

Dr. Werling Klára

Nem alkoholos eredetű zsírmáj

Összefoglalás

A nem alkoholos zsírmáj a lakosság széles körét érintő betegség. Kialakulásában az inzulin rezisztencia és az oxidatív stressz játszik döntő szerepet. Gyakran tünetmentesen zajlik. A betegség diagnosztizálásában igen fontos szerepe van a májbiopsziának. A NASL a betegségek széles skáláját foglalja magában a steatosistól a steatohepatitisen és a májsejtek duzzadásán keresztül a májcirrhosis kialakulásáig.

A nem alkoholos steatohepatitis a NASL egy csoportját képviseli, melynél a zsírfelhalmozódás mellett hepatitis jelek is láthatók. A betegség kezelésében az anyagcsere eltérések kezelése és az ideális testsúly elérése a cél. A gyógyszeres kezelés ma még nem megoldott. Leginkább az ursodeoxycholsav és az antioxidáns kezelés javasolt, de a gyógyszerek hatása a betegség lefolyására nem tisztázott.

Bevezetés

A nem alkoholos eredetű zsírmájnak (NASL) nevezzük azokat az eseteket, amelyekben a hisztológiai vizsgálat az alkoholos májbetegséghez hasonló eltéréseket mutat, de a betegek anamnézisében alkoholfogyasztás nem szerepelt^{22,30}. A NASL a betegségek széles spektrumát foglalja magában az egyszerű steatosistól, a steatohepatitisen keresztül a májfibrosis, májzsugor kialakulásáig. A nem alkoholos steatohepatitis a NASL egy csoportját képviseli, melynél a zsírfelhalmozódás mellett hepatitis jelek is láthatók. A NASL klinikai jelentőségét az adja, hogy előfordulása számottevő és májcirrhosis, májelégtelenség kialakulásához vezethet⁴. A nem alkoholos eredetű zsírmájat el kell különíteni a másodlagos steatosisoktól, melyek pathogenesisükben és kórlefolásukban eltérnek a primer betegségtől. Ez utóbbi kialakulásában az inzulin rezisztencia, a kövérség, a 2. típusú diabetes és a

hyperlipidaemia játszik fontos szerepet. A szekunder okok között anyagcsere-betegségek, gyógyszerek, táplálkozási eltérések, fertőzések szerepelhetnek *1. táblázat*⁴.

Epidemiológia

A nem-alkoholos zsírmáj (NASL) a lakosság 10-24%-nál, míg a nem alkoholos steatohepatitis (NASH), a lakosság 2-3%-nál fordul elő a világ különböző területein^{4,15}. Leggyakrabban középkorú nőkben derül ki. Gyermekek 2,6%-ában észlelhető³¹. Gyakrabban találkozunk NASL kialakulásával kövéreknél, 2. típusú diabetesben és hyperlipidaemia esetén. A NASH olyan anyagcsere-betegségek hepaticus megjelenése, melyekre az obesitas, hyperinsulinaemia, a perifériás inzulinrezisztencia, a cukorbetegség és a hypertriglyceridaemia jellemző²⁸. A kövér egyének 30-100%-ban, a 2. típusú diabeteses betegek 10-75%-nál, míg hyperlipidaemia esetén 20-92%-ban fordulhat elő⁴. Túlsúlyos egyéneknél jelentősen nő a NASL prevalenciája, mely 27kg/m²-nél nagyobb test-tömeg indexet jelent²³. A betegség progresszióját fokozhatja a testsúly hirtelen csökkentése, melynek során májelégtelenség alakulhat ki⁸.

Pathogenesis

A betegség pathomechanizmusa részleteiben még nem tisztázott, de kialakulásában fontos szerepe van a májban zajló lipidperoxidációnak, a Kupffer sejtek és a mitochondriumok működési zavarának, valamint az ATP-hiánynak²⁵. A betegség kialakulásával kapcsolatos elképzelések közül a „két-csapás” (two-hit) teória a legelfogadottabb. Az első lépést a zsír felszaporodása jelenti a máj parenchymában, mely obesitas, 2. típusú diabetes, hyperlipidaemia esetén egyaránt előfordulhat. A második „csapás” a megnövekedett oxidatív stressz állapot¹⁰. A lipidek elsősorban trigliceridek formájában rakódnak le a májban. A zsírok felszaporodásának pontos oka nem ismert, de fontos szerepet játszik a lipidek hepaticus metabolizmusának megváltozása, mely az inzulin rezisztencia következménye. Az inzulin rezisztencia a lipolysisen és a hyper-

