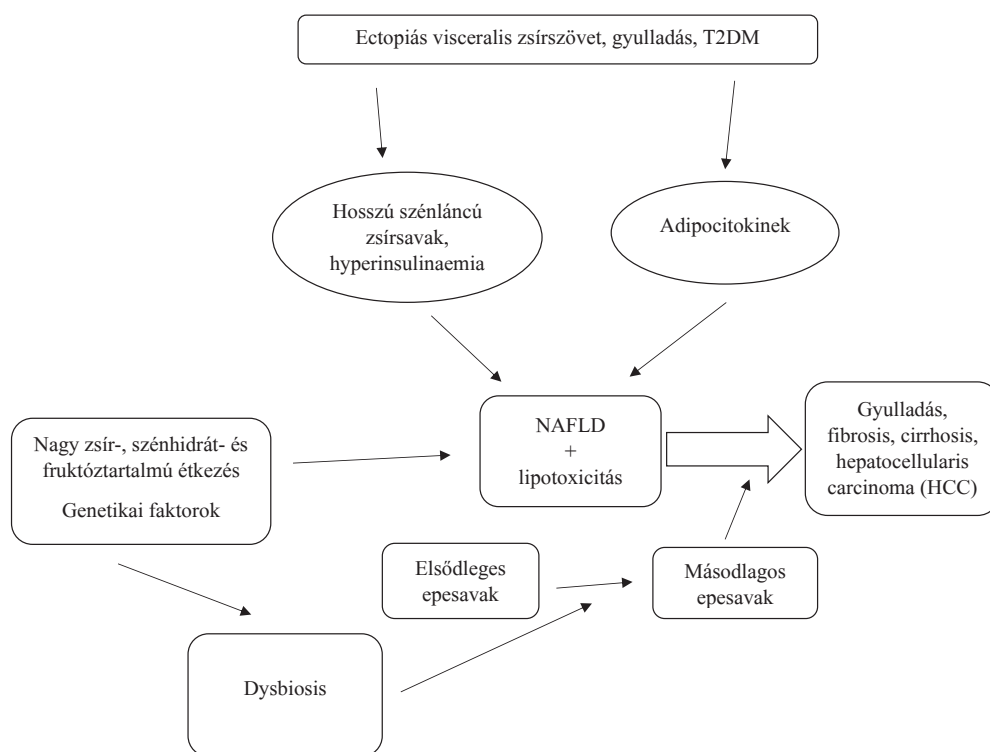
Zsír-máj és macroangiopathia 2-es típusú diabetes mellitusban

Cardiovascularis szövődmények

Park és munkacsoportjának 2021-ben közölt vizsgálata alapján bizonyítást nyert, hogy a májzsírosodást jellemző rutin-laborparaméterekből számítható zsír-májindex (fatty liver index) és a máj kötőszövetes átépülését jellemző BARD-pontszám összefügg a szívégtelenség, valamint a cardiovascularis és a bármilyen okból bekövetkezett halálozás megnövekedett kockázatával az átlag-

lakosságban és a T2DM-es betegekben egyaránt [7]. A májzsírosodás a szívinfarktus kockázatát 1,28-szorosára (HR: 1,28), valamint a stroke (HR: 1,41), a szívégtelenség (HR: 1,17) és az összhálozás (HR: 1,41) kialakulásának veszélyét is tovább növeli. Ugyanez a munkacsoport 139 633 újonnan diagnosztizált T2DM-beteg 7,7 éves követése során 3079 (2,2%) myocardialis infarktust, 4238 (3,0%) ischaemiás stroke-ot, 4303 (3,1%) szívégtelenséget és 8465 (6,1%) halálesetet regisztrált. A májzsírosodás, a máj fibroticus állapotától függetlenül, szignifikánsan tovább emelte a szívinfarktus, a stroke, a szívégtelenség és a mortalitás kockázatát, a steatosisban nem szenvedőkhöz képest [8]. Ezzel párhuzamosan később azt is megfigyelték, hogy a májzsírosodás javulása csökkentette a szív- és érrendszeri betegségek előfordulását, a szívégtelenség és a májeredetű, illetve az összhálozás kockázatát [9].