insulinaemián keresztül vezet a májban a zsír lerakódásához⁴. A lipolysis következtében nő a keringő zsírsavak mennyisége, fokozódik ezek felvétele a májba. A mitochondriumokban zajló β -oxidáció túlterheltsége vezet a zsírsavak felszaporodásához a hepatocytákban. A zsírsavak mennyiségének megnövekedése fokozza az oxidatív stressz kialakulását. A keletkezett szabadgyökök indukálják a lipidperoxidációt (LPO), melynek hatására a sejtmembrán, a mitochondriumok károsodása, sejthalál jön létre. A jelentős mennyiségben termelődő szabadgyökök az antioxidáns védekező rendszer kimerülését eredményezik.

Diagnosztika

Klinikai kép

A NASL legtöbbször tünetmentes, ritkán gyengeséget, fáradtságot, rossz közérzetet, jobb bordaív alatti fájdalmat, hasi diszkomfort érzést okoz. Fizikális vizsgálattal legtöbbször megnagyobbodott, puha, lekerekített, nem nyomásérzékeny májat tapintunk. Májcirrhosis kialakulásakor a májzsugor jellegzetes klinikai tüneteit figyelhetjük meg.

Laboratóriumi eltérések

A betegség gyakran véletlenül, rutin laboratóriumi vizsgálat során kerül felismerésre. Mérsékelt emelkedett transzamináz értékek jellemzik. Az aszpartát-aminotranszferáz (AST) és az alanin-aminotranszferáz (ALT) értékek hányadosa NASL-ban kisebb egynél, míg az alkoholos májbetegségekben nagyobb. Ezek az eltérések, valamint az emelkedett gamma-glutamil-transzferáz (GGT) és a magas mean corpuscular volumen (MCV) segít az alkohol okozta májkárosodástól történő elkülönítésben. Fontos adat az is, hogy az AST érték fibrosisban is nő, így NASL esetén az AST/ALT arány növekedése a betegség progresszióját mutathatja. Az alkalikus foszfatáz aktivitás ritkán haladja meg a normális szint kétszeresét. A máj kiválasztó és szintetizáló funkciójának zavarát jelző laboratóriumi értékek csak májcirrhosis kialakulása esetén változnak, így az esetek többségében a szérumbilirubin, a prothrombin, a szérumbilirubin szint-

Dr. Werling Klára
Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Kar
II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

je normális tartományban található. Hypersplenia esetén pancytopenia alakul ki. A betegek közel felében igazolható diabetes mellitus, 20-80%-nál hypertriglyceridaemia²⁸. Fokozott szérumszám ferritin érték és növekedett transferrin szaturáció a betegek 25-50%-ban igazolható¹⁴. A jelentős vaslerakódás a májban fokozza a betegség progresszióját, a fibrosis, cirrhosis kialakulását.

Májbiopszia végzésének indikációja

Májbiopszia végzése indokolt, ha a steatosisra utaló jelek mellett a necro-inflammatorikus enzimek kórosak. A szövettani vizsgálat egyéb májbetegségek kizárásához, a fibrosis súlyosságának megítéléséhez és a betegség prognózisának meghatáro-

zásához szükséges. Nem javasolt a májbiopszia olyan esetekben, amikor a fizikális jelek, az ultrahang vizsgálat steatosisra utal, de az enzimértékek nem mutatnak eltérést. Bár normális transzamináz értékek mellett is lehet progresszív betegség, de ez ritka. Ilyen esetekben a májbiopszia végzése ellen szól a betegség jó prognózisa és a szövettani mintavétel rizikója, szövődményei.

Szövettani kép

A NASL a szövettani kép alapján nehezen különíthető el az alkoholos májbetegségektől. A nem alkoholos zsírmájra a nagyseppes elzsírosodás, a lobuláris kevert sejtes gyulladás, a hepatocyták megduzzadása, necrosis, Manory-testek jelenléte és perisinusoidális fibrosis jellemző. A

szövettani minta vételekor az esetek 66%-ában találtak valamilyen fokú fibrosist, de cirrhosist csak az esetek 14%-ában igazoltak^{3-5,7,13,18,21-24,26,27,29}.

Képkalkáló eljárások

Hasi ultrahang vizsgálat az elzsírosodott májat fokozott echogenitásának látja a vese parenchymális részéhez képest. Komputertomográfia (CT) az elzsírosodott máj parenchymát alacsony denzitásúnak írja le. A steatosis legtöbbször diffúzan jelentkezik, de ritkán fokális formában is előfordulhat⁹, mely metastasis

képét utánozhatja. Ilyen esetben az MRI képes elkülöníteni a normál májban előforduló göccs elzsírosodást a „focal sparing”-tól, mely az elzsírosodott májban levő normális májszövet^{11,12}.

A NASL diagnosztikus kritériumai

A nem alkoholos zsírmájnak három fő diagnosztikus kritériuma van²⁶:

1. steatohepatitis szövettani igazolása
2. minimális vagy kis mennyiségű alkoholfogyasztás (kevesebb, mint 40 g/hét)
3. vírus hepatitisz és egyéb eredetű májbetegségek kizárása

Kórlefordulás, prognózis

Retrospektív tanulmányok eredményeire alapozva a NASL lefolyásának négy stádiumát különböztetjük meg: 1. steatosis; 2. steatohepatitis; 3. steatosis a máj sejtek megduzzadásával; 4. fibrosis, Mallory-testek jelenléte²³.

Vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a betegek 28%-ánál fordult elő progresszió, 59%-nál a betegség nem változott, míg 13%-nál javulás észlelhető^{17,21,26,27,29}. A fentiek alapján megállapítható, hogy a legtöbb esetben a NASL általában jó prognózisú betegség, de az esetek kisebb részében májszög és annak szövődményei fejlődhetnek ki. A steatosis együttes előfordulása egyéb májbetegségekkel, mint például hepatitis C vírus fertőzéssel, fokozza a betegség progresszióját^{2,9}. A fibrosis, májcirrhosis kialakulásának kockázati tényezője lehet a 45 évesnél idősebb életkor, az obesitas, a 2.típusú diabetes mellitus és az AST/ALT > 1.

Kezelés

A NASL kezelése ma még nem megoldott kérdés. A terápia alapja a bete-

1. táblázat

A nem alkoholos zsírmáj másodlagos okai

<p>Táplálkozási tényezők: malnutrició éhezés teljes parenteralis táplálás gyors testsúly csökkenés obesitas miatti sebészeti beavatkozások, bélresekcíók</p>
<p>Gyógyszerek: kortikoszteroidok szintetikus ösztrogének aszpirin Ca-csatorna blokkolók amiodaron tamoxifen tetraciklin methothrexat perhexilen valproát sav kokain antivirális szerek: zidovudin, didanosin, fialuridin</p>
<p>Anyagcsere-betegségek, genetikai okok: lipodystrophia diszbetalipoproteinaemia Weber-Christian betegség Wolman betegség Koleszterin-észter lerakódás terhességi akut zsírmáj</p>
<p>Egyéb okok gyulladásos bélbetegségek vékonybél diverticulosis bakteriális fertőzéssel humán immunodeficiens vírus fertőzés környezeti hepatotoxinok: foszfor, petrokémiai szerek, toxikus gombák, szerves oldószerek Bacillus cereus toxinok</p>

Angulo P. nyomán⁴

gek életmódjának megváltoztatása, mely magába foglalja az egészséges étkezést és a rendszeres testmozgást. A betegeket fel kell világosítani és meg kell győzni a változtatás szükségességéről. Együttműködés hiányában az eredmény nem lesz tartós. A hosszú távú hatás eléréséhez fontos a rendszeres kontroll, a betegek gondozása. A kövérek esetében az ideális testsúly elérése és fenntartása a cél. A hirtelen testsúlycsökkenés azonban a NASL progresszióját, májelégtelenséget eredményezhet. Fogykúra során a testsúly lassú csökkentése tanácsolt. Diabetes mellitusban és hyperlipidaemiában az anyagcsere betegségek kezelése, a vércukor és vérérszintjének normális tartományban tartása ajánlott⁶.

Az ursodeoxycholsav (UDCA) membránstabilizáló, citoprotektív és immunológiai hatással bíró nem toxikus epesav. Három tanulmány vizsgálta hatását a NASL kezelésében. 24 beteg esetében napi 13-15mg/kg dózis mellett a májenzimek szignifikáns javulását, a steatosis mértékének csökkenését tapasztalták¹⁹. Próbálkozások történtek betainnel, mely a methionin metabolikus ciklusának komponense, növeli az S-adenosylmethionin szintjét. 20 g napi dózisban egy év után javította a transzamináz értékeket, csökkentette a steatosis fokát, a necroinflammatio mértékét¹.

Az N-acetylcystein a glutathion előanyaga, amely emeli a glutathion szintjét és ezáltal csökkenti az oxidatív stressz állapotát a májban. Napi 1 g dózisban három hónapos kezelés kedvező hatású a NASL kezelésében¹⁶.