Egy hasonlóan nagy volumenű, 10,9 (±5) évig tartó követéses vizsgálatban Adams és mtsai az összhálozás növekedését állapították meg T2DM és NAFLD együttes fennállása esetén (HR: 1,7; CI: 1,04–2,7). Megfigyelésük szerint ebben a betegcsoportban a leggyakoribb halálok a daganatos betegség (33%), majd a májjal kapcsolatos szövődmények (19%) és az ischaemiás szívbetegség (19%) volt [10]. Barbosa és mtsai vizsgálataik során igazolták, hogy a májbetegségek progresszióját, fibroticus átalakulását jellemző magas (≥2,67) FIB4-pontszám diabetesben nemcsak a steatohepatitis (HR: 5,78), a cirrhosis (HR: 2,04), a végstádiumú májbeteg-



1. ábra | A zsír-máj kialakulásának folyamata és progressziója 2-es típusú diabetes mellitusban [6]
NAFLD = nem alkoholos zsír-májbetegség; T2DM = 2-es típusú diabetes mellitus

ség (HR: 1,86), a hepatocellularis carcinoma (HR: 3,66), a májtranszplantáció (HR: 7,98), hanem a major cardiovascularis események (HR: 1,80) előfordulásával és az össz mortalitás (HR: 2,49) növekedésével is összefügg [11, 12]. *Targher és mtsai* munkájuk során 2103, korábbi szív- és érrendszeri betegségtől mentes T2DM-beteget követtek. Az öt éves követés során összefüggést találtak a NAFLD és a szív- és érrendszeri betegségek megnövekedett kockázata között (OR: 1,84), az egyéb cardiovascularis rizikótényezőkhöz való igazítást követően is. Ezzel igazolták, hogy a zsírmáj egyéb tényezőktől függetlenül fokozza a szív- és érrendszeri betegségek kockázatát T2DM-ben [13]. A NAFLD független kapcsolatát a szív- és érrendszeri betegségek és a halálozás megnövekedett kockázatával T2DM-ben retrospektív kohorsz tanulmány is alátámasztotta [14].

Azt, hogy a T2DM önmagában fokozza a szív- és érrendszeri betegségek előfordulását NAFLD-betegekben, egy 2018-ban készített metaanalízis bizonyította a legmeggyőzőbben. A vizsgálat során 8346 diabeteses beteg adatainak összegző elemzését végezték. A zsírmájbetegség fennállását hasi ultrahangvizsgálattal igazolták. A diabéteszrel szövődött zsírmájbetegben (3766 beteg) több mint kétszeres volt (OR = 2,20) a szív- és érrendszeri betegségek kockázata a steatosisban nem szenvedő cukorbeteghez képest [15].

Zsírmáj és microangiopathia 2-es típusú diabetes mellitusban

Idült vesebetegség és retinopathia

T2DM-betegek vizsgálata során *Trivedi és mtsai* igazolták, hogy szövődményes (nephropathia, retinopathia és neuropathia) cukorbetegség esetén gyakoribb a májfibrosis. A vizsgált cukorbeteg 46%-ának volt szövődménye, 19%-uk szenvedett nephropathiában, 31%-uk neuropathiában és 20%-uk retinopathiában. Meglepő módon a szövődmények jelenléte – azzal ellentétben, ahogyan várnánk – nem a hemoglobinszintjével mutatott összefüggést, hanem a májfibrosis súlyosságával korrelált. A szövődményes betegekben a fibrosis foka súlyosabb volt. A szövődményes betegek 55%-ának, míg a szövődmény nélküliek 69%-ának volt enyhe fibrosisa. Közepes fokú fibrosis állt fenn a szövődményes betegek 39%-ában és a szövődménymentesek 27%-ában. Előrehaladott fibrosis a szövődményes betegek 5,2%-ának, míg a szövődmény nélküliek 3,7%-ának volt [16].

MAFLD és 1-es típusú diabetes mellitus

A májelzsírosodás folyamata 1-es típusú diabetes mellitusban

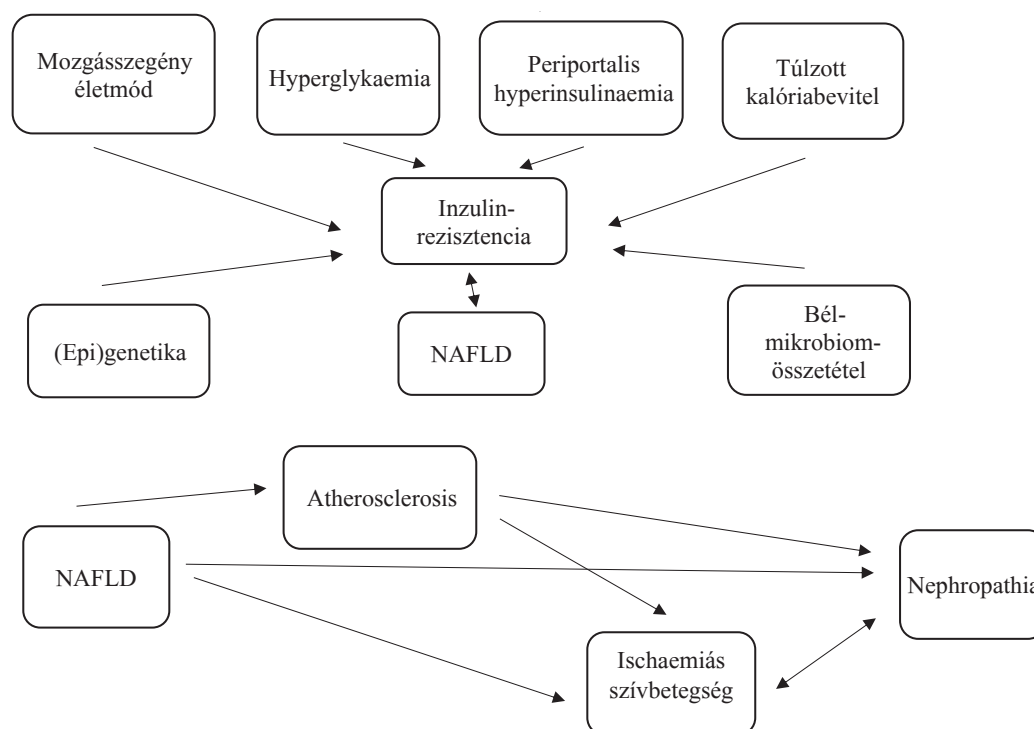
A steatosisos egyének klasszikus megjelenésével szemben az T1DM-betegek jellemzően soványak, és élethosszig inzulinkezelésre szorulnak. A legújabb bizonyítékok azt

mutatják, hogy egyre több T1DM-beteg válik túlsúlyossá, gyakran kimutatható bennük is az inzulinrezisztencia, amely az ülő életmód, a túlzott kalóriabevitel és az intenzív inzulininterápia következtében kialakult iatrogén eredetű hyperinsulinaemia következménye lehet, ugyanakkor a májelzsírosodás prevalenciája és következményei ebben a populációban még nem teljesen tisztázottak. A hyperglykaemia és a vércukorszint változékonysága, a portális hyperinsulinaemia, a kalóriatöbblet, a genetikai és epigenetikai tényezők, valamint a bélmikrobiom összetétele hozzájárulhat mind a zsigeri zsírszövet gyarapodásához, mind a hepaticus és perifériás inzulinrezisztenciához T1DM-ben. A MAFLD/NAFLD és az inzulinrezisztencia kapcsolata kétirányú, egymás hatását felerősítik, az inzulinrezisztencia fokozza a nem alkoholos steatohepatitis progresszióját a fibrosis irányába. A steatosis patogenezise többtényezős: a májban zsír halmozódik fel, amikor a hepaticus szabadzsírsav-felvétel és a trigliceridszintézis miatt a máj lipogenezise meghaladja a trigliceridek oxidációját és VLDL formájában való kiáramlását. A zsírmáj kialakulásához a következő tényezők járulhatnak hozzá T1DM-ben: szerzett hepaticus és perifériás inzulinrezisztencia; hyperglykaemia által kiváltott fokozott hepaticus lipidfelvétel; iatrogén eredetű magas inzulinszint; lipoprotein-eltérések és táplálkozási tényezők. Genetikai polimorfizmusokat, valamint a bél mikroba-összetételében és funkciójában bekövetkezett változásokat szintén összefüggésbe hozták a NAFLD patogenezisével, de a T1DM-ben szenvedő betegeknek ezeket a folyamatokat még nem vizsgálták (2. ábra) [17].

Zsírmáj és macroangiopathia 1-es típusú diabetes mellitusban

Cardiovascularis szövődmények

A szív- és érrendszeri betegségek a T1DM-ben szenvedő felnőttek morbiditásának és halálozásának túlnyomó okát jelentik, a várható élettartam 20 éves életkorban a férfiaknál körülbelül 11 évvel, a nőknél 13 évvel rövidebb, összehasonlítva a T1DM-ben nem szenvedő betegekével [18]. 2010-ben számoltak be először arról, hogy a T1DM-ben szenvedő betegeknek a szív- és érrendszeri betegség ismert kockázati tényezői mellett az ultrahangvizsgálattal igazolt NAFLD – amely a betegek mintegy 45%-ánál volt jelen – összefüggésbe hozható a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásával (az anamnézis, az EKG és az ultrahangvizsgálati leletek alapján) [19]. *Zhang és mtsai* világítottak rá arra, hogy T1DM-betegekben az ultrahangvizsgálattal igazolt NAFLD az arteria carotis intima-media vastagságának és a carotis atheroscleroticus plakkok prevalenciájának a növekedésével jár, függetlenül egyéb kockázati szív- és érrendszeri tényezőktől [20]. A T1DM-betegekben jelen lévő NAFLD szerepe megerősítést nyert a koszorúér-, a cerebrovascularis és a perifériás érbetegségek megnövekedett gyakoriságában (korrigált OR: 7,6), függetlenül egyéb szív- és



2. ábra | A T1DM, a NAFLD és a krónikus diabeteses szövődmények közötti kapcsolat [17]
 NAFLD = nem alkoholos zsírmájbetegség; T1DM = 1-es típusú diabetes mellitus

érrendszeri kockázati tényezőktől [21], amit később több munkacsoport alátámasztott.