Az E vitamin antioxidáns hatása révén védi a membránokat a lipidperoxidációval szemben¹⁷. Egy kisebb betegszámot magában foglaló vizsgálat során gyermekek kezelésében eredményesen alkalmazták²⁰.

A fent említett gyógyszerek kedvező hatásának bizonyultak a NASL kezelésében, csökkentették a májenzim értékeket és a steatosis mértékét, de a betegség lefolyására kifejtett hosszú távú hatásuk megítélése további vizsgálatokat igényel.

Irodalomjegyzék:

1. Abdelmalek M, Angulo P, Jorgensen RA et al: Betaine for patients with nonalcoholic steatohepatitis a promising new agent. *Gastroenterology* 2000;118:A973.

2. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Vtm R, Ruggiero G: *Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity*. *Hepatology* 2001; 33:1358-64.

3. Adler M, Schaffner F: *Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients*. *Am J Med* 1979;67:811-6.

4. Angulo P: *Nonalcoholic fatty liver disease*. *N Engl J Med* 2002;346: 1221-1231.

5. Angulo P, KeachJC, Hatts KP, Lindor KD: *Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. *Hepatology* 1999;30:1356-62.

6. Angulo PA, Lindor KP: *Treatment of nonalcoholic fatty liver present and emerging therapy*. *Semin Liver Dis* 2001;21:81-88.

7. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA: *Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity*. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.

8. Cello IP, Grendell IH: *The liver in systemic conditions*. Philadelphia, W.B. Saunders, In: Zakim D, Boyer T.D.eds. *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. 1990:1428-1429.

9. Charlton M, Kasparova P, Weston S et al: *Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease*. *Liver Transpl.* 2001;7:608-14.

10. Day CP, James OF: *Steatohepatitis a tale of „two hits“?*. *Gastroenterology* 1998;114:842-845.

11. Debacre C, Rigant' s H, Laukens P: *Transient focal fatty liver infiltration mimicking liver metastasis*. *J Belge Radiol* 1998,81,174-5.

12. Diehl AM: *Nonalcoholic steatohepatitis*. *Semin Liver Dis* 1999; 19(2):221-229.

13. Diehl AM, Goodman 2, Ishak KG: *Alcoholic liver disease in nonalcoholics: a clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver disease*. *Gastroenterology* 1988;95:1056-62.

14. Eriksson S, Eriksson KF, Bondesson L: *Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: A reversible condition*. *Acta Med Scand* 1986;220:83-88.

15. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ: *Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes*. *Semin Liver Dis* 2001;21:17-26.

16. Gulbahar O, Karasu ZA, Ersoz G, et al: *Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine* (Abstract) *Gastroenterology* 2000; 118:A1444.

17. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, et al: *Long- and short-term d-alpha-tocopherol supplementation inhibits liver collagen alpha-1 (I) gene expression*. *Hepatology* 1997;26:250A.

18. Knobler H, Schattner A, Zhomicki T et al: *Fatty liver – an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome*. *QJM* 1999;92:73-9.

19. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS. et al: *Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcoholic induced steatohepatitis: a pilot study*. *Hepatology* 1996;23:1464-1467.

20. Lavine JE: *Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study*. *J Pediatrics* 2000;136:734-738.

21. Lee RG: *Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients*. *Hum Pathol* 1989;20:594-8.

22. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ: *Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease*. *Mayo Clinic Proc* 1980;55:434-438.

23. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Lin YC, McCullough AJ: *Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity*. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.

24. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoga A, de Moura MC: *Nonalcoholic steatohepatitis: clinico-pathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients*. *Dig Dis Sci* 1996;41:172-9.

25. Pinto HC, Chatham J, Chacko VP, Arnold C, Rashid A, Diehl AM: *Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis a pilot study*. *JAMA* 1999;282:1659-1664.

26. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LV: *The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years*. *Hepatology* 1990;11:74-80.

27. Ratzin V, Giral P, Charlotte F et al: *Liver fibrosis in overweight patients*. *Gastroenterology* 2000;118: 1117-23.

28. Sanyal AJ: *Nonalcoholic steatohepatitis*. *Clinical Perspectives in Gastroenterology* 2002 May/June 129-139.

29. Teli MR, James OFW, Burt AD, Beunett MK, Day CP: *The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study*. *Hepatology* 1995;22:1714-9.

30. Tilg H: *Nicht alkoholische Steatohepatitis: Epidemiologie, Diagnose und Therapy*. *Dtsch Med Wschr* 2001;126:467-471.

31. Torminaga K, Kurata IH, Chen YK et al: *Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey*. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-9.