Retrospektív vizsgálatban az ultrahanggal igazolt NAFLD esetén a szív- és érrendszeri betegségek – mint a nem fatális ischaemiás szívbetegség vagy a stroke –, illetve a koszorúér/periférás artéria revascularisatiós beavatkozások előfordulásának növekedését figyelték meg, függetlenül a jól ismert szív- és érrendszeri kockázati tényezőktől és a cukorbetegséget jellemző változóktól T1DM-betegeknél [22]. *Garofolo és munkacsoportja* 774 T1DM-betegnél (férfiak 52%; életkor $30,3 \pm 11,1$ év; a cukorbetegség időtartama $18,5 \pm 11,6$ év; HbA1c $7,8 \pm 1,2\%$) vizsgálták a májelzsírosodást jellemző zsírmájindex (FLI) és a cardiovascularis események közötti összefüggéseket. A medián 11 éves követés eredményei szerint a kifejezettebb májelzsírosodás növelte a halálozást (FLI < 30: nincs zsírmáj, 30–59: közbülső stádium, ≥ 60 : májelzsírosodás): 3,9%; 10,1%; 22,2% ($p < 0,0001$), csakúgy, mint a cardiovascularis események gyakoriságát: 3,5%; 10,5%; 17,2% ($p < 0,0001$) T1DM-ben szenvedőkben [23].

Egy 1254 T1DM-beteget számláló retrospektív, multicentrikus, keresztmetszeti vizsgálat eredményei szerint a szignifikáns fibrosissal járó zsírmáj tovább növelte a 10 éven belüli szív- és érrendszeri betegségek becsült kockázatát, azokkal szemben, akiknél csak májelzsírosodást találtak, vagy nem volt steatosusuk (75,8% vs. 23,2% vs. 24,9%; $p < 0,001$). A szignifikáns fibrosissal járó steatosos betegek körében nagyobb volt a halálos vagy nem

halálos cardiovascularis betegség kialakulásának becsült 10 éves kockázata (korrigált OR: 11,4), magasabb volt a vérnyomásuk, gyakrabban fordult elő diabeteses retinopathia vagy kóros albuminuria, illetve krónikus vesebetegség, mint a steatosus nélkülieknél. A teljes napi inzulinigény és a vérnyomáscsökkentő, thrombocytáaggregáció-gátló vagy lipidszintcsökkentő szerekkel kezelték aránya szintén nagyobb volt a szignifikáns fibrosissal járó májelzsírosodásos betegcsoportban [24].

Zsírmáj és microangiopathia 1-es típusú diabetes mellitusban

Idült vesebetegség, retinopathia és polyneuropathia
 Néhány kisebb tanulmány vizsgálta a NAFLD és a krónikus microvascularis szövődmények (különösen a diabeteses retinopathia és a krónikus vesebetegség) kockázata közötti összefüggést T1DM-betegeknél [25, 26]. A HSI alapján jellemzett NAFLD független társulását észlelték a T1DM krónikus microvascularis szövődményeivel, mint a nephro- és a retinopathia [27].

Targher és mtsai vizsgálatában a krónikus vesebetegség prevalenciája kétszeresére nőtt a T1DM-es steatosos betegeknek a steatosus nélküliekhez képest, és a kapcsolat független volt az életkortól, a nemtől, a BMI-től, a dohányzástól, a cukorbetegséggel kapcsolatos tényezőktől és a vérnyomás- vagy lipidszintcsökkentő gyógyszerek alkalmazásától. A többváltozós logisztikus regressziós analízis kimutatta, hogy a NAFLD a kóros albuminuria

(korrigált OR 2,21; 95% CI: 1,2–4,1; $p = 0,01$) vagy a krónikus vesebetegség (korrigált OR 1,93; 95% CI: 1,1–3,3) fokozott kockázatával jár [28]. Ugyancsak *Targher munkacsoportja* egy 2010. évi vizsgálatban jelentősen nagyobb-nak találta a diabéteses retinopathia (53,2% vs. 19,8%) és a krónikus vesebetegség (37,8% vs. 9,9%) életkorhoz és nemhez igazított prevalenciáját a NAFLD-csoportban, mint azoknál, akiknél nem volt májelzsírosodás ($p < 0,0001$). A többváltozós logisztikus regressziós elemzésben a NAFLD prevalens retinopathiával (korrigált OR: 3,31; 95% CI: 1,4–7,6; $p = 0,005$) vagy krónikus vesebetegséggel (korrigált OR: 3,90; 95% CI: 1,5–10,1; $p = 0,005$) társult. Ezek az összefüggések függetlenek voltak az életkortól, a nemtől, a cukorbetegség időtartamától, a glikált hemoglobintól, a gyógyszerhasználatától és a metabolikus szindróma jelenlététől [25].

Mantovani és mtsai többcentrumos tanulmányának eredményei alátámasztották a korábbi, kis létszámú vizsgálatokban találtakat. A szignifikáns fibrosissal járó MASLD-betegek körében jelentősebb volt a krónikus vesebetegség előfordulása, mint a fibrosis nélküli vagy a steatosisban egyáltalán nem szenvedő betegeknél. A fibrosis független kockázati tényezőnek bizonyult a krónikus vesebetegség kockázatát tekintve (korrigált OR: 1,76; 95% CI: 1,05–2,96), valamint tovább növelte a diabéteses retinopathia prevalenciáját T1DM-betegekben a fibrosis nélküli steatosisos vagy steatosis nélküli betegcsoporthoz képest (51,1% vs. 34,2% vs. 26,3%). A vizsgálat a krónikus vesebetegség előfordulását a fibrosissal, a retinopathia előfordulását viszont a steatosisal hozta szorosabb összefüggésbe [29]. A rossz glykaemiás kontroll a diabéteses perifériás neuropathia egyik legerősebb kockázati tényezője. Kohorszvizsgálatban az ultrahangvizsgálattal igazolt zsírmáj és a distalis szimmetrikus polyneuropathia között összefüggést igazoltak T1DM-betegekben. A polyneuropathia gyakoribb volt a zsírmáj nélküli betegekhöz képest (51,0 vs. 17,1%) [30].

A macro- és microvascularis tényezők fokozott kockázatának magyarázata zsírmájjal szövődött diabétes esetén

Kezdetben a két multifaktoriális betegség hasonló kóroktanával, a közös kardiometabolikus kockázati tényezők jelenlétével magyarázták a fokozott szív- és érrendszeri kockázatot zsírmáj és T2DM együttes fennállása esetén: inzulinrezisztencia, kóros hepaticus lipidprofil és trigliceridmetabolizmus. A visceralis zsírszövet és a máj közötti intenzív kommunikáció, az idült gyulladás, a koaguláció és a fibrinolysis rendellenességei is szerepet játszhatnak a vascularis szövődmények megnövekedett kockázatában [31]. A hyperglykaemia, de leginkább a vércukorszint ingadozása, a portalis hyperinsulinaemia, az alacsony vércukorszinttől való félelem vagy a valódi hypoglykaemia miatt elfogyasztott egyszerű cukrok, a

következményes kalóriatöbblet járulhat hozzá a zsigeri zsírszövet gyarapodásához és a hepaticus és perifériás inzulinrezisztenciához T1DM-ben [17].

Az inzulinrezisztencia következtében a máj lipidfelvétele (szabad zsírsavak vagy *de novo* lipogenezis és észterifikáció), valamint a lipidlebontás (metabolizmus vagy β -oxidáció és -elimináció) közötti egyensúly megbomlik. A VLDL-eltávolítás nem tud lépést tartani a trigliceridfelvétel megnövekedett ütemével és az intrahepaticus termeléssel [32]. Az elzsírosodás folyamata a májban oxidatív stresszt, lipidperoxidációt, mitokondriális diszfunkciót és gyulladásos mediátorok felszabadulását idézi elő [33, 34]. A zsírszövet növekedése és átépülése is hozzájárul a lokális és szisztémás gyulladáshoz (CRP, TNF, IL6, endotelin-1, angiotenzinogén, transzformáló növekedési faktor- α), amely kiváltja a *de novo* lipogenezist és steatosist, emelve a hosszú láncú zsírsavak és csökkentve az adiponektinek szintjét. A máj zsíros degenerációja hepaticus inzulinrezisztenciához, steatohepatitishoz, a Kuppfer-sejtek aktiválásához vezet, így tovább fokozza számos proinflammatoricus citokin és hepatokin anyag felszabadulását [35]. A T2DM-et és a MAFLD-t is prothromboticus állapot jellemzi a megnövekedett trombocytareaktivitás, a magasabb prokoagulánszint (fibrinogén, koagulációs faktor VIII, plazminogénaktivátor-inhibitor) és az alacsonyabb endogénanti-koaguláns-koncentráció miatt [36, 37].

A bélflóra rendellenességei, a dysbiosis a fokozott endotoxintermeléssel, a barrier károsításával, a mikrobiális metabolitok (rövid szénláncú zsírsavak, lipopoliszacharidok), hepatotoxinok (etanol), nefrotoxinok (hippursav, fenil-acetát, krezol, indol, fenil-ecetsav, trimetil-amin) ugyancsak szerepet játszhatnak a vascularis szövődmények (cardiovascularis, nephropathia) kialakulásában [35]. A bélflóra megváltozása következtében módosult epesav-metabolizmus (az elsődleges epesavak szintje csökken) az LDL-anyagcsere befolyásolásával, a vazomotoros tónusra s a vérnyomásra gyakorolt hatásával növelheti a cardiovascularis kockázatot [35]. Bizonyos genetikai polimorfizmusokról (például PNPLA3, patatinszerű foszfolipáz domént tartalmazó fehérje-3) kimutatták, hogy NAFLD-ban előre jelzik a krónikus vesebetegség kockázatát [35]. A NAFLD progressziója előrehaladott fibrosis és cirrhosis irányába tovább súlyosbíthatja a folyamatot [38]. A 3. és 4. ábra szemlélteti a lehetséges összekapcsoló folyamatokat [37, 38.]

Következtetés

A MAFLD és a T2DM szövődményeinek előfordulása közötti összefüggés egyértelmű. A májelzsírosodás a szívinfarktus, a stroke, a szívelégtelenség és az összmor-talitás fokozott kockázatával jár együtt, és független rizikótényezője a cardiovascularis betegségek előfordulásának és a halálozás növekedésének T2DM-ben.

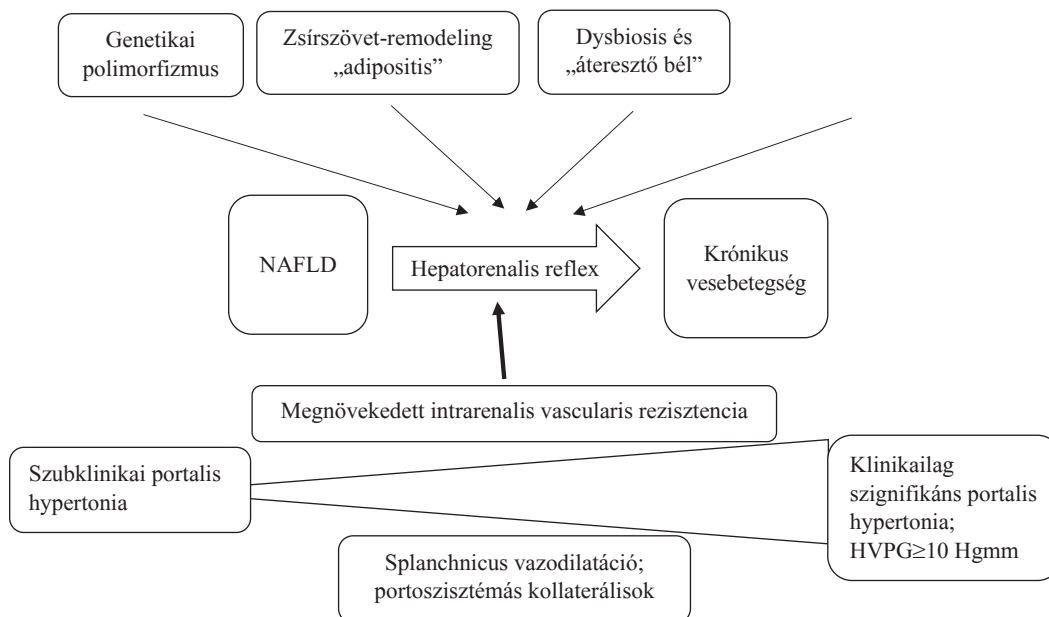
A közelmúltban végzett vizsgálatok a T1DM és a MAFLD összefüggését is vizsgálták. Az T1DM-betegek



3. ábra

A NAFLD, a T2DM és a szív- és érrendszeri betegségek potenciális patofiziológiai mechanizmusai [37]

CRP = C-reaktív protein; IL = interleukin; LPS = lipopoliszacharid; MAFLD = metabolikus diszfunkcióval összefüggő zsírmájbetegség; NAFLD = nem alkoholos zsírmájbetegség; PAI-1 = plazminogénaktivátor-inhibitor-1; SCFA = rövid szénláncú zsírsavak; sdLDL = kis sűrűségű, alacsony denzitású lipoprotein; T2DM = 2-es típusú diabetes mellitus; TMAO = trimetil-amin-N-oxid; TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa; VLDL = nagyon kis denzitású lipoprotein



4. ábra

Sematikus folyamatok a nem alkoholos zsírmájbetegség és a krónikus vesebetegség között [38]

HVPG = vena hepatica nyomásgradiens; NAFLD = nem alkoholos zsírmájbetegség

halálzásának a szív- és érrendszeri, főleg a koszorúér-betegségek a vezető okai.

A diabeteses retinopathia előfordulását a steatosis jelenlétével hozták szorosabb összefüggésbe, míg a szignifikáns fibrosis a krónikus vesebetegségek szempontjából meghatározó T1DM-ben. Ugyancsak a szignifikáns fibrosis jelentőségét hangsúlyozzák mind a T1DM-, mind a T2DM-betegek, mind az átlagpopuláció cardiovascularis eseményeinek és a halálzásának a tovább fokozott rizikójával kapcsolatban.

A diabetes és a MAFLD között szoros összefüggés áll fenn, a két kórkép egymás kockázati tényezői. A zsírmáj súlyossága, a szignifikáns fibrosis jelenléte a cukorbetegség független rizikótényezője, így feltételezhető, hogy kezelése – az elhízás és az inzulinrezisztencia befolyásolásán keresztül – csökkenti a cukorbetegség kockázatát és annak szövődményeit is. Az életmód-változtatás – a csökkent kalória felvétel és a megnövelt fizikai aktivitás révén a testsúlycsökkentés – a diabetes kockázatának kitett egyénekben késleltette a cukorbetegség manifesztációját és csökkentette a steatosis mértékét [39].

A két kórkép közös patogenetikai tényezői és gyakori együttes előfordulásuk alapján a cukorbetegség szűrése javasolt MAFLD és különösen fibrosis irányában. Elszírosodásra utalhat a GPT emelkedése, és a kórismét megerősítheti az ultrahangvizsgálat (ha 20% feletti a zsírtartalom). Kvantitatív zsírmeghatározás lehetséges tranziens elasztográfiához kapcsolt kontrollált ultrahang elnyelési paraméterrel (CAP) és a mágnesesrezonancia-képzés – protondenzitás-zsírfrakció (MRI-PDFF) vizsgálat. A májfibrosis nem invazív mérése biokémiai paraméterekkel (APRI-pontszám: GOT/thrombocytaszám), illetve képzéses módszerekkel lehetséges (tranziens elasztográfia, 'shear-wave' [nyírási] elasztográfia, mágnesesrezonancia-elasztográfia). A NAFLD-betegek diabetes, illetve megelőző állapotai irányában történő szűrése is ajánlott, orális glükóztolerancia-tesztel és a glikált hemoglobin meghatározásával [40].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: K. B.: Irodalomkutatás, a kézirat első változatának elkészítése és a kézirat véglegesítése. E. A., S. A., B. A.: A kézirat kritikus revíziója. N. G.: Irodalomkutatás, a kézirat kritikus revíziója. H. K.: Téma felvetés, irodalomkutatás, a kézirat kritikus revíziója. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek a közleménnyel összefüggő érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023; 77: 1335–1347.
- [2] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020; 73: 202–209.
- [3] Ajmera V, Kim BK, Yang K, et al. Liver stiffness on magnetic resonance elastography and the MEFIB index and liver-related outcomes in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of individual participants. *Gastroenterology* 2022; 163: 1079–1089.e5.
- [4] Mantovani A, Csermely A, Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6: 903–913.
- [5] Pár A, Pár G. Alcoholic liver disease – 2023. [Alkoholos májbetegség – 2023.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 1846–1864. [Hungarian]
- [6] Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015; 62(1 Suppl): S47–S64.
- [7] Park J, Kim G, Kim H, et al. The association of hepatic steatosis and fibrosis with heart failure and mortality. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 197.
- [8] Park J, Kim G, Kim BS, et al. The associations of hepatic steatosis and fibrosis using fatty liver index and BARD score with cardiovascular outcomes and mortality in patients with new-onset type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 53.
- [9] Park J, Kim G, Kim H, et al. The associations between changes in hepatic steatosis and heart failure and mortality: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 287.
- [10] Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 1567–1573.
- [11] Vieira Barbosa J, Milligan S, Frick A, et al. Fibrosis-4 Index as an independent predictor of mortality and liver-related outcomes in NAFLD. *Hepatol Commun.* 2022; 6: 765–779.
- [12] Vieira Barbosa J, Milligan S, Frick A, et al. Fibrosis-4 index can independently predict major adverse cardiovascular events in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2022; 117: 453–461.
- [13] Targher G, Bertolini L, Poli F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54: 3541–3546.
- [14] Wild SH, Walker JJ, Morling JR, et al. Cardiovascular disease, cancer, and mortality among people with type 2 diabetes and alcoholic or nonalcoholic fatty liver disease hospital admission. *Diabetes Care* 2018; 41: 341–347.
- [15] Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, et al. Synergistic increase in cardiovascular risk in diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 30: 631–636.
- [16] Trivedi HD, Tran Q, Fricker Z, et al. Type 2 diabetes complications are associated with liver fibrosis independent of hemoglobin A1c. *Ann Hepatol.* 2023; 28: 101087.
- [17] Mertens J, Van Gaal LF, Francque SM, et al. NAFLD in type 1 diabetes: overrated or underappreciated? *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021; 12: 204201882111055557.

- [18] Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008–2010. *JAMA* 2015; 313: 37–44.
- [19] Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol.* 2010; 53: 713–718.
- [20] Zhang L, Guo K, Lu J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased carotid intima-media thickness in type 1 diabetic patients. *Sci Rep.* 2016; 6: 26805.
- [21] Targher G, Pichiri I, Zoppini G, et al. Increased prevalence of cardiovascular disease in type 1 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Endocrinol Invest.* 2012; 35: 535–540.
- [22] Mantovani A, Mingolla L, Rigolon R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular disease in adult patients with type 1 diabetes. *Int J Cardiol.* 2016; 225: 387–391.
- [23] Garofolo M, Lucchesi D, Giambalvo M, et al. Fatty liver index is an independent risk factor for all-cause mortality and major cardiovascular events in type 1 diabetes: an 11-year observational study. *Cardiovasc Diabetol.* 2024; 23: 85.
- [24] Mantovani A, Morieri ML, Palmisano L, et al. Hepatic steatosis with significant fibrosis is associated with an increased 10-year estimated risk of cardiovascular disease in adults with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2023; 22: 204.
- [25] Targher G, Bertolini L, Chonchol M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2010; 53: 1341–1348.
- [26] Targher G, Mantovani A, Pichiri I, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1729–1736.
- [27] Tripolino C, Irace C, Cutruzzola A, et al. Hepatic steatosis index is associated with type 1 diabetes complications. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019; 12: 2405–2410.
- [28] Targher G, Pichiri I, Zoppini G, et al. Increased prevalence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes and non-alcoholic fatty liver. *Diabet Med.* 2012; 29: 220–226.
- [29] Mantovani A, Morieri ML, Aldigeri R, et al. MASLD, hepatic steatosis and fibrosis are associated with the prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2024; 50: 101497.
- [30] Mantovani A, Rigolon R, Mingolla L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of distal symmetric polyneuropathy in adult patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2017; 31: 1021–1026.
- [31] Forlani G, Giorda C, Manti R, et al. The burden of NAFLD and its characteristics in a nationwide population with type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2016; 2016: 2931985.
- [32] Mendez-Sanchez N, Cruz-Ramon VC, Ramirez-Perez OL, et al. New aspects of lipotoxicity in nonalcoholic steatohepatitis. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 2034.
- [33] Akazawa Y, Nakao K. To die or not to die: death signaling in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2018; 53: 893–906.
- [34] Winkler G, Wittmann I. Fat tissue as the primary target organ of insulin resistance in diabetes mellitus. [A zsírszövet mint a 2-es típusú diabéteszt kísérő inzulinrezisztencia egyik célszerve.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 3–10. [Hungarian]
- [35] Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14: 99–114.
- [36] Alessi MC, Bastelica D, Mavri A, et al. Plasma PAI-1 levels are more strongly related to liver steatosis than to adipose tissue accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 1262–1268.
- [37] Caussy C, Aubin A, Loomba R. The relationship between type 2 diabetes, NAFLD, and cardiovascular risk. *Curr Diab Rep.* 2021; 21: 15.
- [38] Lonardo A, Mantovani A, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis, and clinical and research implications. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 13320.
- [39] Pár G. Non-invasive tests for evaluation of the severity and prognosis of liver diseases. [A májbetegségek súlyosságának és prognózisának nem invazív vizsgálómódszerei.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 847–858. [Hungarian]
- [40] European Association for the Study of the Liver. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, et al. Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol.* 2021; 75: 659–689.

(Hagymási Krisztina dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: hagymasi.krisztina@med.semmelweis-univ.hu)